

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**ANÁLISIS COMPARATIVO DEL EFECTO DEL
CAMBIO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COMBINADA
(TRIPLE) CON RESPECTO A LA TERAPIA SIMPLIFICADA
UTILIZADA EN EL TRATAMIENTO POR VIH/SIDA**

ANDREA MORENO MERCADO

TUTOR: DR. LUIS DIEGO BRENES VARGAS

SAN JOSÉ, COSTA RICA, DICIEMBRE, 2019

Agradecimientos

A Dios, gracias por cada momento durante la realización de esta tesis, gracias porque ser la base de mi vida, por cada día en que me permitió despertar, no solo con vida, sino también con salud, fuerzas y empeño. Gracias a Dios, porque Su amor, Su gracia y Su bondad no tienen fin, porque todos mis logros son resultado de Su ayuda y porque es gracias a Él que esta meta está cumplida.

Gracias a mis padres por dedicar su vida en mi formación, por todo el amor recibido, por los valores inculcados, el esfuerzo y la paciencia durante tantos años. Gracias por creer en mí y ser mi motivación para cada día salir adelante. A mis hermanos, Diego, Melvin, Christopher, gracias por apoyarme en cada decisión y proyecto. Gracias Dios por permitirme tener y disfrutar de mi familia.

A mi esposo, Kevin, por su apoyo incondicional, por ser mi compañero de vida y por estar presente en cada paso de mi carrera profesional e impulsarme a seguir siempre mis sueños.

A mis amigos y compañeros, por su valiosa presencia en mi vida. Gracias todos los que estuvieron presentes durante toda o la mayor parte del desarrollo de esta tesis, gracias a aquellos que, con respeto, buen humor y cariño, hicieron amenos mis años universitarios y mi vida. Gracias a todos.

A mi tutor el Dr. Luis Diego, por ser la guía que necesitaba en este proceso, y a todos mis profesores, quienes a lo largo de estos años hicieron aportes en mi formación profesional. ¡Que Dios los bendiga a todos!

Dedicatoria

El presente trabajo está dedicado a mi familia, por haber sido mi apoyo a lo largo de toda mi carrera universitaria y a lo largo de mi vida, y a todas las personas especiales que me acompañaron en esta etapa, aportando a mi formación tanto, profesional y como ser humano.

Así mismo, dedico esta investigación a todas aquellas personas que viven con VIH/SIDA, a quienes han perdido la vida a causa de esta enfermedad y a los familiares de las personas que la padecen.

Tabla de Contenido

Agradecimientos	2
Dedicatoria.....	3
Figuras	8
Tablas	10
Índice de abreviaturas.....	11
Resumen	14
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	16
Planteamiento del Problema	16
Objetivos.....	18
Objetivo general	18
Objetivos específicos	18
Justificación	19
Proyecciones.....	20
Antecedentes.....	20
CAPITULO II: MARCO REFERENCIAL.....	26
Enfermedades infecciosas.....	26
Infección Viral.....	27
Virus de la Inmunodeficiencia Humana y SIDA.....	28
Descubrimiento y distribución.....	30
Epidemiología.....	31
Fisiopatología	37
Ciclo de replicación viral.....	40
Diagnóstico y Estadificación de la enfermedad	42
Manifestaciones Clínicas	44
Prevención	46

Antirretrovirales.....	46
Historia	48
Clasificación	49
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos/nucleótidos (ITIAN)	49
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)	54
Inhibidores de la proteasa (IP).....	57
Inhibidores de la Fusión	61
Antagonistas de los correceptores CCR5	62
Inhibidores de la integrasa (II)	62
Inhibidores postfijación (IPF).....	64
Potenciadores farmacocinéticos	65
Guía de recomendaciones internacionales.....	66
Inicio de la terapia antirretroviral	66
Personas sin tratamiento previo.....	66
Tratamiento de primera línea.....	67
Tratamiento de segunda y tercera línea	68
Infección aguda y reciente (temprana) por VIH.....	69
Combinaciones de dosis fija y regímenes de una vez al día.....	69
Cambio de la terapia antirretroviral.....	70
Qué no se debe usar	70
Falla virológica.....	71
Abordaje a nivel nacional.....	71
Inicio de la terapia antirretroviral	72
Pacientes sintomáticos con infección crónica	72
Pacientes asintomáticos con infección crónica.....	72

Monitoreo y seguimiento.....	73
Cambio de la terapia antirretroviral.....	73
Falla virológica.....	74
Terapia antirretroviral combinada (triple)	74
Terapia antirretroviral simplificada	74
Factores que influyen en el cambio de terapia antirretroviral	76
Costo-beneficio de la terapia antirretroviral.....	76
Falla virológica.....	79
Resistencia a los antirretrovirales	80
Adherencia al tratamiento antirretroviral	81
Efectos adversos e interacciones de la terapia antirretroviral.....	82
CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO	85
Enfoque de la investigación.....	85
Diseño de la investigación.....	85
Criterios de inclusión y exclusión	86
Fuentes de información.	88
CAPITULO IV: ANALÍISIS DE LOS RESULTADOS	91
Efectividad de la terapia antirretroviral combinada (triple)	92
Efectividad de la terapia antirretroviral simplificada completa.....	94
Factores que inciden en el cambio de terapia antirretroviral combinada con respecto a la terapia simplificada.....	98
Efectos adversos e interacciones	100
Falla virológica.....	103
Resistencia a los antirretrovirales	104
Costo-beneficio.....	105

Adherencia.....	108
Comparación de la terapia antirretroviral combinada (triple) y la terapia simplificada completa.	110
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	118
Conclusiones.....	118
Recomendaciones	119
A los pacientes.....	119
A los profesionales en salud	119
A las instituciones educativas.....	120
A las instituciones que brindan servicios de salud.	120
A las futuras investigaciones	120
BIBLIOGRAFÍA	121

Figuras

Figura 1. Estructura del VIH	29
Figura 2. Número global de muertes relacionadas con el SIDA, periodo 1990-2017 y el objetivo para el 2020.	33
Figura 3. Número global de nuevas infecciones por VIH, periodo 1990-2017 y el objetivo para el 2020.	33
Figura 4. Estimación de adultos y niños viviendo en el mundo con VIH para el periodo 1990-2017	34
Figura 5. Número de personas (en millones) que reciben tratamiento antirretroviral por regiones, para el 2018.....	34
Figura 6. Número estimado de nuevas infecciones por VIH en Costa Rica, periodo 2010-2017	35
Figura 7. Número de muertes debidas al SIDA en Costa Rica, periodo 2010-2017.....	36
Figura 8. Ciclo de replicación del VIH.....	41
Figura 9. Sitios de acción de los agentes antirretrovirales en el ciclo replicativo del VIH-1	47
Figura 10. Simplificación de la terapia antirretroviral	75
Figura 11. Precio promedio mensual de los antirretrovirales comúnmente utilizados. (Actualizados en noviembre, 2018).....	77
Figura 12. Precio mensual de los antirretrovirales coformulados como regímenes de una tableta diaria. (Actualizados en noviembre, 2018).....	79
Figura 13. Interacciones comunes de algunos fármacos ARV y el manejo sugerido según la WHO.....	84
Figura 14. Efectos adversos de mayor incidencia en los regímenes de EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF y ATV + RTV + FTC / TDF.....	101
Figura 15. Porcentaje de pacientes con niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 <50 copias/ml	110
Figura 16. Tasa de adherencia a la terapia antirretroviral, la respuesta virológica y carga de pastillas, según el tamaño de la muestra.....	112

Figura 17. Perfil de eficacia de diferentes regímenes simplificados o regímenes que potencialmente conducen a un regimen simplificado en pacientes sin tratamiento previo.

..... 116

Tablas

Tabla 1. Tratamiento de primera línea para adultos, adolescentes, niños, mujeres embarazadas y en lactancia.....	67
Tabla 2. Resumen de tratamiento de primera, segunda y tercera línea para adultos, adolescentes, niños, mujeres embarazadas y en lactancia.	68
Tabla 3. Coformulados de medicamentos antirretrovirales en un solo comprimido.....	76
Tabla 4. Unidades de análisis de la investigación	86
Tabla 5. Fuentes de información.	88
Tabla 6. Resultados de efectividad del tratamiento antirretroviral.....	91
Tabla 7. Razones principales para la modificación del tratamiento ARV en pacientes VIH positivos con regímenes simplificados y no simplificados.	99
Tabla 8. Comparación del costo mensual de la terapia antirretroviral simplificada completa y la terapia combinada triple.	107
Tabla 9. Comparación de la efectividad del régimen ARV simplificado completo y el régimen combinado (triple)	117

Índice de abreviaturas

ABC: Abacavir
ADN: Ácido desoxirribonucleico.
ARN: Ácido ribonucleico.
ARV: Antirretroviral.
ATV: Atazanavir.
AUG: Área bajo la curva
AZT: Zidovudina.
BLV: Virus de leucemia bovina
CCR5: Quimiocina receptora de tipo 5.
CD4+: Cúmulo de diferenciación 4.
CD8+: Cúmulo de diferenciación 8.
CD: Células Dendríticas.
CDC: Centro para el control y prevención enfermedades.
COBI: Cobicistat.
CXCR4: Proteína en la superficie de ciertos inmunocitos.
CYP: Citocromo P450
D4T: Estavudina
DDI: Didanosina.
DdATP: Dideoxiadenosina trifosfato
DOR: Doravirina
DRV: Darunavir.
DTG: Dolutegravir
IBA: Ibalizumab-uiyk.
EFV: Efavirenz.
ETR: Etravirina
ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
EMA: Agencia Europea de Medicamentos.
EVG: Elvitegravir.
FTC: Emtricitabina.
FPV: Fosamprenavir.

HAART: Terapia antirretroviral altamente activa.

HLA-A: Antígenos leucocitarios humanos.

HLA-B: Antígenos leucocitarios humanos.

HDL: Lipoproteína de alta densidad.

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

HTLV: Virus de Células T de Humano

IDV: Indinavir.

Ig: Inmunoglobulina

II: Inhibidores de integrasa.

ITIAN: Inhibidores de transcriptasa reversa análogo nucleósidos / nucleótidos

ITNN: Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos.

IP: Inhibidores de proteasa.

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LPV: Lopinavir.

MVC: Maraviroc.

NK: Natural killer.

NVP: Nevirapina.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PEP: Profilaxis posexposición.

PrEP: Profilaxis preexposición.

RAL: Raltegravir

RPV: Rilpivirina

RTV: Ritonavir.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SIV: virus de inmunodeficiencia en simios

SNC: sistema nervioso central.

SQV: Saquinavir.

SRV: regímenes de una sola tableta.

TAR/TARV: Tratamiento antirretroviral.

TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad.

T CD4+: Linfocito T CD4.

TDF: Tenofovir.

TPV: Tipranavir

T-20: Enfuvirtide

UDP: UDP-glucuronosiltransferasa.

VHB: Virus de Hepatitis B.

VHC: Virus de Hepatitis C

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

ZDV: Zidovudina.

Resumen

El VIH/SIDA continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública mundial. Desde que se declararon los primeros casos hace más de 35 años, 78 millones de personas han contraído el VIH en todo el mundo. En respuesta a la epidemia emergente del VIH, se desarrolló una terapia antirretroviral efectiva siendo este uno de los logros más importantes de la medicina moderna. Sin embargo, no pasó mucho tiempo después de que el primero de estos medicamentos estuvo disponible cuando surgió el problema acerca de los beneficios y riesgos de la utilización de esta terapia, de la misma manera existen tantas combinaciones disponibles actualmente que las elecciones de tratamiento son complejas.

De esta manera surge el problema de ¿Cuál es el efecto del cambio de la terapia antirretroviral combinada (triple) con respecto a la terapia antirretroviral simplificada en pacientes en tratamiento por VIH/SIDA?

El objetivo general de la investigación se planteó de la siguiente manera: Analizar el efecto del cambio de terapia antirretroviral combinada (triple) con respecto a la terapia simplificada para identificar la factibilidad de la aplicación de ambos esquemas en el tratamiento por VIH/SIDA

En cuanto a metodología en la presente investigación se realizó una revisión bibliográfica transversal y descriptiva que recolectó información actualizada acerca de las terapias antirretrovirales en el esquema simplificado completo y en el esquema combinado triple. De esta manera se analizaron 17 fuentes bibliográficas para la realización de los resultados mediante la revisión de artículos científicos, bases de datos y libros académicos.

Se obtuvieron resultados relevantes acerca de los efectos que producen el cambio de terapia antirretroviral, estos se definieron en cuanto a la efectividad resultante en la utilización de cada tipo de terapia en los pacientes VIH positivos. Se muestra de esta manera que, los pacientes que se acogieron a un esquema simplificado presentan una supresión de la carga viral (ARV de VIH-1 <50 copias/ml) significativamente mayor en comparación con los pacientes con el esquema combinado; de la misma manera, existen mejoras en el recuento

de cifras de CD4+ en los dos esquemas de tratamiento utilizados, aunque las diferencias entre ambos regímenes no son estadísticamente significantes en cuanto al último parámetro.

Además, se logró identificar los factores que influyen en el cambio de terapia ARV; se confirman entre estos, la falta de adherencia, los eventos adversos, las interacciones farmacológicas, el costo-beneficio de la terapia, el deseo de simplificar un régimen, las fallas virológicas y resistencia a los FARV.

Se concluye que el esquema ARV simplificado completo provoca una mejor efectividad en los pacientes evaluados; por lo tanto, es el régimen de preferencia.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

Los esfuerzos para detener la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) han fracasado en gran manera. A pesar de la atención y los recursos, la pandemia mundial de VIH ha sido marcada por un número creciente de personas que viven con el VIH. En general, se estima que 35 millones de personas vivían con el VIH en todo el mundo en el 2013, con un aumento de 5 millones en los 10 últimos años. Aunque la prevalencia mundial del VIH es del 0,8%, en algunos países esta prevalencia es mucho mayor. Por ejemplo, en Suazilandia (un pequeño país africano) el 26% de la población adulta está infectado por el VIH, la región africana es la más afectada, con dos tercios de las nuevas infecciones. (Hoffmann & Gallant, 2014)

Según datos de la ONUSIDA (2018) el VIH, que continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública mundial, desde que se declararon los primeros casos hace más de 35 años, 78 millones de personas han contraído el VIH y 35 millones han muerto por enfermedades relacionadas con el SIDA en todo el mundo. Además, los datos más actualizados indican que para el año 2018, 37.9 millones de personas en todo el mundo vivían con el VIH, de las cuales 36. 2 millones eran son adultos y 1.7 millones eran son niños. Se identificó, también, además que para el mismo año 1.7 millones de personas fueron nuevos casos.

Además, se estimó que, en el año 2017, el 75% de las personas que vivían con el VIH alrededor de mundo conocía su estado serológico y alrededor de 9.4 millones de personas no sabían que vivían con el VIH. Entre las personas que conocían su estado, cuatro de cada cinco (79%) tenían acceso al tratamiento antirretroviral (ARV), aproximadamente 21.7 millones de personas, lo que permite evidenciar que alrededor de 15.2 millones de personas en todo el mundo carecen actualmente de la terapia ARV. (ONUSIDA, 2018, p.2)

En Costa Rica se tiene registro de que fue partir de 1998 cuando se introdujo la terapia antirretroviral, sin embargo, el primer caso de SIDA ocurrió en 1983 en el grupo de pacientes hemofílicos. Además, en un análisis de las tasas de VIH y SIDA para el período 2002-2015,

se observó un aumento en los casos de VIH, a excepción de los años 2008 y 2009 probablemente debido al efecto la sub-notificación. Para el mismo período (2002-2015), se diagnosticaron 8124 casos de VIH (182.5/100000 habitantes) en el país. (Ministerio de Salud , 2016)

Otros datos del país indican que la prevalencia del VIH en la población general es de 0.14, en el grupo de 15 a 24 años es de 0.11 y en el de 15 a 49 años es de 0.26, siendo el grupo de edad más afectado el de 20 a 49 años, además la población masculina tiene una mayor incidencia de nuevos casos detectados, siendo alrededor del 80.5% del total de la población, donde aproximadamente 4 hombres por cada mujer en Costa Rica presentan el virus. Así mismo, se encontró que el grupo de edad con mayor predominio fue el de 20 a 49 años, siendo la provincia de San José la que registra la tasa más alta (250.8/100000 habitantes), seguida de Heredia y Puntarenas. (Ministerio de Salud , 2016)

En respuesta a la epidemia emergente del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se desarrolló una terapia antirretroviral efectiva siendo este uno de los logros más importantes de la medicina moderna. Sin embargo, no pasó mucho tiempo después de que el primero de estos medicamentos estuvo disponible cuando surgió el problema de cuándo es el momento óptimo en el curso de la enfermedad para usar estos agentes, y la respuesta, enmarcada en términos de un equilibrio entre los beneficios potenciales de la terapia y sus riesgos y costos, ha evolucionado junto con la terapia contra el VIH y la comprensión de sus beneficios y desventajas. (Sellers & Wohl, 2014)

Por su parte Arribas (2015) menciona que con tantos fármacos antirretrovirales y con tantas combinaciones disponibles actualmente, las elecciones de tratamiento son complejas y aunque hay disponibles varias guías de tratamiento para ayudar a los facultativos a seleccionar opciones de terapia para el tratamiento es posible que exista cierto retraso en la actualización de estas guías. Es posible que en muchos casos los pacientes se vean en la necesidad de cambiar de régimen debido a circunstancias relacionados con el fármaco, con la enfermedad o con los mismos pacientes. Indica además que una elevada cantidad de píldoras ha demostrado ser un indicador de incumplimiento del tratamiento.

Se ha descrito que los proveedores de salud pueden utilizar distintas combinaciones de antirretrovirales para tratar la infección, siendo posible que un paciente necesite tomar varias tabletas al día, lo que puede generarle dificultad para seguir el plan de tratamiento haciendo que la terapia antirretroviral resulte poco efectiva en ciertos casos, también puede provocar que el virus desarrolle resistencia a los medicamentos. La utilización de una terapia simplificada en la que se ingiere una tableta diaria, cuyo contenido es una combinación de dos o más medicamentos antirretrovirales en dosis fijas, puede ayudar a mejorar su calidad de vida. (Sissons, 2018)

De esta manera se plantea la siguiente interrogante: ¿Cuál es el efecto del cambio de la terapia antirretroviral combinada (triple) con respecto a la terapia antirretroviral simplificada en pacientes en tratamiento por VIH/SIDA?

Objetivos

Objetivo general

Analizar el efecto del cambio de terapia antirretroviral combinada (triple) con respecto a la terapia simplificada en la factibilidad de la aplicación de ambos esquemas en el tratamiento por VIH/SIDA.

Objetivos específicos

Determinar la efectividad de la terapia antirretroviral combinada (triple) y la terapia simplificada utilizada en el tratamiento por VIH/SIDA.

Identificar los factores que inciden en el cambio de terapia antirretroviral combinada con respecto a la terapia simplificada.

Comparar el esquema de terapia antirretroviral combinada (triple) con el esquema simplificado empleado en el tratamiento por VIH/SIDA.

Justificación

Los beneficios de utilizar tratamiento antirretroviral temprano en paciente infectados por VIH han sido descritos por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (2017); este ente les recomienda, a todas las personas con el VIH, iniciar el tratamiento antirretroviral lo más pronto posible, para tener una vida más larga, sana, y reducir el riesgo de transmisión del virus, especialmente en aquellas personas en ciertas situaciones especiales, como las mujeres embarazadas, todas las personas con SIDA, con ciertas enfermedades y coinfecciones relacionadas con la infección por el VIH.

El surgimiento de nuevos tratamientos antirretrovirales, más prácticos y efectivos para pacientes VIH positivos es de vital trascendencia. Es, por esto, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona que el TAR ha evolucionado a medida que han ido aumentando las evidencias de los beneficios para los pacientes, por lo que el aumento del conocimiento del estado serológico, el fortalecimiento de la atención farmacológica, el logro de una permanencia en tratamiento continuo, y la observancia óptima a largo plazo, siguen planteando retos importantes en muchos entornos a nivel mundial. (Organización Mundial de la Salud, 2013).

Los avances en la terapia antirretroviral (TAR) han transformado la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en una enfermedad crónica; la esperanza de vida en personas que viven con el VIH/SIDA sigue demorando aproximadamente 5 años, en comparación con la población general. Las personas que viven con el VIH tienen una mayor prevalencia de morbilidades relacionadas con la edad; sin embargo, la utilización de combinaciones de antirretrovirales ha permitido mejorar la calidad de vida de millones de infectados por VIH en todo el mundo. (Van Epps & Kalayjian, 2017).

Además, el conocimiento y utilización de terapias antirretrovirales efectivas y seguras, en paciente VIH positivos, podrá contribuir a cumplir los objetivos propuesto por las Naciones Unidas en su programa 90-90-90, en el que se espera poner fin a la epidemia en el 2030, y que para el 2020 el 90% de las personas que vivan con el VIH conozcan su estado serológico respecto al VIH; además, que el 90% de las personas diagnosticadas con el VIH

reciban terapia antirretroviral continuada, y que el 90% de las personas que reciben terapia antirretroviral tengan una adecuada supresión viral. (ONUSIDA, 2015).

Por lo tanto, mostrar opciones más simplificadas de tratamiento antirretroviral es importante, puesto que permitirá mejorar la calidad de vida de las personas que diariamente utilizan la terapia. De acuerdo con lo anterior, las guías de la OMS mencionan que la selección de un régimen debe individualizarse sobre la base de la eficacia virológica, la toxicidad, la cantidad de píldoras, la frecuencia de la dosis, los resultados de los análisis de resistencia y las condiciones de comorbilidad. Se indica, además, que algunos de los regímenes más antiguos son efectivos, pero son regímenes que comportan una gran cantidad de píldoras, por lo que el uso de esquemas que reduzcan el número de comprimidos diarios será de ayuda en los casos de incumplimiento del tratamiento por parte del paciente. (Arribas, 2015).

Proyecciones

Se desea mostrarles, a los profesionales de la salud, información relevante con respecto a la utilización de las terapias antirretrovirales en el esquema combinado y en el esquema simplificado.

Se pretende nutrir las bases teóricas, acerca de la terapia antirretroviral, con los resultados obtenidos en esta investigación.

Se aspira a utilizar la información, obtenida en esta revisión bibliográfica, para actualizar a todo el personal que intervenga en el tratamiento de pacientes con infección por VIH/SIDA, de manera que la asistencia y servicios que se le brinden, a esta población, sean los más efectivos y beneficiosos.

Antecedentes

Para fundamentar esta investigación, se procedió a utilizar bases de datos electrónicas como Pubmed, Elsevier, Ebsco, Binasss, Science, Scielo y Clinical Trials, las cuales

permitieron recopilar artículos científicos, cuyo tema se fundamentara en estudios que analizan los principales aspectos relacionados con la terapia antirretroviral; así mismo, se consultaron fuentes de información en bibliotecas, como las de la Universidad Internacional de las Américas, Universidad de Costa Rica y Hospital Calderón Guardia.

Antecedentes históricos

El SIDA es una de las enfermedades infecciosas más devastadoras en la historia de la humanidad, y su causa, el virus de inmunodeficiencia humana, ha sido responsable de casi 75 millones de casos en todo el mundo. Poco después de los primeros reportes de SIDA en los Estados Unidos, en 1981, y el aislamiento del VIH-1 dos años más tarde, se descubrió que la enfermedad estaba establecida en poblaciones heterosexuales de África central y oriental. Desde la década de 1920, Kinshasa (en lo que hoy es la República Democrática del Congo) fue el foco de la transmisión temprana, y la fuente de virus pandémicos anteriores a 1960 en otros lugares. (Faria *et al.*, 2014).

Los primeros casos esporádicos se informaron a finales de 1970; en todos ellos había la infección por *Cándida* como un denominador común, principalmente la boca y el esófago, con erupciones cutáneas en distintas partes del cuerpo, que correspondían a una forma de sarcoma de Kaposi, neumonía por *Pneumocystis carinii*, daños neurológicos y una supresión del sistema inmunitario inexplicable. Estos casos aparecieron en lugares distintos como Portugal, Haití, Francia y Estados Unidos, pero no se tuvieron en cuenta. Fue el 5 de junio de 1981 la primera vez que se habló oficialmente de la enfermedad en la Facultad de Medicina de la Universidad de California. El 24 de septiembre de 1982, durante un encuentro de la *Food and Drug Administration* (FDA) sobre productos de sangre, se propuso llamar a la nueva enfermedad: síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). (Miranda & Nápoles, 2009).

En 1987, los primeros ensayos clínicos demostraron que la zidovudina (ZDV) (desarrollada en la década de los sesenta como agente contra el cáncer) inhibía la transcriptasa inversa en un retrovirus de ratón. Seis años después de la aparición de los primeros casos de SIDA, se aprobó el uso clínico de ZDV para el tratamiento de la infección por el VIH. A este primer fármaco antirretroviral le siguieron otros inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) utilizados durante los siguientes años,

primero en monoterapia y luego en combinaciones dobles. Posteriormente, se identificó que en ambas estrategias terapéuticas se desarrollaban mutaciones, por lo que en 1996, con la adición de un inhibidor de la proteasa (IP) a una pareja de ITIAN, se logró suprimir la replicación del VIH. (Lozano & Domingo, 2015).

Antecedentes internacionales

En un estudio abierto y aleatorizado realizado en New York, llamado *Randomization to Once-Daily Stavudine Extended Release/Lamivudine/Efavirenz Versus a More Frequent Regimen Improves Adherence While Maintaining Viral Suppression*, se buscó evaluar el efecto de la simplificación del régimen ARV en el mantenimiento de la supresión virológica y la adherencia al tratamiento. En los 320 pacientes adultos infectados con VIH, con régimen de ARV dos veces al día o más frecuente, hubo un cambio a un régimen de una vez al día de efavirenz, estavudina y lamivudina. (Boyle *et al.*, 2009).

Boyle *et al.* obtuvieron que la proporción de pacientes que mantuvieron la supresión virológica en la semana 48, con el tratamiento simplificado, fue del 80.0% versus el 75.8% de los pacientes con el régimen anterior. La adherencia y la satisfacción con el tratamiento favorecieron al grupo con el régimen una vez al día, donde el 91.0% de los pacientes prefirió el régimen más simple. Se concluye que la simplificación de la terapia ARV una vez al día mantiene la supresión virológica, al tiempo que mejora la adherencia y la satisfacción del paciente. (Boyle *et al.*, 2009).

En San Francisco, Estados Unidos, en el 2010, en un estudio observacional prospectivo llamado “*A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple table regimens in HIV+ homeless and marginally housed people*”, realizado por Bangsberg, Ragland, Monk & Deeks, se evaluó la adherencia y la respuesta virológica entre una cohorte de personas sin hogar y con alojamiento marginal, los cuales utilizaron el régimen de comprimidos únicos efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (EFV/FTC/TDF). Se obtuvo, como resultado, una mayor adherencia y una supresión viral mayor (69.2% versus 46.5%) en el régimen STR, en comparación con el tratamiento de varios comprimidos una vez al día.

En el 2012, en la Universidad Autónoma de Barcelona, se elaboró un estudio llamado “*Once-Daily Single-Tablet Regimens: A Long and Winding Road to Excellence in Antiretroviral Treatment*” (Regímenes de una sola tableta una vez al día: el camino hacia la excelencia en el tratamiento antirretroviral), realizado por Llibre y Bonaventura, quienes, mediante una revisión bibliográfica, exponen que la simplificación principal del tratamiento antirretroviral incluye medicamentos con farmacocinética favorable, que permiten la administración una vez al día, que no necesitan ajustes de dosis y no tienen toxicidades adicionales, como el Coformulado efavirenz/tenofoviridisoproxilfumarate/emtricitabine, aprobado en el 2006.

En un metaanálisis, llamado *Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials*, se realizó una búsqueda en 4 bases de datos hasta el 2013; se investigó el impacto del régimen de la tableta una vez al día, frente a la de dos veces al día en la adherencia y los resultados virológicos. Diecinueve estudios cumplieron con los criterios de inclusión; se obtuvo que la adherencia promedio fue moderadamente más alta en los regímenes de una vez al día, que en los regímenes de dos veces al día (diferencia de medias ponderada del 2.55%). Tanto la adherencia como la supresión de la carga viral disminuyeron con el tiempo, pero la adherencia disminuyó menos con la dosis de una vez al día. Se concluye que la menor carga de tabletas se asoció con una mejor adherencia al TAR y una mejor supresión virológica. (Nachegea *et al.*, 2014).

Velvanathan, Islahudin, Sim & Taha (2016) realizaron un estudio denominado *Simplification of HAART therapy on ambulatory HIV patients in Malaysia: a randomized controlled trial*, donde se buscó evaluar el impacto de un régimen simplificado, que contiene emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y efavirenz (EFV), versus una combinación de dosis múltiples de los mismos tres medicamentos en los resultados clínicos, el cumplimiento y la calidad de vida en pacientes ambulatorios con VIH de Malasia. Los 120 pacientes fueron separados en dos grupos de 60 personas, para recibir uno u otro régimen.

Los resultados obtenidos indicaron que los pacientes con un régimen ARV simplificado tuvieron un aumento de recuento de CD4+ significativamente mayor, en comparación con el grupo del régimen combinado triple; por su parte, la carga viral

permaneció indetectable en ambos grupos. Se concluye que la simplificación del régimen demuestra un resultado clínico positivo, adherencia y mejor calidad de vida en pacientes locales con VIH. (Velvanathan, Islahudin, Sim & Taha, 2016).

En el 2017 se elaboró un análisis retrospectivo, en el que se incluyeron 3212 pacientes desde el 2004 hasta el 2013. El estudio, llamado *Effectiveness and tolerance of single tablet versus once daily multiple tablet regimens as first-line antiretroviral therapy - Results from a large french multicenter cohort study*, buscó comparar la eficacia, tolerancia y adherencia al tratamiento ARV de primera línea en el régimen de una única tableta versus el régimen de múltiples tabletas al día. Se obtuvo que la discontinuación del tratamiento fue mejor en pacientes que utilizaron el régimen simplificado (mediana del tiempo hasta la interrupción del tratamiento mayor); así mismo se observó una menor falla virológica en el grupo con el régimen de una tableta diaria. Se concluye que el cambio de terapia puede ser efectivo para aquellos pacientes con problemas en la adherencia al tratamiento ARV. (Cotte *et al.*, 2017).

Griffith *et al.* (2019) llevaron a cabo un estudio en los Estados Unidos, cuyo objetivo fue examinar las características asociadas con el inicio de un régimen simplificado completo versus un régimen de tabletas múltiples, en jóvenes con VIH adquirido no perinatalmente. El estudio de cohorte retrospectivo recopiló datos de 18 sitios clínicos desde el 2006 hasta el 2014. Se evaluó la efectividad de ambos regímenes, con base en la supresión virológica alcanzada en 12 meses de estudio. Se obtuvo que, de 987 jóvenes, el 67% inició con el régimen del coformulado de una tableta diaria; de los 589 pacientes que tenían una adecuada carga viral al final del estudio, el 84% estaba utilizando un régimen simplificado, frente al 67% de aquellos con un régimen de múltiples tabletas diarias. Se concluye que el régimen simplificado se asoció con una mejor supresión viral en los pacientes evaluados.

Antecedentes Nacionales

Con respecto a investigaciones nacionales, en una publicación titulada “Recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica”, se elaboró una guía de terapia antirretroviral, en la que se recolectó información actualizada para el abordaje de la persona con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), adaptada a la realidad nacional,

específicamente al abordaje institucional en la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), cuyo objetivo fue presentar las recomendaciones al momento del abordaje, control y seguimiento de los individuos con VIH, quienes inician la terapia antirretroviral (TARV). (Solano *et al.*, 2012).

Solano (2012) indica que, para realizar un cambio de terapia en personas con adecuada supresión virológica, se debe hacer tomando en cuenta los siguiente principios: cambios dentro de la misma familia de antirretrovirales (ARV) si tienen un efecto drogo-específico; reducción de las dosificaciones, pasar de terapia dos veces al día a una vez al día en los inhibidores de transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN), cambios inhibidores de proteasa (IP)/r a inhibidores no nucleósidos de transcriptasa(ITINN) solamente si hay falla virológica previa, si los inhibidores nucleótidos de transcriptasa están plenamente activos. Por lo tanto, se concluye que, si se realiza el cambio de esquema de tratamiento, debe ser debido a los beneficios que este aporta al paciente como a adherencia, efectos adversos o interacciones.

CAPITULO II: MARCO REFERENCIAL.

Enfermedades infecciosas

Las enfermedades infecciosas han tenido un gran impacto en la historia humana, generando la muerte de un gran número de personas, o causando enfermedad e incapacidad en muchas otras. Algunas enfermedades han transformado el escenario económico y social en muchas regiones, por lo que la adquisición de conocimiento y el estudio de los agentes causantes de las enfermedades infecciosas, junto con otras herramientas desarrolladas en la prevención y tratamiento de estas, han contribuido a mejorar muchas condiciones actualmente. (Beltz, 2011).

En términos generales, la OMS indica que las enfermedades infecciosas son causadas por microorganismos que pueden provocar enfermedades bajo determinadas circunstancias como las bacterias, los virus, los parásitos o los hongos, por lo que estas enfermedades pueden transmitirse, directa o indirectamente, de una persona a otra; además, pueden ser transmitidas por animales o por el medio ambiente, por medio de los alimentos o el agua ingerida. (OMS, 2019).

Beltz (2011) indica que la mayoría de las muertes a nivel mundial, por enfermedades infecciosas, vienen dadas por las infecciones del tracto respiratorio, diarreas infecciosas, VIH/SIDA, tuberculosis, malaria y el dengue hemorrágico. Muchas de las víctimas de estas enfermedades provienen de los sectores más vulnerables de la población como los niños, ancianos, los que tienen otras condiciones patológicas o aquellos que presentan compromiso de la respuesta inmune. Algunas enfermedades infecciosas tienen mayor prevalencia en ciertos grupos raciales, rangos de edades, ocupación o género. Otras, por su parte, puede estar presentes en cierta estación del año, y otras todo el año.

Así mismo, las enfermedades infecciosas pueden subdividirse según la distribución en una población. Se habla de enfermedad endémica si se encuentra presente a un nivel bastante bajo, pero constante en la población; epidémica si la infección es mayor que la que normalmente ocurre en la población, o pandémica si las infecciones se diseminan en todo el mundo y ocurren de persona a persona. Además, la infección puede ser directa, por ejemplo,

propagación respiratoria de virus de la gripe, o indirecta, en la que intervienen vectores como los mosquitos. El entendimiento de la propagación y distribución de las enfermedades infecciosas permite tomar medidas epidemiológicas importantes. (Ryan & Ray, 2017).

Por su parte, la relación entre el huésped humano, el agente infeccioso y el ambiente externo es importante para definir la patogenia de la enfermedad infecciosa. El agente infeccioso puede ser exógeno (no se encuentra sobre el cuerpo o dentro del mismo) o endógeno (cuando procede del propio individuo); por lo que la infección se produce cuando un agente exógeno se introduce en un huésped, o cuando un agente endógeno supera la inmunidad innata del huésped y causa enfermedad. La susceptibilidad del huésped es de suma importancia en estas dos situaciones. (Barsh, Bloch, Hammer & McPhee, 2015).

Infección Viral

Los virus son los agentes infecciosos más pequeños, su tamaño se encuentra desde los 20 a 300 nm de diámetro y contienen un solo tipo de ácido nucleico (ADN o ARN) en su genoma. Se consideran parásitos a nivel genético y muestran replicación sólo en células vivas, puesto que en el entorno extracelular permanecen inactivos. El ácido nucleico del virus contiene la información necesaria para hacer que las células infectadas del hospedador sintetizen macromoléculas con especificidad por los virus, necesarias para la generación de los descendientes. Así mismo, los virus presentan una gran diversidad, varían en gran parte por la estructura, organización y expresión genómicas, así como en las estrategias de replicación y transmisión. De esta manera, la infección viral puede tener poco o ningún efecto en la célula hospedadora o es posible que cause daño o la muerte. (Carroll *et al*, 2016)

Existen interacciones complejas y dinámicas entre el virus y el hospedador que determinan la transmisión, diseminación y multiplicación viral y el desarrollo de la enfermedad. Los virus causan enfermedades cuando violan las barreras protectoras físicas y naturales primarias del hospedador; evaden las defensas locales, hícticas e inmunitarias; se propagan por el cuerpo, y destruyen células ya sea en forma directa o por medio de respuestas inmunitarias e inflamatorias colaterales. La patogénesis viral comprende varias etapas que incluyen: transmisión e ingreso del virus en el hospedador, propagación en el hospedador,

tropismo, virulencia, patrones de infección y enfermedad viral, factores del hospedador y defensas del hospedador. (Ryan & Ray, 2017)

La mayor parte de las infecciones virales son anomalías peligrosas, por lo tanto, generan enfermedad en el organismo hospedador, cuyas manifestaciones clínicas consisten en signos y síntomas evidentes. Por otra parte, las infecciones virales que no producen síntomas en el hospedador se denominan asintomáticas o subclínicas, la mayor parte de tales infecciones no producen enfermedad. La respuesta celular a la infección puede diferir tanto por factores virales como del hospedador y está influido por las condiciones ambientales y genéticas de cada uno. Por lo que en tales casos puede existir desde la ausencia de un efecto supuesto hasta un estado citopatológico que conlleva la muerte celular y por ende a la muerte del individuo. (Carrol *et al*, 2016)

Virus de la Inmunodeficiencia Humana y SIDA.

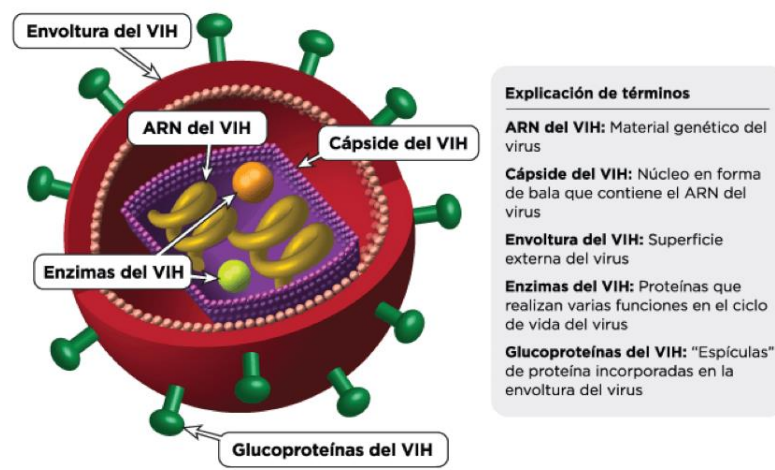
Se define, en grandes términos, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) como el virus causante del SIDA, que es la fase más avanzada de la infección por el VIH. Este es un retrovirus perteneciente al género de los lentivirus, que ataca al sistema inmunitario de la persona infectada, causando la destrucción de los linfocitos CD4, y se puede dividir en dos tipos: VIH-1 y VIH-2. Ambos tipos se transmiten por contacto directo con los fluidos corporales, tales como la sangre, el semen o los fluidos vaginales, infectados por el VIH o de una madre VIH-positiva al niño durante el embarazo, el parto o la lactancia materna. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019).

La familia a la que pertenece el VIH es la Retroviridae, y se caracteriza por contener un enzima llamada transcriptasa reversa. Esta familia incluye 7 géneros identificados, en 2 subfamilias: Orthoretrovirinae y Spumaretrovirinae. Se considera que solo dos de los géneros causan enfermedad al humano: Lentivirus (VIH-1, VIH-2) y Retrovirus BLV-HTLV (HTLV-1, HTLV-2). Otras características del virus es que se encuentra envuelto con doble cápside, tiene como genoma dos copias de ARN de cadena positiva, que producen infecciones con periodos largos de latencia, infectan células del sistema inmune, son neurotropos, y no son oncogénicos. (Vázquez, 2011).

Estructuralmente, el VIH contiene un genoma pequeño de ARN de 9300 pares de

bases. En el nucleocápside se encuentran dos copias del genoma rodeadas por una bicapa lipídica, proveniente de la membrana plasmática de la célula del huésped. El genoma viral codifica tres codones de lectura abierta: *gag*, *pol* y *env*, encargados de codificar una poliproteína, codificar actividades enzimáticas importantes y codificar la proteína de la envoltura transmembrana, responsable de la unión a la célula y la penetración del virus. Además, existen otros genes pequeños (*tat*, *rev*, *nef* y *vpr*), los cuales codifican proteínas reguladoras, que mejoran la producción de viriones o combaten las defensas del huésped. (Flexner, 2019).

Figura 1. Estructura del VIH



Nota: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (2019).

Los dos tipos diferentes del VIH, el VIH-1 y el VIH-2, poseen enzimas como la transcriptasa reversa y una proteasa, miden aproximadamente 100 nm de diámetro y tienen forma esférica. Ambos tienen una alta complejidad en su genoma, lo cual los distingue de otros retrovirus. Se considera que la patogenicidad del VIH-2 es menor a la del VIH-1, siendo, desde el punto de vista serológico y geográfico, relativamente diferentes, pero compartiendo propiedades epidemiológicas. Ambos tipos tienen sensibilidad similar a la mayoría de los antirretrovirales, aunque los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa son específicos del VIH-1 y no tienen actividad contra el VIH-2. (Vázquez, 2011).

Por otra parte, cuando se habla del SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), se refiere a la etapa más avanzada de la infección por VIH, donde existe un

conjunto de síntomas causado por el virus. De esta manera, se dice que una persona tiene SIDA cuando tiene un número súper bajo de células CD4+, y su sistema inmunitario es demasiado débil para combatir infecciones por virus, bacterias u hongos; por lo tanto, se desarrollan ciertos síntomas y enfermedades que podrían provocar la muerte del paciente. Sin tratamiento, el tiempo medio entre la exposición al VIH y el desarrollo del SIDA es de ocho años en adultos y dos años en niños menores de cinco años. (Murrell, 2018).

Según los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos, para adolescentes y adultos infectados con el VIH, la definición de SIDA incluye infecciones oportunistas y tipos de cáncer que rara vez ocurren en ausencia de inmunodeficiencia grave como, por ejemplo, la neumonía por *Pneumocystis* y el linfoma del sistema nervioso central. Varios trastornos inespecíficos, entre ellos la demencia y debilidad en presencia de un estudio serológico positivo para VIH, se consideran SIDA. Es importante mencionar que estas enfermedades pueden estar presentes en individuos con buena respuesta inmunitaria, pero en general son más frecuentes en personas con VIH. Esta definición, además, incluye criterios para los diagnósticos definitivo y preliminar de ciertas infecciones y tumoraciones. (Papadaski, McPhee & Rabow, 2017).

Descubrimiento y distribución.

El inicio de la enfermedad se remonta hacia el verano de 1981 en los Estados Unidos, cuando los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), en una conferencia de prensa reportan cinco casos de una neumonía inexplicada por *Pneumocystis jirovecii* (antes denominado *P. carinii*) en varones homosexuales previamente sanos en Los Ángeles. Posteriormente, se describen 26 casos de casos de sarcoma de Kaposi con o sin neumonía por *P. jirovecii* en Nueva York, San Francisco y Los Ángeles, igualmente en varones homosexuales previamente sanos. Posteriormente, se identificó la enfermedad tanto en hombres como mujeres, consumidores de drogas inyectadas, en hemofílicos y receptores de transfusión sanguínea, entre parejas sexuales femeninas de varones con SIDA y entre lactantes nacidos de mujeres con SIDA. (Fauci, Folkers & Lane, 2018).

En 1983, dos científicos franceses, Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier, del Instituto Pasteur, aislaron el virus de la inmunodeficiencia humana a partir de un paciente

con adenopatía linfática, y en 1984 se demostró claramente que dicho virus era el agente causal del SIDA. En 1985 se desarrolló una prueba de enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA, enzyme-linked *immunosorbent assay*), con la cual se pudo tener la idea del alcance y la evolución de la epidemia de infección por el VIH. En 1986 el virus fue denominado virus de inmunodeficiencia humana. (Fauci *et al.*, 2018).

Desde que se identificaron los primeros casos de SIDA en todo el mundo, se pudo seguir el rastro hasta África occidental. Varias teorías sugieren las causas del inicio de la enfermedad, originadas a partir de contactos sexuales de personas de esa zona. La teoría más reconocida, actualmente, sostiene que el VIH proviene de un virus llamado virus de inmunodeficiencia en simios (SIV), el cual es similar al VIH, y los síntomas que causa son idénticos al SIDA en los humanos. Según un estudio publicado en el 2014, el virus entraría en los seres humanos por primera vez en los años 20 del siglo XX, en el centro de África. (Faria *et al.*, 2014).

La principal causa de enfermedad por el VIH en todo el mundo es el VIH-1, que comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica, y en grupos específicos de alto riesgo. Es posible que una sola persona puede ser coinfectada con diferentes subtipos. El VIH-2 se identificó primero en 1986 en individuos de África occidental, y durante un tiempo permaneció confinado a dicha región. (Fauci *et al.*, 2018).

Los siguientes son los subtipos de VIH-1 y su distribución geográfica: Subtipo A: África central, África subsahariana. Subtipo B: América del Sur, Brasil, Estados Unidos, Tailandia, Europa, el Caribe, India, Japón. Subtipo C: Brasil, India, Sudáfrica. Subtipo D: África central, África subsahariana. Subtipo E: Tailandia, República Centroafricana, el sudeste de Asia. Subtipo F: Brasil, Rumania, República Democrática de Congo (Zaire). Subtipo G: República Democrática del Congo (Zaire), Gabón, Tailandia, Rusia, África Central. Subtipo H: República Democrática del Congo (Zaire), Gabón, Rusia, África Central. Subtipo I: Chipre. Subtipo O: Camerún, Gabón. (Calles, Evans & Terlonge, 2010).

Epidemiología

La epidemiología es una disciplina científica en el área de salud, que estudia los factores determinantes y distribución de la enfermedad en un mundo caracterizado por el

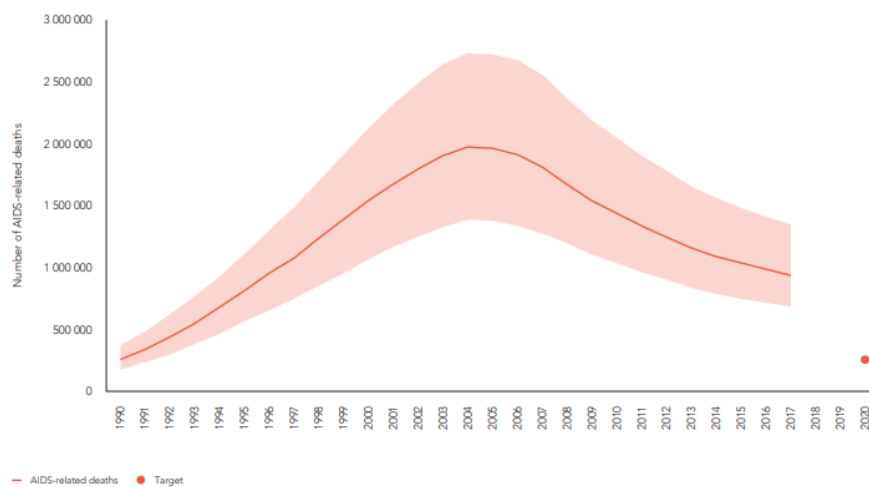
movimiento rápido de personas, bienes e información. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) / SIDA ha logrado tocar rápidamente a casi todas las naciones de este planeta, por lo que se considera una de las enfermedades infecciosas más devastadoras y complejas de finales XX y principios del siglo XXI. De esta manera, la vigilancia epidemiológica es uno de los puntos más relevantes en la actualización de la enfermedad. (Ferris, 2010).

El resumen global de la epidemia por VIH/SIDA según datos de Organización Mundial de la Salud para el año 2018, se contabilizó que el número total de personas viviendo con VIH era de 37.9 millones, de estos 36.2 millones son adultos y 1.8 millones son niños (menore de 15 años). 18.8 millones de los casos corresponden a mujeres. En cuanto a los nuevos casos de infección por VIH para el 2017, hubo un total de 1.7 millones, de estos 1.6 millones fueron adultos y 180000 niños (menores de 15 años). Además, hubo casi 900000 nuevas infecciones por VIH más en hombres que mujeres en 2017. Por otra parte, en cuanto a las muertes relacionadas con el SIDA, se contabilizaron para el mismo año un total de 770000, de estas 670000 correspondían a adultos y 100000 fueron niños. (OMS, 2019)

Con respecto a las muertes relacionadas con el SIDA en todo el mundo la Organización de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (*UNAIDS*) (2018) menciona que los últimos datos de los países muestran que existen reducciones en muertes debidas a enfermedades relacionadas con el SIDA, en gran parte impulsadas por el aumento constante de la terapia antirretroviral continua. El número anual de muertes mundiales de enfermedades relacionadas con el SIDA entre personas que viven con el VIH de todas las edades ha disminuido desde un pico de 1.9 millones en 2004 a 940 000 en 2017. Desde 2010, la mortalidad relacionada con el SIDA ha disminuido en un 34%.

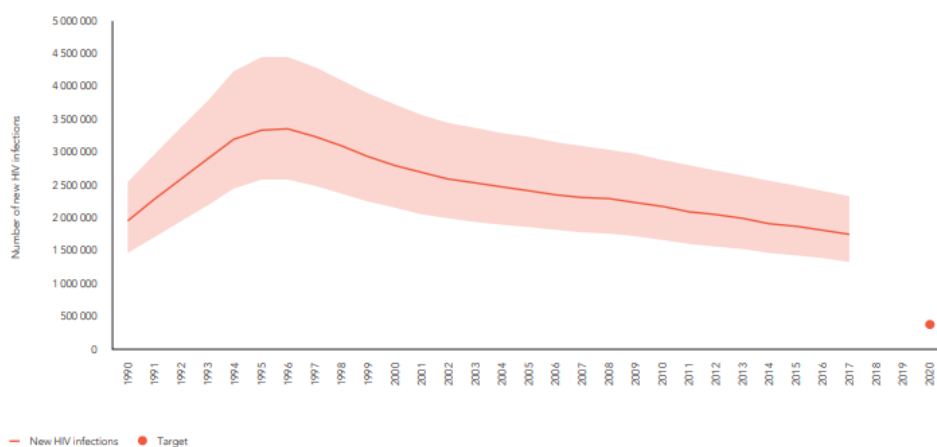
África oriental y meridional es el hogar del 53% de las personas del mundo que viven con el VIH, en esta región la mortalidad relacionada con el SIDA disminuyó en un 42% desde 2010 hasta el 2017. Por otra parte, con respecto a las nuevas infecciones por VIH a nivel mundial para el 2017, las estimaciones modeladas muestran que las nuevas las infecciones en todas las edades decrecieron de un pico de 3.4 millones en 1996 a 1.8 millones en 2017. Entre 2010 y 2017 la reducción fue más fuerte en África subsahariana con de aproximadamente un 30% de disminución de casos. (*UNAIDS*, 2018)

Figura 2. Número global de muertes relacionadas con el SIDA, periodo 1990-2017 y el objetivo para el 2020.



Nota: UNAIDS, 2018

Figura 3. Número global de nuevas infecciones por VIH, periodo 1990-2017 y el objetivo para el 2020.

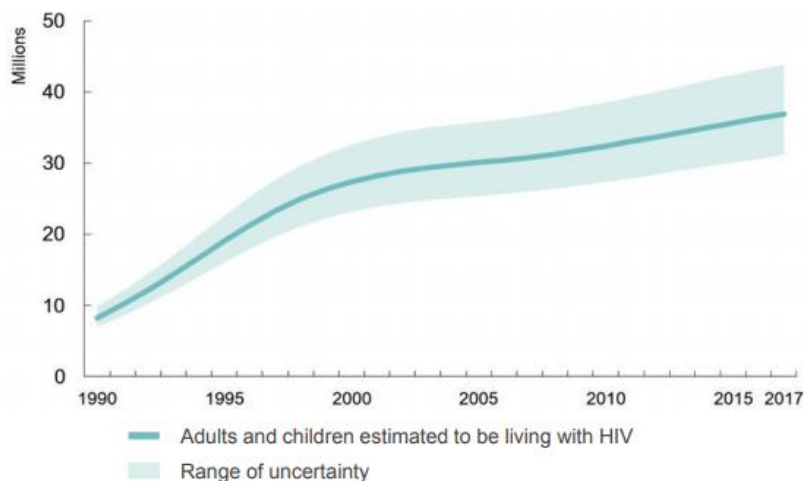


Nota: UNAIDS, 2018

Así mismo, se estima que alrededor de 4900 nuevos casos de infección por VIH ocurren por día, de estos 4400 corresponden a adultos y cerca de 500 corresponden a niños menores de 15 años, se considera que el 43% de estos casos son mujeres, el 33% son personas jóvenes (15-24 años). El 66% de estos casos ocurren en África Subsahariana. En África oriental y meridional es donde se concentra la mayoría de las personas viviendo con VIH (19.6 millones), donde 800000 corresponden a nuevos casos incluyendo adultos y niños y

alrededor de 380000 fueron las muertes a causa del SIDA en esta región. América Latina presentó 1.8 millones de casos de personas que vivían con VIH, 100000 casos de nuevas infecciones y 37000 fueron las muertes por SIDA. (UNAIDS, 2018)

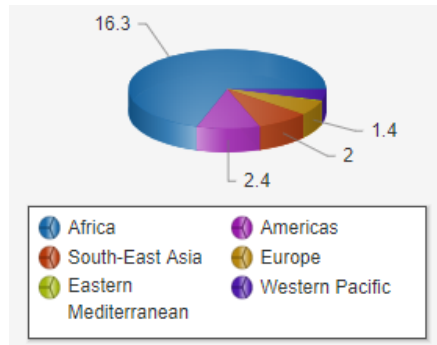
Figura 4. Estimación de adultos y niños viviendo en el mundo con VIH para el periodo 1990-2017



Nota: UNAIDS, 2018

En cuanto al conocimiento que tienen las personas sobre su estado (VIH), el 79% de la población mundial (29.9 millones) indica conocerlo. Por otra parte, para la cobertura de terapia antirretroviral, se estimó que para el 2018 el 62% de las personas que vivían con VIH tenían acceso a la TAR, lo que corresponde a alrededor de 23.3 millones de personas en todo el mundo. Si se clasifica por regiones, África presenta el 64% (16.3 millones de individuos) con cobertura de TAR. América presenta un 67% de cobertura, lo que representa 2.2 millones de adultos y niños. Asia tiene un 57% (2 millones de personas) de cobertura de TAR. Europa presenta un 55% (1.4 millones de personas). En el Pacífico oeste esta cifra alcanzó el 59%, alrededor de 1.1 millones de personas.

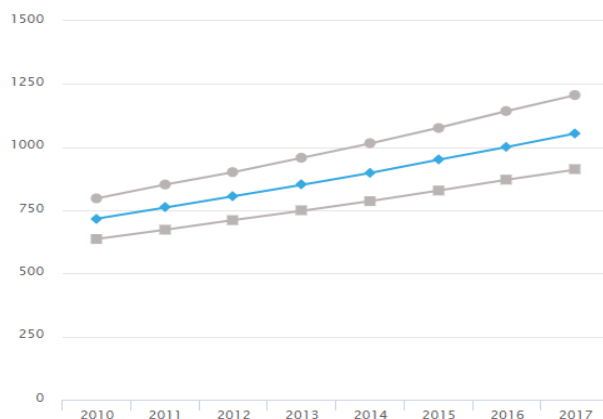
Figura 5. Número de personas (en millones) que reciben tratamiento antirretroviral por regiones, para el 2018.



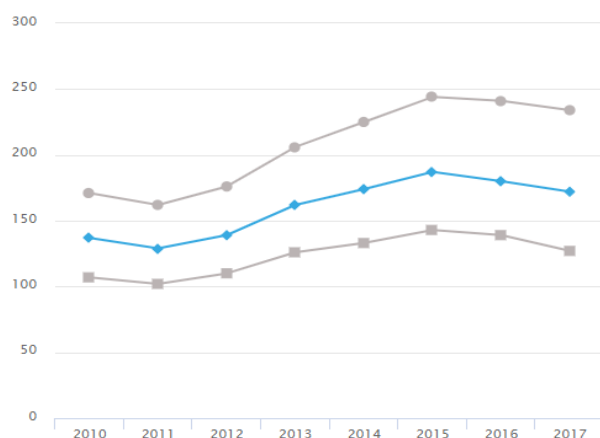
Nota: OMS, 2019

Por otra parte, en Costa Rica, según datos de la OMS (2019), para el año 2017, 13000 personas vivían con VIH en el país; de estos casos 3500 correspondían a mujeres mayores de 15 años y menos de 100 casos de niños entre los 0 y 14 años. La prevalencia en adultos (15-49 años) fue del 0.4%. Así mismo, se estimó que 1100 casos fueron nuevas infecciones por VIH. La tasa de incidencia estimada por cada 1000 habitantes no infectados fue de 0.22. En el caso del número de muertes debidas al SIDA, se estimó en 172 para el mismo año. También se reportaron 50 mujeres embarazadas con VIH, con tratamiento antirretroviral (72%). En cuanto a la cobertura de terapia antirretroviral, se reportaron 6700 personas que recibían el tratamiento, lo que corresponde a una 54% de la población infectada con el VIH; el 53% de la población es adulta y el 92% corresponde a niños.

Figura 6. Número estimado de nuevas infecciones por VIH en Costa Rica, periodo 2010-2017



Nota: OMS, 2019

Figura 7. Número de muertes debidas al SIDA en Costa Rica, periodo 2010-2017.

Nota: OMS, 2019

Según datos del Ministerio de Salud (2016), los nuevos casos detectados de infección por VIH se presentaron básicamente en el sexo masculino (80,5%), siendo la razón hombre/mujer de 4:1 (4 hombres por cada mujer). El grupo de edad más afectado fue el de 20 a 49 años, siendo el 80,5% de los casos del período (2002-2015). Las provincias que registraron las tasas más altas fueron San José (250.8/100000 habitantes), Heredia (171.9/100000 habitantes) y Puntarenas (153.0/100000 habitantes), aportando el 65.9% de los casos del período. La tendencia es ascendente en cuanto al número de nuevos casos reportados.

En cuanto a la mortalidad debida al SIDA en el país, la tendencia muestra un descenso a partir de 1998, debido a la introducción de la terapia antirretroviral; a partir del 2000 se observa una tendencia a la estabilización de la mortalidad. La tasa para el 2014 fue de 3.2 por 10.000 habitantes, siendo la tasa de mortalidad masculina (4.9/100000 habitantes) mayor que la nacional. El 81,1% de las defunciones se presentaron en el sexo masculino. El grupo de edad, donde se registró el mayor número de defunciones, fue el de 30 a 49 años. De la mortalidad por SIDA según la causa específica, el 61.0% de los decesos están asociados a enfermedades infecciosas y parasitarias, el 15.6% corresponde a otras enfermedades especificadas, el 11.7% a otras afecciones, el 7.1% a enfermedades sin otra especiación, y el 4.5% a tumores malignos. (Ministerio de Salud, 2016).

En las estimaciones en las poblaciones de mayor vulnerabilidad, de acuerdo con el Estudio de Prevalencia del 2010, Costa Rica tiene una epidemia concentrada de VIH, principalmente en el grupo de los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), con un 10.9% de los casos reportados. No existen datos suficientes para determinar si la población trans femenina es la de mayor prevalencia, pero de acuerdo con los datos de países vecinos, donde esta población se encuentra entre 25.8% y 37.6%, podría estimarse que en Costa Rica estos podrían tener una prevalencia más alta de VIH que los HSH; para el caso de las mujeres trabajadoras del sexo, no existen estudios importantes, por lo que se determinó que los datos son insuficientes. En este estudio, el 80.2% de las personas participantes se identificó como homosexual, el 17.4% como bisexual y el 2.4% como travesti, transformista o transexual. (Ministerio de Salud, 2016).

Fisiopatología

El sistema inmunológico es un conjunto de células y moléculas que trabajan estrechamente reconociendo antígenos y reaccionando ante ellos, con el fin de proteger a las personas de agentes infecciosos y de células tumorales; esta protección permite reconocer antígenos como las bacterias, hongos, parásitos y virus, y poder reaccionar a ellos. Se le llama antígeno a cualquier sustancia que induce un estado de sensibilidad y respuesta inmune; estos interactúan con anticuerpos y células inmunes, iniciando una respuesta inmune. Este proceso destruye el antígeno, permitiendo que el cuerpo esté libre de infecciones. Cuando el sistema inmunitario se debilita o se destruye por un virus como el VIH, el cuerpo queda vulnerable a las infecciones. (Rothman, Marco & Yang, 2018).

El sistema inmunitario consiste en órganos linfoides y tejidos, incluidos la médula ósea, timo, ganglios linfáticos, bazo, amígdalas, adenoides, apéndice, sangre y vasos linfáticos. Todos estos componentes del sistema inmune son vitales en la producción y desarrollo de linfocitos o glóbulos blancos. Los linfocitos B y linfocitos T se producen a partir de células madre en la médula ósea. Los linfocitos B permanecen en la médula ósea para completar la maduración proceso, pero los linfocitos T viajan a la glándula timo para completar su maduración. Los linfocitos T se vuelven inmunocompetente, se multiplican y llegan a ser más diferenciados. (Calles, Evans & Terlonge, 2010).

Entre las células del sistema inmune, pueden mencionarse a los linfocitos B, cuya función principal es la inmunidad humoral (anticuerpos); cada célula B puede reconocer objetivos antigénicos específicos y secretar anticuerpos para estos. Los anticuerpos son moléculas de proteínas séricas altamente especializadas, que se puede dividir en cinco clases, cada una con una función especializada: inmunoglobulina G (IgG), IgA, IgM, IgE y IgD. Estos anticuerpos permiten que el antígeno sea más vulnerable a los fagocitos, o activan al sistema del complemento, generando una respuesta inflamatoria. (Calles, Evans & Terlonge, 2010).

Por otra parte, los linfocitos T efectúan la regulación del sistema inmune, y tienen funciones efectoras llevadas a cabo directamente por las células o por intermedio de citoquinas o anticuerpos, causando la muerte del objetivo antigénico. Cada célula T tiene un marcador de superficie, como CD4+, CD8+ y CD3+, que las distingue de otras células. Las células CD4+ son células auxiliares que activan las células B, la NK y macrófagos cuando un antígeno específico se encuentra presente. De las CD8+ existe dos tipos principales: células CD8+ citotóxicas y las células T supresoras, y son de importancia en la destrucción de células infectadas. Las células T pueden secretar citocinas como el interferón. Pueden unirse a las células blanco y activar el proceso inflamatorio. También promueven crecimiento celular, la activación de fagocitos y la destrucción células diana. (Calles, Evans & Terlonge, 2010).

Los fagocitos son otro tipo de células del sistema inmune, e incluyen monocitos, macrófagos y glóbulos blancos grandes. Se encuentran en todo el cuerpo, y permiten eliminar del cuerpo las células desgastadas; también inician la respuesta inmune, presentando antígenos a los linfocitos; son importantes en la respuesta inmune a la regulación e inflamación, y portan receptores para citoquinas. Las células dendríticas, otro tipo de fagocitos, también son células presentadoras de antígeno; estas ayudan a atrapar linfocitos y antígenos, y se encuentran en el bazo y los ganglios linfáticos. Los neutrófilos son fagocitos granulocíticos, importantes en la respuesta inflamatoria. El sistema del complemento (de 25 proteínas que interactúan entre sí en forma secuencial en cascada de activación) puede inducir una respuesta inflamatoria cuando, en conjunto con los anticuerpos, facilita la fagocitosis o debilita la membrana celular bacteriana. (Calles, Evans & Terlonge, 2010).

El VIH tiene como célula blanco principal a los linfocitos T CD4+ aun cuando infecta otros tipos de células. El virus llega a los macrófagos a través de las células dendríticas (CD), cuyas extensiones penetran todos los epitelios y poseen receptores CD4+. Cuando los virus alcanzan las CD, CD4+ y macrófagos en las mucosas, se dividen en aproximadamente 10 días; los viriones solos o dentro de las células alcanzan los ganglios linfáticos locales, donde la infección es amplificada de manera importante, así se produce la diseminación sistémica. Alrededor de 30 días después de iniciada la infección viral, los linfocitos T CD8+ activados comienzan su función de tratar de controlar la replicación viral, a través del efecto citolítico directo sobre linfocitos CD4+ infectados, e indirectamente por citoquinas y otros factores solubles. (Boza, 2017).

Los linfocitos CD4+ disminuyen en cantidad y en función por la lisis directa del virus, por la apoptosis celular inducida por CD8+, la inmunosenescencia y la formación de anticuerpos anti CD4+, de manera que se ven alterados no directamente, sino debido al proceso infeccioso en el que participan, por la destrucción de los órganos linfoides, así como por la pérdida de la capacidad de la regeneración celular desde los primeros meses de la infección; esto conlleva la reducción de su número, con lo que la función cooperadora se ve muy afectada, por lo que, conforme transcurre el tiempo, debido a la constante exposición antigénica y a su repetida activación, las funciones proliferativas y efectoras de los linfocitos CD8+ se ven muy comprometidas. (Boza, 2017).

También infectan, desde el inicio, células dendríticas. Los CD8+ se afectan durante todas las etapas de la infección, aun cuando no son infectados por el virus. Desde la infección primaria se observa un aumento de los conteos de CD8+, lo que es frecuente en otras infecciones por virus, debido a la función citotóxica sobre las células infectadas por virus. En otras infecciones después de un aumento de los CD8+, estos disminuyen hasta los niveles basales. En los casos de VIH, solo en menos de una tercera parte de los pacientes esto llega a suceder, manteniendo conteos persistentemente altos. (Boza, 2017).

La reducción en número y en actividad de los CD4+ resulta en la pérdida de las funciones reguladoras y efectoras de estos linfocitos sobre macrófagos, células dendríticas, células CD8+, linfocitos B y, en general, en todo el sistema inmunológico, como resultado de la aparición de infecciones por gérmenes intracelulares, como *Mycobacterium*

tuberculosis, salmonelosis, hongos, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii*, virus del grupo Herpes; infecciones por microorganismos extracelulares como neumococo, tumores asociados a virus como sarcoma de Kaposi, alteraciones en el funcionamiento de la pared intestinal, carcinoma de cuello uterino y del canal anal, linfomas, entre otras patologías. (Boza, 2017).

Las alteraciones en la respuesta inmune fueron las primeras observaciones que se hicieron, desde que se presentaron los primeros casos de VIH/sida en los años 80, y eso se constituyó en un distintivo de esta entidad clínica. Algunas de las características que presentaban los pacientes eran: linfopenia de linfocitos T cooperadores (CD4+), aumento de los linfocitos T citotóxicos e hipergammaglobulinemia, anergia cutánea a diversos antígenos, ausencia de una respuesta proliferativa de los linfocitos, alteraciones de la función normal de los neutrófilos y del complemento; además, las enfermedades oportunistas eran frecuentes en esta población, por lo que se denominó inicialmente como una nueva inmunodeficiencia adquirida o una manifestación inicial de una disfunción inmune. (Rothman *et al.*, 2018).

El VIH existe en saliva, orina, líquido cefalorraquídeo, pus, cerebro, lágrimas, líquido alveolar, líquido sinovial y líquido amniótico. La transmisión de VIH ocurre a través del semen, sangre o hemoderivados, las secreciones vaginales, también por la leche materna, y a través de la placenta. Además, esta depende de las propiedades biológicas del virus, su concentración en el líquido biológico expuesto, del tipo de relación sexual, del empleo de protección durante el acto sexual y del grado de susceptibilidad del hospedero a nivel celular e inmunológico. El VIH puede ingresar de forma más sencilla por la vagina, debido al recubrimiento del epitelio escamoso, cuyas uniones celulares son semipermeables, a diferencia del epitelio columnar que recubre el endocérvix y el recto, donde las uniones celulares son muy fuertes y la entrada de los patógenos es más difícil. (Boza, 2017).

Ciclo de replicación viral

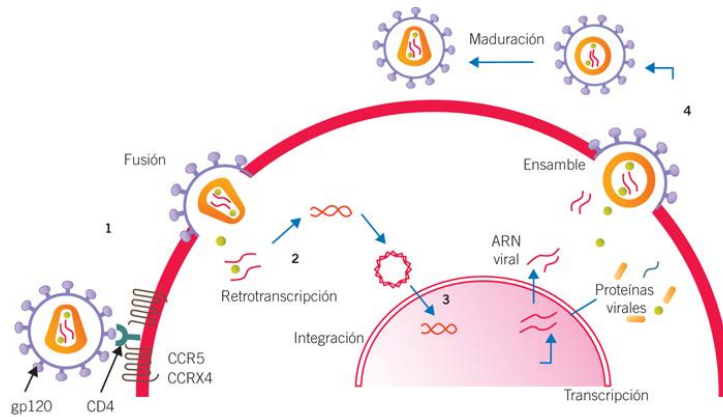
El ciclo de vida del VIH se puede dividir en dos fases. La primera fase incluye la unión del virus a la membrana de las células permisivas, la entrada al citoplasma, la transcripción reversa, la entrada al núcleo y la integración al genoma celular. La segunda fase comprende la síntesis, de parte de la célula infectada, de proteínas virales, y la formación de

nuevos viriones. Se contabiliza que diariamente se producen cerca de 10.3×10^9 viriones (la partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa); el tiempo de generación de un virus medido desde su liberación de una célula infectada, hasta generar nuevos virus en otra célula, es de 2.6 días. (Uclés & Espinoza, 2016).

La replicación ocurre cuando el VIH ha logrado entrar al organismo. La gp 120 de la envoltura viral se une a la molécula CD4+ en la membrana de los linfocitos T CD4+, y en general a cualquier célula que exprese en su superficie al receptor CD4+. Esta unión provoca que la envoltura del virus esté más cerca de la superficie celular. En consecuencia, la envoltura viral se fusiona con la membrana celular, permitiendo, de esta manera, la entrada de la cápside viral. Dentro de la célula, las proteínas de la cápside permanecen asociadas al ARN viral, mientras se copia a una cadena de ADN por medio de la ADN polimerasa, dependiente de ARN/ADN y de la transcriptasa reversa. (Boza, 2017).

Posteriormente, el ARN es degradado por la ribonucleasa H, y se sintetiza la cadena complementaria de ADN, el cual se integra al genoma celular, mediante una serie de diversas reacciones que son catalizadas por la enzima integrasa. El provirus integrado puede permanecer latente por tiempo indefinido, o puede producir más ARN viral, el cual puede ser usado para la producción de proteínas virales, las que, con el genoma del virus, ensamblan nuevos viriones. Después de esto, las células infectadas se lisan y, finalmente, los nuevos viriones se liberan; la proteasa descompone las proteínas virales y convierte los viriones inmaduros en viriones infecciosos maduros. (Boza, 2017).

Figura 8. Ciclo de replicación del VIH



Nota: Salazar, Sandoval & Armendáriz ,2016

Diagnóstico y Estadificación de la enfermedad

Se han desarrollado varios tipos de pruebas de diagnóstico de VIH, las cuales pueden realizarse en cualquier nivel del sistema de salud. La accesibilidad y la disponibilidad de estas pruebas varían según el país. Las pruebas de diagnóstico se dividen en dos categorías principales: pruebas de anticuerpos (incluyen las pruebas rápidas de VIH, la prueba ELISA [*enzyme-linked immunosorbent assay*] y la prueba de Western Blot), que detecta, como su nombre lo indica, los anticuerpos producidos por la respuesta al VIH; por otra parte, están las pruebas virológicas (prueba PCR [*HIV DNA polymerase chain reaction*], pruebas de ARN, pruebas de antígeno p24 y cultivo viral). (Phelps, Ferrer, Kim & Schwarzwald, 2010).

Debido a que las pruebas de anticuerpos, como ELISA, son económicas y relativamente fáciles de realizar, son los más disponibles. Sin embargo, es posible que estas pueden mostrar resultados falsos negativos y falsos positivos, principalmente durante las primeras etapas de la infección. Por lo tanto, los resultados positivos en la prueba de ELISA se confirman con una prueba más específica, como la Western Blot. Por lo general, los individuos producen anticuerpos a las 6 semanas de infección, y casi todas las personas infectadas tienen anticuerpos detectables a las 12 semanas. Sin embargo, algunos pueden tomar hasta 6 meses para hacer anticuerpos detectables, por lo que la OMS recomienda usar la prueba de anticuerpos 6 semanas después de la exposición al VIH, ya que casi todos los individuos infectados tendrán anticuerpos detectables para entonces. (Phelps, Ferrer, Kim & Schwarzwald, 2010).

El conteo de linfocitos T CD4 + es considerado parte fundamental de la atención médica, y un parámetro clínico para estadificar la enfermedad; esto permite determinar el estado de la infección, y se considera como marcadores pronósticos, por lo que sirve como guía en el tratamiento clínico. El conteo de células CD4+ es un marcador de deterioro del sistema inmune, y es también un indicador de respuesta al tratamiento antirretroviral. La técnica utilizada, para determinar el número de células CD4+, es la citometría de flujo, la cual utiliza una luz láser para contar y clasificar las células, según sus características morfológicas y la presencia de biomarcadores. Para esto, las muestras de sangre deben ser procesadas dentro de las 18 horas después de la recolección. Los conteos, sin embargo, pueden variar si se utilizan técnicas distintas, o si se realizan en diferentes laboratorios. (Noda, Vidal, Pérez & Cañete, 2013).

El conteo normal de células CD4+ en un adulto se encuentra en un rango de 800 a 1050 cél/mm³, con un espectro de variación de 500 a 1 400 cél/ mm³; generalmente, se reporta la relación CD4:CD8, que en el individuo normal es superior a 1. En el paciente infectado por el VIH, el laboratorio puede informar una relación CD4:CD8 menor que 1. También se contabiliza el porcentaje de CD4 con respecto al total de linfocitos presentes en la sangre. De esta manera, se puede estadificar la enfermedad en pacientes mayores a 6 años de la siguiente manera (Noda, Vidal, Pérez & Cañete, 2013):

- Estadio 1: Conteo absoluto de células CD4+ > 500 células/ mm³. (más de 29%).
- Estadio 2: Conteo absoluto de células CD4+ entre 200 y 499 células/ mm³. (entre 14 y 28%).
- Estadio 3: Conteo absoluto de células CD4+ < 200 células/ mm³. (Menos del 14%).

Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) clasifican a las personas con SIDA con base en los recuentos de linfocitos T CD4+, con estudio serológico positivo para VIH que presentan recuentos de linfocitos <200/μl o un porcentaje de linfocitos CD4+ <14%. Varios estudios de cohortes fundamentaron el criterio de valoración elegido de 200 células/μl, en los que se ha demostrado que el SIDA se establece en un lapso de tres años en más del 80% de las personas con un recuento celular menor de esta cifra, en ausencia de un tratamiento antirretroviral. Un caso confirmado de VIH puede clasificarse en una de cinco

etapas de infección por VIH (0, 1, 2, 3, o desconocido). El SIDA se encuentra clasificado en la etapa 3, si presenta una o más enfermedades oportunistas. (Papadaski & McPhee, 2017).

Manifestaciones Clínicas

La infección por el VIH se caracteriza por una amplia variedad de fases clínicas con sus respectivas manifestaciones; en la fase I de infección aguda retroviral procede con la llegada del virus al paciente, y desde el punto de vista clínico se pueden presentar dos situaciones: puede ser de característica asintomática, como ocurre en la mayoría de los casos, o puede presentar síntomas en el paciente, donde el cuadro clínico puede llegar a ser muy variado. (Cydulka *et al.*, 2018).

Los síntomas inespecíficos, generalmente, simulan una gripe y pasan desapercibidos. Entre los más comunes se encuentran: fiebre (>90%), fatiga (70 al 90%), dolor de garganta (>70%), erupción (40 al 80%), cefalea (30 al 80%) y linfadenopatía (40 al 70%). Se calcula que hasta el 90% de las personas recién infectadas tiene síntomas en el momento de una infección aguda por VIH. Estos síntomas generalmente se desarrollan de 2 a 4 semanas después de la exposición, y pueden durar de 2 a 10 semanas. Cuando existen los anticuerpos contra el VIH (seroconversión), por lo general el proceso tiene una duración entre 3 y 8 semanas después de la infección (algún caso se ha reportado con 11 meses de evolución). Posteriormente por un largo periodo de infección asintomática, es seguido. (Cydulka *et al.*, 2018).

En la fase II asintomática, el paciente pasa a la fase más larga de la enfermedad, la de portador asintomático, que puede tener una duración de un año hasta 8.5 años. De forma general, puede estar asintomático por completo o presentar un síndrome adénico, con más de 3 meses de evolución, con ganglios duros, móviles, no dolorosos, sin cambios en la piel que los recubre y que ocupan 2 o más regiones contiguas. A esto se le conoce como linfadenopatía generalizada persistente; puede haber esplenomegalia o no, y el diagnóstico en esta fase es por medio de la serología VIH. (Lamotte, 2014).

En la infección sintomática temprana, la cual es la fase III, presenta condiciones que son más comunes e intensas en presencia de la infección por VIH, pero no constituyen una definición de SIDA; esto es cuando los conteos de células CD4 se encuentran entre 200 a 500

células/ μ l. En esta etapa aparecen los primeros síntomas o enfermedades relacionadas con una inmunodeficiencia subyacente. Los ejemplos incluyen neuropatía periférica, aftas, herpes zóster recurrente, candidiasis vulvovaginal persistente, displasia del cuello uterino, y púrpura trombocitopénica idiopática, tos seca, dermatitis, entre otros. La duración de esta etapa depende de factores como el tipo de cepa viral y la respuesta inmune de huésped. (Cydulka *et al.*, 2018).

Si los CD4+ están por debajo de las 200 células/ mm^3 , la frecuencia de infecciones oportunistas y tumores aumenta. La infección por VIH sintomática avanzada aparece en pacientes con un recuento de CD4 de menos de 50 células/ mm^3 .

La Fase IV o SIDA, desde el punto de vista inmunológico, representa una inmunodepresión severa, con una depleción notable del número de linfocito CD4. Existe una alta replicación viral, favorecida por la debilidad del sistema inmunológico. De esta manera, se considera que un paciente es un posible caso SIDA cuando tiene varias afecciones oportunistas mayores que así lo indiquen. En esta fase tan avanzada de la infección, se asocian con una alta mortalidad por poca respuesta a la terapia antirretroviral, reacciones adversas, irreversibilidad de la infección oportunista que se tenga en ese momento, así como dificultad para lograr la recuperación del sistema inmunológico. (Lamotte, 2014).

Las complicaciones más frecuentes de la infección por VIH pueden presentarse en todos los aparatos y sistemas. Por ejemplo, respiratorias como: neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*, tuberculosis pulmonar y sinusitis repetidas. Digestivas como: cuadro diarreico crónico, enteropatía por VIH y disfagia. Neurológicas como: encefalitis por VIH, meningitis aséptica típica y mielopatía vascular; estas se pueden presentar en la infección primaria por VIH. Por infecciones asociadas a la inmunodepresión: meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*, neurotoxoplasmosis y lesiones tumorales por papilomavirus, procesos tumorales asociados al VIH: sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y linfoma primario del sistema nervioso central. Otras que también pueden mencionarse son el herpes zóster, multidermatoma, trombocitopenia asociada al VIH y nefropatía por VIH. (Lamotte, 2014).

Prevención

Existen actualmente diversos métodos e intervenciones que han demostrado la efectividad de reducir el riesgo de infección por el VIH. Es importante seguir las recomendaciones de las diversas entidades de salud para evitar los contagios. Se pueden tomar medidas de protección como: limitar el número de parejas sexuales, que permite reducir las probabilidades de tener una pareja con un caso mal controlado de infección por el VIH, además es necesario realizarse la prueba y conocer el estado de la pareja relacionado con el VIH, también seleccionar patrones de comportamiento sexual menos arriesgados como el sexo anal o vaginal sin la utilización del preservativo (condón), hay disponibles actualmente condones femeninos y masculinos, ambos tipos si se utilizan correctamente proporcionan buena protección contra enfermedades de transmisión sexual. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019)

Además, para prevenir contraer el VIH después de una exposición existe la profilaxis postexposición (PEP), creada con la intención es utilizarla solo en situaciones de emergencia y no de manera regular. Estos medicamentos deben ser utilizados dentro de 72 horas siguientes al contacto con la persona o fluido infectado y es importante iniciar la terapia a la mayor brevedad posible. La PEP se utiliza una o dos veces al día por 28 días. Las guías clínicas sobre los PEP proporcionan recomendaciones sobre grupos específicos como embarazadas, niños y adolescentes. Para adultos generalmente se utiliza la combinación de tres medicamentos antirretrovirales: tenofovir, emtricitabina y raltegravir, existen también regímenes alternativos para cada población. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2019).

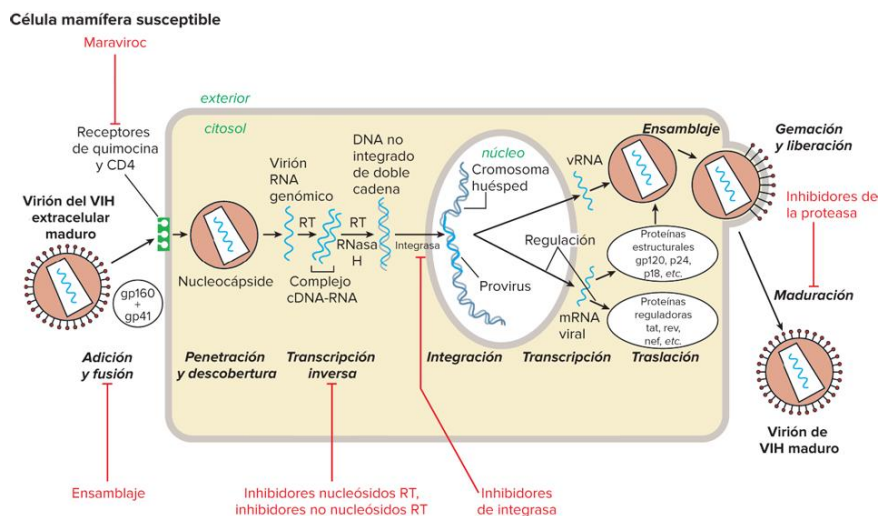
Antirretrovirales

La terapia antirretroviral la constituyen medicamentos que han sido especialmente diseñados para reducir los efectos tóxicos directos del VIH sobre las células huésped, especialmente sobre los linfocitos T CD4+. El objetivo principal de este tipo de terapia es suprimir la replicación viral lo más que sea posible y durante la mayor cantidad de tiempo. De esta manera, se evita el desarrollo de enfermedades oportunistas, debido al debilitamientos del sistema inmune por causa del virus. (Flexner, 2019).

Actualmente, el esquema de cuidado mínimo es el TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad), que consiste en la combinación de tres o más medicamentos para combatir la infección; estos suprimen al máximo la carga viral, hasta niveles indetectables, y permiten la recuperación del sistema inmune del paciente con VIH/ SIDA. Debido a lo anterior, los agentes y formulaciones disponibles constituyen varios cientos de regímenes posibles. La incorporación del tratamiento antirretroviral ha permitido generar grandes beneficios clínicos, y la mejora en la calidad de vida de muchas personas VIH positivas. (Pacífico & Gutiérrez, 2015).

Debido a las características de estos fármacos, los pacientes necesitan administrarlos de por vida, para poder controlar la replicación del virus; además, es posible la aparición de resistencia permanente, si se usan de manera inadecuada. Lo primordial, actualmente, es ofrecer el tratamiento a toda persona infectada, siempre que sea posible. Por lo tanto, conocer las características fisiopatológicas de la enfermedad, así como los agentes terapéuticos que afectan al virus y al huésped, es importante para desarrollar una terapia racional y efectiva. (Flexner, 2019).

Figura 9. Sitios de acción de los agentes antirretrovirales en el ciclo replicativo del VIH-1



Nota: Brunton, L; Chabner, B & Knollmann, B., 2019

Historia

La introducción de los primeros tratamientos antirretrovirales se da a partir de 1987, algunos años después de los primeros casos reportados de SIDA en los Estados Unidos. Esto vino a marcar una pauta en la historia humana, puesto que antes de estos los pacientes infectados con el VIH morían sin la posibilidad de detener este agente etiológico que se diseminaba rápidamente. La zidovudina fue el primer fármaco aprobado en Estados Unidos para su uso clínico en la infección por VIH/SIDA; este tratamiento consistía en dosis muy elevadas del fármaco que rápidamente constituyeron un problema en cuanto a toxicidad. (Franquet & Hernández, 2011).

Posteriormente, otros inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) fueron desarrollados; primero se administraban solos y luego en combinaciones dobles. En 1991, la FDA aprueba la didanosina, en 1992 la zalcitabina y en 1993 la estavudina. Una de las primeras biterapias fue la compuesta por zidovudina y zalcitabina; ambos fármacos presentaban vidas medias cortas y elevada toxicidad. En 1995 empieza la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), con la aprobación del primer inhibidor de la proteasa (IP), saquinavir; esto marca un cambio en el tratamiento hasta entonces utilizado. Una combinación de un IP y una pareja de ITIAN lograron demostrar, en los ensayos clínicos, la supresión de forma eficaz y duradera de la replicación del VIH. (Franquet & Hernández, 2011).

En los años siguientes se aprobaron varios fármacos antirretrovirales, entre estos el ritonavir e indinavir, ambos en 1996; el nelfinavir y delavirdina en 1997; en este mismo año se logran combinar dos fármacos en una misma cápsula (lamivudina y zidovudina). Posteriormente, aparece una nueva familia de antirretrovirales: los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINN), como alternativa a los IP. En 1978 se desarrolló el efavirenz y el abacavir, y en 1999 el amprenavir. (Franquet & Hernández, 2011).

Actualmente, existen 26 antirretrovirales que han sido aprobados por la FDA, pertenecientes a siete familias diferentes, tres de los cuales han sido retirados por toxicidad o inconveniencia. El más reciente fármaco aprobado en 2018 es el Ibalizumab-uiyk, un anticuerpo monoclonal humanizado con un mecanismo de acción distinto a los otros ARV.

Las presentaciones farmacéuticas son muy variadas; existen fármacos solos y en combinaciones a dosis fijas de dos o tres FARV; todos los fármacos actualmente autorizados por la FDA conforman múltiples regímenes de tratamiento. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019).

Clasificación

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos/nucleótidos (ITIAN)

La transcriptasa inversa es la enzima encargada de convertir el ARN viral en ADN proviral, que posteriormente se incorpora en el núcleo de la célula huésped. Los ITIAN, como su nombre lo indica, son inhibidores análogos nucleósidos/nucleótidos de esta enzima, por lo que evitan la multiplicación del virus; estos medicamentos previenen la infección de células susceptibles, pero no eliminan el virus de las células que ya albergan ADN proviral integrado. La forma activa implica la formación del nucleósido di o trifosfato intracelular. El tratamiento antirretroviral actual contiene, al menos, un fármaco de esta clase. (Flexner, 2019).

Abacavir (ABC)

Mecanismo de acción

El abacavir es un análogo nucleosídico carbocíclico sintético y un agente antiviral. Intracelularmente, es convertido por enzimas celulares en el metabolito activo carbovir trifosfato, un análogo de desoxiguanosina-5'-trifosfato (dGTP). Este inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1 al competir con el sustrato dGTP natural y al incorporarlo en el ADN viral. El crecimiento del ADN viral se interrumpe porque el nucleótido incorporado carece de un grupo 3'-OH, que es necesario para formar el enlace fosfodiéster 5' a 3' esencial, para el alargamiento de la cadena de ADN. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente después de la administración oral (83% de biodisponibilidad). Presenta un volumen de distribución aparente de 0.86 L/kg y unión a proteína moderada. Tiene un metabolismo hepático, por alcohol deshidrogenasa y glucuronosiltransferasa. Estos metabolitos no tienen actividad antiviral. El abacavir no se

metaboliza significativamente por las enzimas del citocromo P450. La eliminación se da en orina, como el 1,2% en la orina como abacavir; el resto se da en forma de metabolitos. La eliminación fecal representó el 16% de la dosis. Presentan un tiempo de vida media de 1.54 ± 0.63 horas. (Wishart *et al.*, 2019).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia de intensidad moderada en adultos fueron náuseas, dolor de cabeza, malestar y fatiga, náuseas y vómitos, y trastornos de sueño. Se han asociado reacciones graves de hipersensibilidad; esta reacción se manifiesta en pacientes dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento. (Wishart *et al.*, 2019)

Emtricitabina (FTC)

Mecanismo de acción

La emtricitabina es un análogo nucleosídico sintético de la citidina. Está fosforilada por enzimas celulares para formar emtricitabina 5'-trifosfato, que es responsable de la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH-1. Compite con el sustrato natural desoxicitidina 5'-trifosfato y se incorpora al ADN viral naciente, lo que resulta en la terminación temprana de la cadena, reduciendo la carga viral. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

De absorción rápida (biodisponibilidad del 93% para cápsulas y del 75% para solución). La unión a proteínas plasmáticas es baja. Es metabolizada mínimamente (13%), la mayoría parece inalterada en la orina (86%). Los estudios *in vitro* indican que emtricitabina no es un inhibidor de enzimas del citocromo P450. La eliminación se da tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa. Tiene un tiempo de vida media de 10 horas. (Flexner, 2019).

Reacciones adversas

Tiene baja afinidad por la polimerasa de ADN γ y carece en gran medida de toxicidad mitocondrial. Es de los fármacos menos tóxicos y con pocos efectos secundarios significativos. La exposición prolongada se ha asociado con hiperpigmentación de la piel. (Flexner, 2019).

Lamivudina (3TC)

Mecanismo de acción

Es un análogo de zalcitabina, en el que un átomo de azufre reemplaza el carbono 3' del anillo pentosa. Tiene actividad contra el VIH-1 y el virus de hepatitis B. Cuando se fosforila, la lamivudina puede formar metabolitos activos que compiten por la incorporación al ADN viral; estos inhiben de manera competitiva la actividad de la enzima transcriptasa inversa del VIH y la polimerasa de VHB, actuando como un terminador de cadena de la síntesis de ADN. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es del 86%. Cuando se administra con alimentos, la absorción es más lenta. El volumen aparente de distribución es de 1.3 L/Kg, y tiene <36% de unión a proteínas plasmáticas. La biotransformación es catalizada por sulfotransferasas. La mayoría de la lamivudina se elimina sin cambios en la orina, por la secreción catiónica orgánica activa, y también por leche materna. El tiempo de vida media es 5 a 7 horas. (Wishart *et al.*, 2019).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas más frecuentes en adultos fueron dolor de cabeza, náuseas, malestar general y fatiga, signos y síntomas nasales, diarrea y tos. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019)

Tenofovir (TDF)

Mecanismo de acción

Tenofovir es un análogo diéster de nucleótido acíclico del monofosfato de adenosina. Una vez que el tenofovir se activa, mediante una bifosforilación, actúa como un fosfonato de nucleósido acíclico antiviral, generando una competencia con la desoxyadenosina 5'-trifosfato en la generación de nuevo ADN viral. Una vez que el tenofovir se incorpora en la cadena, induce una terminación, inhibiendo la replicación viral. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

La fracción activa presenta una biodisponibilidad muy baja cuando se administra por vía oral; por lo tanto, la administración se debe realizar bajo sus dos formas de profármaco,

tenofovir disoproxilo y tenofovir alafenamida. Presenta un volumen aparente de distribución de 0.813 L/kg. Se une mínimamente a las proteínas plasmáticas. La activación de tenofovir se realiza mediante una bifosforilación; después presenta un procesamiento metabólico mínimo por la enzima citocromo isoenzima CYP3A. Se elimina en la orina por secreción tubular y filtración glomerular. La vida media es de 32 horas. (Wishart *et al.*, 2019).

Reacciones adversas

En altas dosis de tenofovir produce toxicidad ósea, como osteomalacia y disminución de la densidad mineral ósea, y produce cierto grado de toxicidad renal. (Wishart *et al.*, 2019)

Zidovudina (ZDV)

Mecanismo de acción

La zidovudina, un análogo estructural de la timidina, es un profármaco que debe fosforilarse en su metabolito activo 5'-trifosfato. Inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1 a través de la terminación de la cadena de ADN, después de la incorporación del análogo de nucleótido. Compite con el sustrato natural dGTP, y se incorpora al ADN viral. También es un inhibidor débil de la ADN polimerasa α y γ celular. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

Presenta absorción rápida y casi completa; sin embargo, debido al metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad sistémica de las cápsulas y la solución de zidovudina es aproximadamente del 65%; la comida rica en grasas puede disminuir el grado de absorción. Volumen aparente de distribución: 1.6 L/Kg. La unión a proteínas plasmáticas es baja (30%38%). Tiene metabolismo hepático. El 29% de la dosis se elimina en la orina sin cambios. Presenta una vida media de eliminación de 1.1 horas. (Wishart *et al.*, 2019).

Reacciones adversas

Se suelen señalar fatiga, malestar general, mialgias, náusea, anorexia, cefalea e insomnio, manifestaciones que muestran resolución en término de las primeras semanas de tratamiento. En personas con enfermedad avanzada por VIH se puede presentar supresión de médula ósea, en la forma de anemia y granulocitopenia. (Flexner, 2019).

Estavudina (D4T)

Mecanismo de acción

La estavudina es un desoxinucleósido sintético análogo de la timidina, aunque no se prescribe de manera amplia debido a la disponibilidad de agentes con menos toxicidad. Inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1, compitiendo con el sustrato natural dGTP y por su incorporación al ADN viral. Intracelularmente se fosforila secuencialmente para formar estavudina 5'-trifosfato. (Flexner, 2019).

Farmacocinética

Después de la administración oral, la estavudina se absorbe rápidamente (la biodisponibilidad es 68-100%). Tiene un volumen de distribución de 46 ± 21 L. Se fosforila intracelularmente a estavudina trifosfato, el sustrato activo para la transcriptasa inversa del VIH. Se elimina como fármaco activo por el riñón en el 40-45%. Presenta una vida media de 0.8-1.5 horas. (Wishart *et al.*, 2019).

Reacciones adversas

Los efectos secundarios incluyen hormigueo, ardor, entumecimiento o neuropatía periférica en las manos o los pies. Se ha informado acidosis láctica mortal en pacientes tratados con estavudina en combinación con otros agentes antirretrovirales, agrandamiento hepático severo, inflamación del hígado e insuficiencia hepática. (Wishart *et al.*, 2019).

Didanosina (DDI)

Mecanismo de acción

La didanosina es una hipoxantina unida al anillo de azúcar, se metaboliza intracelularmente por una serie de enzimas celulares a su forma activa, el dideoxiadenosina trifosfato (ddATP), que inhibe la enzima transcriptasa inversa del VIH de manera competitiva al competir con dATP natural. También actúa como un terminador de cadena por su incorporación en el ADN viral. (Wishart *et al.*, 2019)

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas que aparecen dentro de 0.5 y 1.5 horas. La unión a proteínas plasmáticas es baja (< 5%). Se metaboliza rápidamente intracelularmente a su resto activo, 2,3-didesoxiadenosina-5-trifosfato

(DdATP). Luego se metaboliza más hepáticamente. Entre un 35-60% se excreta de forma inalterada por la orina, mediante filtración glomerular y por secreción tubular. Presenta una vida media de 30 minutos en plasma. (Wishart *et al.*, 2019).

Reacciones adversas

Los efectos secundarios incluyen pancreatitis, neuropatía periférica, diarrea, hiperuricemia y disfunción hepática. (Wishart *et al.*, 2019)

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)

Esta clase de fármacos actúan como ITINN, puesto que se unen en un sitio distante del sitio activo (una depresión hidrofóbica en la subunidad p66), provocando un cambio conformacional en la estructura tridimensional de la enzima, lo que genera una disminución de la actividad. Los medicamentos aprobados son activos contra el VIH-1, pero no contra el VIH-2 u otros retrovirus, debido a la especificidad por la cepa del VIH-1. (Flexner, 2019).

Doravirina (DOR)

Mecanismo de acción

La doravirina es un fármaco reciente, inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido de piridina VIH-1. Funciona inhibiendo la replicación del VIH-1 por la inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa. Sin embargo, la doravirina no inhibe la ADN polimerasas α , β y ADN polimerasa mitocondrial celular γ . (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

Se considera que el agente se absorbe bien, pues la administración conjunta con alimentos no alteró en gran medida el perfil farmacocinético del fármaco. La biodisponibilidad absoluta es del 64%. La unión a proteínas plasmáticas es del 76%. La doravirina inalterada es el componente circulante principal, seguido de su metabolito M9. Solo el 6% de las dosis administradas se elimina en la orina. Tiene una vida media de 15 horas. (Wishart *et al.*, 2019).

Reacciones adversas

Los efectos secundarios graves incluyen cambios en el sistema inmunitario, en conjunto llamados síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria o IRIS. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019).

Efavirenz (EFV)

Mecanismo de acción

Es un derivado sintético de purina, y similar a la zidovudina. La actividad antiviral de efavirenz depende de la conversión intracelular a la forma trifosforilada activa. La inhibición de la transcriptasa inversa interfiere con la generación de copias de ADN del ARN viral que, a su vez, son necesarias para la síntesis de nuevos viriones. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

El efavirenz tiene buena absorción en el tracto GI, pero disminuye la absorción del fármaco con dosis crecientes. La biodisponibilidad (AUC) aumenta en un 22% con una comida rica en grasas. Se une en más del 99% a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza principalmente por el sistema del citocromo P450 a metabolitos hidroxilados inactivos. Tiene una vida media larga (40-55 horas), lo que permite la administración una vez al día. (Flexner, 2019).

Reacciones adversas

El efavirenz puede causar efectos secundarios graves, potencialmente mortales, entre ellos trastornos de salud mental, trastornos del hígado y erupción cutánea grave. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019).

Etravirina (ETR)

Mecanismo de acción

Se une directamente a la transcriptasa inversa, bloqueando la actividad de la polimerasa dependiente del ADN y del ARN. La etravirina no inhibe la ADN polimerasa alfa, beta o gamma humana. El fármaco es único en su capacidad para inhibir la transcriptasa inversa, que es resistente a otros ITINN. (Flexner, 2019).

Farmacocinética

La absorción oral máxima se logra en 2.5-4 horas. Los alimentos aumentan el AUC en aproximadamente un 50%; por tanto, el fármaco debe administrarse con alimentos. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 99,9% *in vitro*. Se metaboliza por las enzimas hepáticas CYP450: CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19. El 93.7% presenta eliminación fecal, el 1,2% de la dosis se elimina por vía renal. Tiene una vida media de 9-41 horas. (Wishart *et al.*, 2019).

Reacciones adversas

Se incluyen erupción cutánea leve a moderada dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento, náuseas, diarrea y neuropatía periférica. Los informes de casos posteriores a la comercialización indicaron síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, el eritema multiforme y otras reacciones de hipersensibilidad. (Flexner, 2019).

Nevirapina (NVP)

Mecanismo de acción

La nevirapina se une directamente a la transcriptasa inversa y bloquea las actividades de la ADN polimerasa dependiente del ARN y del ADN, al causar una interrupción del sitio catalítico de la enzima. La actividad de la nevirapina no compite con los nucleósidos trifosfatos. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

La nevirapina se absorbe fácilmente (más del 90%). Tiene un volumen aparente de distribución de 1.21 L/kg y 60% de unión a proteínas plasmáticas. Presenta un metabolismo hepático, y se biotransforma a través del metabolismo del citocromo P450 3A4 a varios metabolitos hidroxilados. La excreción renal es muy baja. Tiene una vida media de 45 horas. (Wishart *et al.*, 2019).

Reacciones adversas

La nevirapina puede causar efectos secundarios graves o potencialmente mortales, como los trastornos graves del hígado, casos de erupción cutánea grave y reacciones de la piel. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019).

Rilpivirina (RPV)

Mecanismo de acción

Se une a la transcriptasa inversa del VIH-1, bloqueando las actividades de la ADN polimerasa dependiente de ARN y ADN. y como resultado la replicación viral. Su estructura flexible alrededor de los anillos aromáticos permite la adaptación a los cambios en el sitio de unión no nucleósidos de la transcriptasa inversa, generando alta potencia y poca resistencia. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

La absorción de este fármaco depende de los alimentos y del pH. La biodisponibilidad disminuye en un 40% en ayunas, o en un 50% con una comida rica en proteínas y baja en grasas; se recomienda consumir con una comida no rica en proteínas. No debe administrarse con inhibidores de la bomba de protones, y los antagonistas del receptor H2 deben administrarse 12 horas antes o 4 horas después de la administración, Tiene una vida media larga, lo que permite la dosificación una vez al día. (Flexner, 2019).

Reacciones adversas

Se han descrito efectos secundarios graves o potencialmente mortales, entre ellos, erupción cutánea grave, depresión, alteraciones del estado de ánimo o trastornos del hígado. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019).

Inhibidores de la proteasa (IP)

Según Bernal (2016), los IP inhiben la proteasa, enzima encargada de la maduración de las proteínas virales, bloqueando de forma potente la replicación viral. Estos fármacos no requieren ninguna transformación intracelular para ejercer su acción; por lo tanto, son drogas activas. Además, por su estructura química parecida a los péptidos virales, sustrato de la proteasa, presentan una elevada afinidad para el sitio activo de la misma, inhibiendo su actividad catalítica. (Bernal, 2016).

Atazanavir (ATV)

Mecanismo de acción

El atazanavir inhibe, selectivamente, el procesamiento específico del virus de las poliproteínas virales Gag y Gag-Pol en las células infectadas por VIH-1, al unirse al sitio activo de la proteasa del VIH-1, evitando, así, la formación de viriones maduros. No es activo contra el VIH-2. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente después de la administración oral. Es recomendable administrar el fármaco con alimentos. La biodisponibilidad oral es del 60-68%. La absorción depende del pH, se encuentra en un 86% unido a proteínas séricas humanas. Se metaboliza principalmente por el hígado por CYP3A. La vida media de eliminación en adultos es alrededor de 7 horas. (Wishart *et al.*, 2019).

Reacciones adversas

Puede causar efectos secundarios como diarrea y náuseas; otros potencialmente mortales, como problemas con el ritmo cardíaco, erupción cutánea grave, trastornos del hígado e interacciones medicamentosas potencialmente mortales. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019).

Darunavir (DRV)

Mecanismo de acción

El darunavir es un IP no peptídico, que es activo contra el VIH-1 y el VIH-2. Se une fuertemente, pero de forma reversible al sitio activo de la proteasa del VIH; previene la dimerización y actividad catalítica de la proteasa evitando la formación de partículas virales infecciosas maduras. (Flexner, 2019).

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente después de la administración oral con ritonavir. Se une aproximadamente, en un 95%, a las proteínas plasmáticas. El metabolismo es principalmente por CYP3A. Se elimina principalmente por heces. La vida media de eliminación fue de aproximadamente 15 horas cuando se combinó con ritonavir. (Wishart *et al.*, 2019).

Reacciones adversas

Se ha informado de síntomas gastrointestinales en hasta 20% de los pacientes, sarpullido en hasta 10% de los individuos. Se asocia con aumentos en los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol y con episodios de hepatotoxicidad. (Flexner, 2019).

Fosamprenavir (FPV)

Mecanismo de acción

Fosamprenavir es un profármaco que se hidroliza rápidamente a amprenavir, por fosfatasa celular en el epitelio intestinal, a medida que se absorbe. Interfiere con este proceso, al unirse al sitio activo de la proteasa del VIH-1, evitando, así, el procesamiento de los precursores de la poliproteína viral Gag y Gag-Pol, lo que resulta en la formación de partículas virales no infecciosas inmaduras. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

El profármaco fosforilado es aproximadamente 2000 veces más soluble; la unión a proteínas es muy alta (aproximadamente 90%); el fosamprenavir se hidroliza rápida y casi completamente a amprenavir, que se metaboliza en el hígado por el CYP3A4. La excreción de amprenavir inalterado en orina y heces es mínima. La vida media de eliminación del metabolito activo es de aproximadamente 7.7 horas. (Wishart *et al.*, 2019).

Reacciones adversas

Los efectos secundarios más comunes son los del tracto gastrointestinal (diarrea, náuseas y vómitos). Se han reportado hiperglucemia, fatiga, parestesias y dolor de cabeza. También pueden producirse erupciones en la piel, y exantema moderado a extremo. (Flexner, 2019).

Ritonavir (RTV)

Mecanismo de acción

Se usa más comúnmente como un refuerzo de otros inhibidores de la proteasa, debido a que es un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, presente tanto en el tracto intestinal como en el hígado. Inhibe, así mismo, la enzima proteasa viral del VIH, resultando en partículas virales inmaduras no infecciosas. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

Presenta una biodisponibilidad oral mayor al 60%; esta aumenta con las comidas. Presenta un 99% de unión a proteínas plasmáticas, y se metaboliza por el CYP3A4 y CYP2D6. Presenta una vida media de 3-5 horas. (Flexner, 2019).

Reacciones adversas

Se pueden presentar náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, dolor abdominal; también causa elevaciones dependientes de la dosis en el colesterol sérico total y los triglicéridos; efectos secundarios graves como pancreatitis, trastornos del ritmo cardíaco, reacciones alérgicas graves, trastornos del hígado e interacciones medicamentosas. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019).

Saquinavir (SQV)

Mecanismo de acción

El saquinavir inhibe la enzima proteasa viral, tanto del VIH-1 como del VIH-2; previene la escisión de la poliproteína gag-pol, dando como resultado partículas virales inmaduras no infecciosas. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

Presenta una biodisponibilidad oral baja, debido principalmente al metabolismo de primer paso, por lo que debe administrarse en combinación con ritonavir. Las sustancias que inhiben el CYP3A4 intestinal, pero no hepático, pueden aumentar el AUC de saquinavir. Tiene excelente unión a proteínas plasmáticas, y una vida media de 1-2 horas. (Flexner, 2019).

Reacciones adversas

Los efectos secundarios más frecuentes son GI: náuseas, diarrea, vómitos y molestias abdominales. La mayoría de los efectos secundarios son leves y de corta duración, aunque el uso a largo plazo está asociado con la lipodistrofia. (Flexner, 2019).

Tipranavir (TPV)

Mecanismo de acción

Es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 no peptídico, que inhibe el procesamiento de las poliproteínas virales Gag y Gag-Pol en las células infectadas con VIH-1, evitando la

formación de viriones maduros. Presenta una mayor flexibilidad, lo que le permite encajar en el sitio activo de la enzima en virus, que se ha convertido en resistencia a otros inhibidores de la proteasa. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

La absorción es limitada, y de baja biodisponibilidad, por lo que debe administrarse con ritonavir. La presencia de alimentos puede reducir los efectos secundarios. Tiene metabolismo hepático por CYP3A4. Presenta una vida media de 5-6 horas. (Flexner, 2019).

Reacciones adversas

Se incluyen: sed y hambre, pérdida de peso inexplicable, aumento de la micción, fatiga y piel seca y con picazón. Puede causar efectos secundarios graves como: trastornos del hígado, erupción cutánea grave y hemorragia cerebral. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019).

Inhibidores de la Fusión

Enfuvirtida (T-20)

Mecanismo de acción

La enfuvirtida es un péptido sintético de 36 aminoácidos, que no es activo contra el VIH-2. El péptido bloquea la interacción entre las secuencias N36 y C34 de la glucoproteína gp41, impidiendo el ingreso del contenido viral en los linfocitos. Su actividad frente al VIH es independiente de correceptor utilizado (CCR5 y/o X4). (Bernal, 2016).

Farmacocinética

Tiene una vía de administración parenteral, de manera subcutánea; tiene una biodisponibilidad del 84%. Presenta el 92% de unión a proteínas plasmáticas. La principal ruta de eliminación de la enfuvirtida no se conoce aún. Presenta una vida media parenteral de 3.8 h, por lo que se debe consumir dos veces al día. (Flexner, 2019).

Reacciones adversas

Se presentan reacciones en el sitio de inyección, como enrojecimiento, dolor, erupción cutánea; estas suelen ser de leves a moderadas. Puede causar efectos secundarios

graves, entre ellos: reacción alérgica grave y posiblemente neumonía. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019).

Antagonistas de los correceptores CCR5

Maraviroc (MVC)

Mecanismo de acción

Es un inhibidor de entrada, y funciona al bloquear el ingreso del VIH a las células humanas. Se une selectivamente al receptor de quimiocina humano CCR5 presente en la membrana de las células CD4 (células T), evitando la interacción de VIH-1 gp120 y CCR5, necesaria para que HIV-1 CCR5-tropico entre en las células. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral de maraviroc, 23-33%, es dependiente de la dosis. Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad. Es el único medicamento ARV aprobado en tres dosis iniciales diferentes. Aproximadamente el 76% se une a las proteínas plasmáticas humanas. CYP3A es la principal enzima responsable del metabolismo. Tiene una vida media de 14-18 horas. (Flexner, 2019).

Reacciones adversas

Puede causar hipotensión ortostática, dependiente de la dosis y la concentración. La hepatotoxicidad grave fue descrita en un caso. (Flexner, 2019).

Inhibidores de la integrasa (II)

La integración cromosómica es un paso esencial en el ciclo de vida de un retrovirus, la cual permite que el ADN viral permanezca en el núcleo de la célula huésped durante un periodo prolongado. Los fármacos inhibidores de la integrasa evitan la formación de enlaces covalentes entre el ADN del huésped y del virus; a este proceso se le llama transferencia de cadena, interfiriendo con los cationes divalentes esenciales en el núcleo catalítico de la enzima. (Flexner, 2019).

Dolutegravir (DTG)

Mecanismo de acción

Inhibe la integrasa del VIH, uniéndose al sitio activo y bloqueando el paso de transferencia de cadena de la integración del ADN retroviral en la célula huésped, paso esencial en el ciclo de replicación del VIH. Retiene la actividad contra los virus que se han vuelto resistentes a otros ARV. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

Las concentraciones máximas de dolutegravir ocurren 3-4 horas después de la administración oral. Presenta un volumen aparente de distribución de 17.4 L. El fármaco está unido al 99% de proteína en plasma humano. Se metaboliza principalmente por la vía de la glucuronidación por UGT1A1. La vida media de eliminación es de unas 12 h. (Flexner, 2019).

Reacciones adversas

Se describen efectos secundarios graves, como reacciones de hipersensibilidad y trastornos del hígado. Puede producirse la quelación de cationes divalentes en el tracto GI después de la administración oral. También causa pequeños aumentos en la creatinina sérica. (Flexner, 2019).

Elvitegravir (EVG)

Mecanismo de acción

Inhibidor de transferencia de cadena de integrasa del VIH-1. Impide la integración del ADN del VIH-1 en el ADN genómico del huésped, bloqueando la formación del provirus del VIH-1 y la propagación de la infección viral. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

El elvitegravir solo está disponible en coformulaciones de una sola tableta una vez al día. Las concentraciones máximas de elvitegravir ocurren unas 4 h después de la administración oral. Debe administrarse con alimentos. Se encuentra en gran parte unido a proteínas plasmáticas. Presenta un metabolismo oxidativo a través de CYP3. La vida media de eliminación plasmática es de 13 h. (Flexner, 2019).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes reportadas incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Los efectos secundarios menos comunes incluyen dolor abdominal, dispepsia, fatiga, insomnio, erupción cutánea, depresión e ideación suicida. Puede producirse la quelación de cationes divalentes en el tracto GI después de la administración oral. (Flexner, 2019).

Raltegravir (RAL)

Mecanismo de acción

Bloquea la actividad catalítica de la integrasa del VIH, previniendo la integración del ADN viral en el cromosoma del huésped humano. Presenta una actividad potente contra el VIH-1 y el VIH-2. (Flexner, 2019).

Farmacocinética

Alcanza concentraciones máximas cerca de 1 h después de la dosificación oral. El 83% del fármaco se encuentra unido a proteínas plasmáticas. El mecanismo principal de eliminación es la glucuronidación mediada por UGT1A1; la eliminación renal del fármaco inalterado es una vía menor (9%). Presenta una vida media de 9 horas. (Flexner, 2019).

Reacciones adversas

La más frecuente son dolor de cabeza, náuseas, astenia y fatiga. Puede producirse la quelación de cationes divalentes en el tracto GI después de la administración oral. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019).

Inhibidores postfijación (IPF)

Ibalizumab- uiyk (IBA)

Mecanismo de acción

Ibalizumab es un anticuerpo monoclonal y un inhibidor de entrada viral, que recubre las células CD4+. Al bloquear la entrada viral en las células CD4 crea una barrera para el VIH, que es un mecanismo diferente de los inhibidores de entrada, que se dirigen a las proteínas virales o los correceptores de quimiocinas. La especificidad de unión de ibalizumab al dominio 2 de CD4 evita la entrada viral en las células huésped, sin causar inmunosupresión. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

Presenta una vía de administración intravenosa, con un volumen de distribución 4.8 L. No tiene un impacto significativo en el metabolismo hepático o renal. La vida media de ibalizumab es de 3 a 3.5 días en promedio. (Wishart *et al.*, 2019).

Reacciones adversas

Puede ocasionar náuseas o mareo ocasionales, y efectos secundarios graves como cambios en el sistema inmunitario (en conjunto llamados síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria o IRIS). (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019).

Potenciadores farmacocinéticos

Cobicistat (COBI)

Mecanismo de acción

Actúa como un potenciador farmacocinético al inhibir las isoformas del citocromo P450 3A y, por lo tanto, aumenta la exposición sistémica de los agentes coadministrados, que son metabolizados por las enzimas CYP3A, más específicamente de atazanavir o darunavir, permitiendo una mayor actividad antiviral a una dosis más baja. No tiene actividad contra el VIH por sí sola. (Wishart *et al.*, 2019).

Farmacocinética

Se observaron concentraciones plasmáticas medias a las 3,5 horas después de la dosis. Tiene 97-98% unido a proteínas plasmáticas. Es metabolizado por CYP3A, y en menor medida por CYP2D6, y no sufre glucuronidación. El porcentaje de eliminación en heces y orina fue del 86.2% y 8.2%, respectivamente. La semivida de eliminación plasmática fue de 3 a 4 horas. (Wishart *et al.*, 2019).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes, informadas durante los ensayos clínicos, fueron ictericia (13%), ictericia ocular (15%) y náuseas (12%). Puede también causar nuevos problemas de riñón, incluso insuficiencia renal. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2019).

Guía de recomendaciones internacionales.

Inicio de la terapia antirretroviral

En adultos y adolescentes mayores de 10 años con VIH, se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR) sin importar la etapa clínica ni el recuento de células CD4. Como prioridad, el TAR debe iniciarse en VIH severo o avanzado (estadio clínico en fase 3 o 4) y en recuento de $CD4 \leq 350$ células / mm^3 . Ensayos controlados evidencian que el inicio temprano de la TAR aumenta la probabilidad de recuperación inmunológica, dando como resultado una reducción de la mortalidad, la morbilidad y la transmisión del VIH. (*World Health Organization*, 2016).

En mujeres embarazadas y en lactancia con el VIH, la recomendación indica iniciar el TAR independientemente de la etapa clínica, en cualquier recuento de células CD4, y continuar durante toda la vida. Los beneficios incluyen mejores resultados de salud, tasas más bajas de transmisión de madre a hijo y el potencial de reducción de la transmisión horizontal del VIH. (*World Health Organization*, 2016).

Para niños menores de 10 años, la guía de la OMS indica que el TAR debe iniciarse en todos los niños que viven con el VIH, independientemente de la etapa clínica o en cualquier recuento de células CD4. Como prioridad, el TAR debe iniciarse en todos los niños ≤ 2 años o niños menores de 5 años con recuento clínico en estadio 3 o 4, o recuento de $CD4 \leq 750$ células/ mm^3 , o porcentaje de $CD4 < 25\%$, y niños de 5 años y mayores con la enfermedad, etapa 3 o 4, o recuento de $CD4 \leq 350$ células / mm^3 . (*World Health Organization*, 2016).

Personas sin tratamiento previo

El tratamiento generalmente consta de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), administrados en combinación con un tercer fármaco ARV activo de una de las tres clases de fármacos: inhibidor de la integrasa (II), un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) o un inhibidor de la proteasa (IP) con un potenciador farmacocinético (cobicistat y ritonavir). En mujeres en edad fértil, debe realizarse una prueba de embarazo previa. Para adultos y adolescentes el régimen recomendado es el siguiente (*Department of Health and Human Services USA*, 2019):

- Bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabina.
- Dolutegravir/abacavir/lamivudina (solo para pacientes con HLA-B*5701 negativo).
- Dolutegravir/tenofovir /emtricitabina.
- Raltegravir /tenofovir /emtricitabina.

Tratamiento de primera línea

La TAR de primera línea para adultos, adolescentes, niños y mujeres embarazadas debe consistir en dos ITIAN más un ITINN o un inhibidor de la integrasa (II). La siguiente tabla muestra las combinaciones de tratamientos recomendadas según la OMS (2016):

Tabla 1. Tratamiento de primera línea para adultos, adolescentes, niños, mujeres embarazadas y en lactancia.

TAR de primera línea	Regímenes de primera línea preferidos	Regímenes de primera línea alternativos
Adultos	Tenofovir + Lamivudina (o Emtricitabina) + Efavirenz.	<ul style="list-style-type: none"> • Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz (o nevirapina). • Tenofovir +Lamivudina (Emtricitabina) + Dolutegravir. • Tenofovir +Lamivudina (Emtricitabina) + Efavirenz. • Tenofovir +Lamivudina (Emtricitabina) + Nevirapina.
Mujeres embarazadas y en lactancia	Tenofovir + Lamivudina (o Emtricitabina) + Efavirenz.	<ul style="list-style-type: none"> • Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz (o Nevirapina). • Tenofovir +Lamivudina (Emtricitabina) + Nevirapina.
Adolescentes	Tenofovir + Lamivudina (o Emtricitabina) + Efavirenz	<ul style="list-style-type: none"> • Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz (o nevirapina). • Tenofovir (o abacavir) + Lamivudina (Emtricitabina) + Dolutegravir. • Tenofovir (o abacavir) + Lamivudina (Emtricitabina + Efavirenz).

		<ul style="list-style-type: none"> • Tenofovir (o abacavir) + Lamivudina (Emtricitabina)+ Nevirapina.
Niños de 3 a 10 años	Abacavir + Lamivudina + Efavirenz.	<ul style="list-style-type: none"> • Abacavir + Lamivudina + Nevirapina. • Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz (o nevirapina). • Tenofovir + Lamivudina (Emtricitabina)+Efavirenz.
Niños menores de 3 años	Abacavir (o zidovudina) + Lamivudina + Lopinavir.	<ul style="list-style-type: none"> • Abacavir (o zidovudina) + Lamivudina+ Nevirapina.

Nota: World Health Organization, 2016

Tratamiento de segunda y tercera línea

La recomendación de la OMS para el régimen de segunda línea es utilizar dos ITIAN y un IP. Los fármacos utilizados en la primera línea son los que determinan la estructura de la segunda línea. Los regímenes de tercera línea deben incluir nuevos medicamentos con un riesgo mínimo de resistencia cruzada a los regímenes utilizados anteriormente, como los II y la segunda generación ITINN y IP. Los pacientes en un régimen de segunda línea, que falla y sin nuevas opciones de medicamentos ARV, deben continuar con un régimen tolerado. (*World Health Organization, 2016*).

Tabla 2. Resumen de tratamiento de primera, segunda y tercera línea para adultos, adolescentes, niños, mujeres embarazadas y en lactancia.

Población	Régimen de primera línea	Régimen de segunda línea	Régimen de tercera línea
Adultos y adolescentes (>10 años)	2 ITIAN + Efavirenz.	2 ITIAN + atazanavir (o lopinavir).	Darunavir + dolutegravir ± 1-2 ITIAN.
		2 ITIAN + darunavir.	
	2 ITIAN+ dolutegravir.	2 ITIAN + atazanavir (o lopinavir).	2 ITIAN + darunavir ± ITINN.
2 ITIAN + darunavir.		Optimizar utilizando perfil genotípico.	

Mujeres embarazadas y en lactancia	2 ITIAN + Efavirenz.	2 ITIAN + atazanavir (o lopinavir).	Darunavir + dolutegravir o (raltegravir) ± 1-2 ITIAN.
		2 ITIAN + darunavir.	
Niños (0-10 años)	2 ITIAN + lopinavir.	< de 3 años: 2 ITIAN + raltegravir.	2 ITIAN + raltegravir.
		>de 3 años: 2 ITIAN + efavirenz o raltegravir.	2 ITIAN + raltegravir (o darunavir
	2 ITIAN + efavirenz.	2 ITIAN + atazanavir o lopinavir.	2 ITIAN + raltegravir Darunavir + dolutegravir o (raltegravir) ± 1-2 ITIAN.

Nota: *World Health Organization*, 2016

Infección aguda y reciente (temprana) por VIH

Es recomendado realizar pruebas genotípicas de resistencia a los fármacos antes de iniciar el TAR para guiar la selección del régimen. Sin embargo, debe iniciarse, aunque los resultados de las pruebas no estén disponibles; en este contexto, se recomiendan regímenes con darunavir o dolutegravir con emtricitabina más tenofovir. Está comprobado que es una buena opción, debido a que genera menos resistencias en las infecciones tempranas por VIH-1. Cuando los resultados de las pruebas de resistencia estén disponibles, el régimen puede ser cambiado por uno de los regímenes recomendados en primera línea para infección crónica. (*Department of Health and Human Services USA*, 2019).

Combinaciones de dosis fija y regímenes de una vez al día

Se prefieren combinaciones de dosis fijas y regímenes de una vez al día para la terapia antirretroviral. La OMS ha reconocido los beneficios potenciales de esta terapia desde el 2003. Es recomendada como una forma de mejorar la adherencia, simplificar la prescripción y la adquisición, y reducir los recetarios. Actualmente, se encuentran disponibles nuevos medicamentos y formulaciones de ARV que respaldan una base de evidencia ampliada. (*World Health Organization*, 2016).

Cambio de la terapia antirretroviral

El principio fundamental del cambio de régimen es mantener la supresión virológica sin poner en peligro futuras opciones de tratamiento. Antes de seleccionar un nuevo régimen, es fundamental revisar el historial completo de ARV del paciente, incluidas las respuestas virológicas, las intolerancias y toxicidades asociadas a los fármacos, así como los resultados de las pruebas de resistencia acumulativa. Los eventos adversos, las interacciones farmacológicas y alimentarias, la carga de píldoras, el embarazo, el costo o el deseo de simplificar un régimen pueden provocar dicho cambio. Se recomienda una estrecha vigilancia para evaluar la tolerabilidad, la supresión viral, la adherencia y la seguridad durante los primeros 3 meses después del cambio de tratamiento. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

Que no se debe usar

Los siguientes medicamentos ARV no se recomiendan para su uso, debido a su potencia antiviral subóptima, toxicidades inaceptables, alta carga de pastillas o problemas farmacológicos: delavirdina, didanosina, indinavir, nelfinavir y estavudina. Los regímenes no recomendados incluyen: la monoterapia de ITIAN, debido a que esta es inferior a la terapia dual, la monoterapia con IP es inferior a la terapia antirretroviral combinada, los inhibidores de la integrasa en monoterapia han dado como resultado un rebote virológico y resistencia. Además, los regímenes duales de ITIAN son inferiores a las combinaciones de tres fármacos. Así mismo, los regímenes de triple ITIAN tienen actividad virológica subóptima. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

Algunas combinaciones de fármacos no son recomendadas, debido a que causan efectos adversos aditivos, así como inhibiciones enzimáticas, causando el aumento de las concentraciones de otros fármacos; también pueden causar serios problemas de toxicidad, falla virológica temprana y resistencias, entre otros inconvenientes. Algunos ejemplos de estos fármacos son: atazanavir más indinavir, cobicistat más ritonavir, didanosina más estavudina, didanosina más tenofovir, la combinación de dos ITINN, emtricitabina más lamivudina, etravirina más inhibidor de la proteasa no potenciado, etravirina más ritonavir, etravirine más tipranavir/ritonavir, estavudine más zidovudine. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

Falla virológica

Las recomendaciones indican que debe realizarse inicialmente una evaluación, que incluya: adherencia, interacciones farmacológicas y no farmacológicas, tolerabilidad farmacológica, recuento de células de linfocitos T CD4, antecedentes de TARV y resultados de pruebas de resistencia a fármacos anteriores y actuales. Las pruebas de resistencia se deben realizar mientras el paciente está tomando el régimen antirretroviral fallido, o dentro de las 4 semanas de la interrupción del tratamiento. Se debe seleccionar un nuevo régimen que incluya al menos dos, y preferiblemente tres agentes completamente activos; si se añade solo un agente nuevo al régimen puede haber riesgo de desarrollar resistencia en todos los fármacos. Nunca se debe discontinuar o interrumpir el régimen antirretroviral en caso de falla virológica, debido a que puede haber un rápido progreso de la enfermedad. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

Abordaje a nivel nacional

En Costa Rica, el abordaje para la atención del VIH/SIDA se fundamenta en un marco legal, basado en la Ley General sobre VIH-SIDA (Ley N° 7771), vigente desde del 29 de abril de 1998, que indica lo siguiente:

Todo portador del VIH-Sida tiene derecho a asistencia médico-quirúrgica, psicológica y de consejería; además, a todo tratamiento que le garantice aminorar su padecimiento y aliviar, en la medida de lo posible, las complicaciones originadas por la enfermedad. Se debe garantizar el derecho de toda persona enferma a causa del VIH-SIDA, que reúna los requisitos del Protocolo establecido por la Caja Costarricense de Seguro Social, a recibir oportunamente los medicamentos que el/la médico tratante prescriba, para lo anterior, la Caja Costarricense de Seguro Social deberá importar, comprar, mantener en existencia y suministrar directamente a los pacientes los medicamentos antirretrovirales específicos para el tratamiento del VIH-SIDA. (*Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica, 1998*).

De esta manera, el abordaje de esta enfermedad es producto de un trabajo multisectorial generado por parte de instituciones públicas, organizaciones de la sociedad civil, miembros de CONASIDA y por otros actores claves de la respuesta nacional al VIH. El CONASIDA es la máxima instancia encargada de recomendar las políticas y los

programas de acción concernientes al VIH/SIDA, en el ámbito nacional. Este ente se encuentra integrado por miembros de: Ministerio de Salud, Caja Costarricense de la Seguridad Social, Ministerio de Educación Pública, Ministerio de Justicia y Gracia y Universidad de Costa Rica. (Ministerio de Salud, 2018).

Inicio de la terapia antirretroviral

Solano *et al* (2012) mencionan que el inicio del tratamiento antirretroviral debe generarse lo antes posible en personas con conteo de CD4 ≤ 350 células/mm³, previa valoración clínica. El parámetro que se utilizará para el seguimiento es la carga viral y, como meta, se proyecta que a los 6 meses de tratamiento no se detecte el virus. Para adultos y adolescentes se utilizarán esquemas que se basan en el uso de al menos tres medicamentos antirretrovirales en conjunto, dirigidos por lo menos contra dos blancos de acción. Los esquemas de primera elección para iniciar TARV se muestran a continuación:

- Esquema 1: Efavirenz + lamivudina + zidovudina.
- Esquema 2: Efavirenz, + lamivudina + tenofovir.
- Esquema 3: Efavirenz + lamivudina + abacavir.
- Esquema 4: Lopinavir/ritonavir + lamivudina + zidovudina o tenofovir o abacavir.

Pacientes sintomáticos con infección crónica

Debe iniciarse el TARV en todo paciente con infección por VIH, que se encuentre sintomático a causa de la enfermedad, y pueda ser sea verificado con las pruebas correspondientes, independientemente del recuento de linfocitos T CD4+ o el nivel de carga viral que presente. El estadio (según la clasificación del Centro de Control de Infecciones de los Estados Unidos [CDC]) debería ser B o C. Se recomienda iniciar el TARV lo antes posible, principalmente si el paciente presenta enfermedades oportunistas definitorias. (Solano, León, Messino & Porras, 2012).

Pacientes asintomáticos con infección crónica.

En estos casos los siguientes criterios se toman en cuenta para decidir el inicio de la terapia ARV (Ministerio de salud, 2014):

- CD4+ < 350 células /mm³: se iniciará lo antes posible.
- CD4+ 350-500 células /mm³: se iniciará luego de discutir con el paciente los pros y contras de los antirretrovirales.
- CD4+ >500 células /mm³: se recomienda diferir. Sin embargo, se debe considerar el inicio de tratamiento en las situaciones siguientes: embarazada; carga viral >100000 copias/ml; descenso en el conteo de linfocitos T CD4+ ≥ 100 células/mm³ en 1 año; edad mayor a 50 años; coinfección con virus HBV o HCV y neoplasias no definitorias.

Monitoreo y seguimiento

Los seguimientos tienen como objetivo monitorear adherencia, efectos secundarios, vigilar por interacciones farmacológicas, toxicidades y síndrome de reconstitución inmune. Debido a lo anterior, se recomienda realizar evaluaciones a las 2-4 semanas después de iniciado el tratamiento. A partir de ese momento, los seguimientos se harán cada 4 meses para evaluar carga viral, conteo de linfocitos T CD4+, hemograma, función renal y hepática, perfil lipídico y electrolitos. Si el paciente ha tenido 2 cargas virales indetectables, el seguimiento será cada 6 meses, según criterio médico. (Solano, León, Messino & Porras, 2012).

Cambio de la terapia antirretroviral

El Ministerio de Salud (2014) indica que cuando el paciente se encuentra con carga viral no detectable, el cambio de terapia se indica debido a circunstancias especiales como toxicidad, efectos adversos, embarazo planeado o inesperado, simplificación de esquema, interacciones potenciales y comorbilidades. Si por el contrario no existe una adecuada supresión virológica, puede estarse generando una falla terapéutica; en este caso se deben evaluar primeramente la tolerancia y adherencias de los medicamentos ARV y descartar interacciones farmacocinéticas con medicamentos concomitantes y con alimentos. Posteriormente, si continúa el fallo, deben realizarse estudios de resistencia, y se considera el cambio basado en los resultados obtenidos.

Falla virológica

Los resultados de los análisis genotípicos son importantes, debido a que a partir de esto se decide la terapia que seguirá el paciente. Si este no arroja mutaciones asociadas a resistencia, se debe reevaluar adherencia, interacciones farmacológicas e historia de uso de los ARV. Cuando se elija una nueva terapia ARV, se hará con el principal objetivo de disminuir la carga viral plasmática a menos de 400 copias/ml en 3 meses, y a menos de 50 copias/ml en 6 meses. Además, es preciso que en el nuevo régimen se utilicen al menos dos (de preferencia 3) drogas activas, según el genotipo actual, datos previos e historia de medicamentos del paciente. (Ministerio de Salud, 2014).

Terapia antirretroviral combinada (triple)

La terapia antirretroviral combinada triple, también conocida como TARGA (Terapia Antirretroviral de Gran Actividad) o HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) por sus siglas en inglés, se introduce en 1996 en respuesta a la baja tasa de éxito entre los pacientes que toman solo un medicamento como terapia contra el VIH. Este régimen demostró una mejor eficacia en la reducción de la replicación viral. El tratamiento involucra el uso de varios medicamentos al mismo tiempo, para combatir del VIH/SIDA. Por lo general, se utilizan tres o más medicamentos diariamente, por lo menos con dos mecanismos de acción distintos. (Fletcher, 2018).

Existen siete clases de medicamentos contra el VIH, que incluyen alrededor de 26 medicamentos diferentes. En los regímenes de tratamiento, generalmente, se incluyen dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN), combinados con un tercer fármaco antirretroviral activo, que puede estar en la clase de inhibidores de la integrasa (II), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) o inhibidores de la proteasa (IP). A veces pueden incluir un refuerzo, que puede ser cobicistat o ritonavir. (Fletcher, 2018).

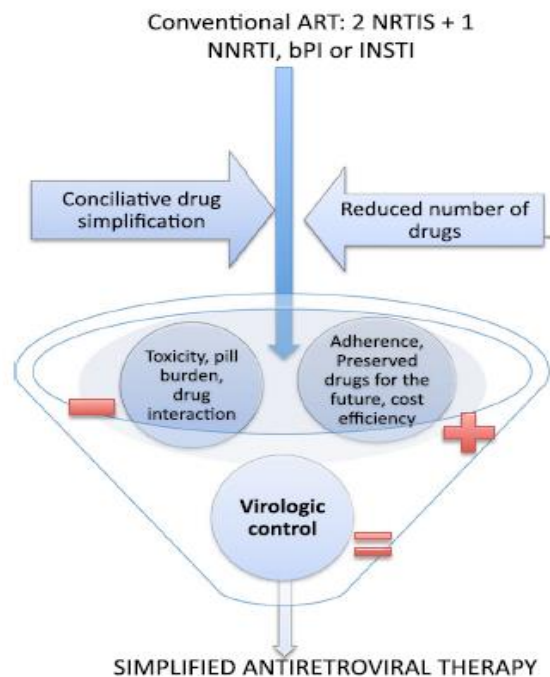
Terapia antirretroviral simplificada

También se le conoce como la terapia antirretroviral de una tableta diaria o STR (*single-tablet regimens*) por sus siglas en inglés. Recientemente, los regímenes han evolucionado para simplificar la frecuencia de dosificación y reducir la carga de la píldora

para mejorar la adherencia. De esta manera, la terapia simplificada combina en una sola tableta dosis fijas de dos o tres medicamentos antirretrovirales de más de una clase, que, como su nombre lo indica, se administran una vez al día. (Astuti & Maggiolo, 2014).

El tratamiento simplificado se ha considerado como una herramienta relevante para controlar la infección crónica por VIH. Las guías sanitarias de los Estados Unidos les recomiendan, a los proveedores de salud, que cuando se necesite escoger entre dos regímenes con similar eficacia y tolerabilidad, se escoja el régimen de una tableta diaria para los pacientes que recién inician el tratamiento antirretroviral. Además, en pacientes con experiencia en el TARV con tratamiento complejo y mal tolerados, se debería hacer el cambio para el régimen simplificado. Se considera este régimen ventajoso, puesto que mejora la durabilidad de la supresión virológica y reduce el riesgo de desarrollar resistencia. (Astuti & Maggiolo, 2014).

Figura 10. Simplificación de la terapia antirretroviral



Nota: Buckley et al., 2018

La siguiente tabla muestra las combinaciones de antirretrovirales en una sola tableta actualmente aprobadas por la FDA:

Tabla 3. Coformulados de medicamentos antirretrovirales en un solo comprimido.

Combinación	Nombre
abacavir y lamivudina	Epzicom®
abacavir, dolutegravir, y lamivudina	Triumeq®
abacavir, lamivudina, y zidovudina	Trizivir®
atazanavir y cobicistat	Evotaz®
bictegravir, emtricitabina, y alafenamida de tenofovir	Biktarvy®
darunavir y cobicistat	Prezcobix®
darunavir, cobicistat, emtricitabina, y alafenamida de tenofovir	Symtuza®
dolutegravir y lamivudina	Dovato®
dolutegravir y rilpivirina	Juluca®
doravirina, lamivudina, y fumarato de disoproxilo de tenofovir	Delstrigo®
efavirenz, emtricitabina, y fumarato de disoproxilo de tenofovir	Atripla®
efavirenz, lamivudina, y fumarato de disoproxilo de tenofovir	Symfi®
efavirenz, lamivudina, y fumarato de disoproxilo de tenofovir	Symfi Lo®
elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, y alafenamida de tenofovir	Genvoya®
elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, y fumarato de disoproxilo de tenofovir	Stribild®
emtricitabina, rilpivirina, y alafenamida de tenofovir	Odefsey®
emtricitabina, rilpivirina y fumarato de disoproxilo de tenofovir	Complera®
emtricitabina y alafenamida de tenofovir	Descovy®
emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir	Truvada®
lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir	Cimduo®
lamivudina y zidovudina	Combivir®
lopinavir y ritonavir	Kaletra®

Fuente: *Department of Health and Human Services USA, 2019.*

Factores que influyen en el cambio de terapia antirretroviral

Costo-beneficio de la terapia antirretroviral

El costo-beneficio se refiere a las opciones que proporcionan y determinan el mejor enfoque para la adopción y la práctica de determinado servicio, en términos de beneficios en cuanto a tiempo, ahorro de costos, bienestar físico-social del paciente y los servicios de atención sanitaria. Se ha determinado que, si los beneficios superan los costes, merece la pena financiar la actividad. (David. Ngulube & Dube, 2013).

Aunque la terapia antirretroviral (TAR) es bastante costosa, los beneficios en la vida del paciente son innegables. En una revisión integral se determinó que, en ciertos casos, el costo del tratamiento es compartido por el paciente con aseguradoras, en copagos o deducibles; además, se indicó que un mayor costo compartido del paciente resultó en una disminución de la adherencia médica y una interrupción más frecuente. Estos costos son a menudo más altos para medicamentos de marca que para medicamentos genéricos. Además, las leyes de patentes de los Estados Unidos actualmente limitan los coformulados de algunas alternativas genéricas, resultando en una mayor carga de tabletas para el paciente. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

En los Estados Unidos, como estrategia de contención de costos, existen programas que indican el requerimiento de que los médicos obtengan autorizaciones o permisos antes de prescribir tratamientos más nuevos o costosos, en lugar de los más antiguos o baratos. Sin embargo, se ha informado que las autorizaciones previas en la atención del VIH cuestan más de \$40 cada una, en tiempo de personal del proveedor (un costo oculto), y han reducido sustancialmente el acceso oportuno a los medicamentos. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

En Costa Rica, el costo de la terapia antirretroviral se asume por parte del sector público a través de la CCSS, quien se provee financieramente por el aporte de la seguridad social y el aporte del Gobierno Cent; este es el ente encargado de comprar, mantener en existencia y suministrarles directamente a los pacientes los medicamentos antirretrovirales específicos para el tratamiento del VIH-SIDA. Como requisito para recibir la TARV, el paciente debe ser asegurado. (Ministerio de Salud, 2018).

Figura 11. Precio promedio mensual de los antirretrovirales comúnmente utilizados. (Actualizados en noviembre, 2018)

ARV Drug (Generic and Brand Names)	Strength, Formulation	Tablets, Capsules, or mLs per Month	WAC (Monthly) ^b	AWP (Monthly) ^b
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)				
Abacavir				
• Generic	300 mg tablet	60 tablets	\$150 to \$482	\$579 to \$603
• Ziagen	300 mg tablet	60 tablets	\$559	\$670
Emtricitabine				
• Emtriva	200 mg capsules	30 capsules	\$537	\$644
Lamivudine				
• Generic	300 mg tablet	30 tablets	\$75 to \$343	\$429 to \$430
• EpiVir	300 mg tablet	30 tablets	\$416	\$499
Tenofovir Disoproxil Fumarate				
• Generic	300 mg tablet	30 tablets	\$58 to \$922	\$110 to \$1,216
• Viread	300 mg tablet	30 tablets	\$1,140	\$1,368
Zidovudine				
• Generic	300 mg tablet	60 tablets	\$36 to \$54	\$54 to \$365
Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)				
Efavirenz				
• Generic	600 mg tablet	30 tablets	\$894	\$1,118
• Sustiva	600 mg tablet	30 tablets	\$981	\$1,177
Doravirine				
• Pifeltro	100 mg tablet	30 tablets	\$1,380	\$1,656
Etravirine				
• Intencele	200 mg tablet	60 tablets	\$1,296	\$1,523
Nevirapine				
• Generic	200 mg tablet	60 tablets	\$10 to \$45	\$648 to \$651
• Viramune	200 mg tablet	60 tablets	\$855	\$1,026
• Generic XR	400 mg tablet	30 tablets	\$246 to \$565	\$678 to \$706
• Viramune XR	400 mg tablet	30 tablets	\$793	\$951
Rilpivirine				
• Edurant	25 mg tablet	30 tablets	\$1043	\$1,252
Protease Inhibitors (PIs)				
Atazanavir				
• Generic	200 mg capsule	60 capsules	\$878 to \$1,264	\$1,580 to \$1,668
• Reyataz	200 mg capsule	60 capsules	\$1,463	\$1,756
• Generic	300 mg capsule	30 capsules	\$870 to \$1,252	\$1,565 to \$1,652
• Reyataz	300 mg capsule	30 capsules	\$1,449	\$1,739
Atazanavir/Cobicistat				
• Evotaz	300/150 mg tablet	30 tablets	\$1,605	\$1,927
Darunavir				
• Prezista	600 mg tablet	60 tablets	\$1,581	\$1,897
• Prezista	800 mg tablet	30 tablets	\$1,581	\$1,897
• Prezista	100 mg/mL suspension	200 mL	\$878	\$1,054
Darunavir/Cobicistat				
• Prezcobix	800 mg/150 mg tablet	30 tablets	\$1,806	\$2,168
Lopinavir/Ritonavir				
• Kaletra	200 mg/50 mg tablet	120 tablets	\$1,024	\$1,229
Tipranavir				
• Aptivus	250 mg capsule	120 capsules	\$1,578	\$1,894
Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs)				
Dolutegravir				
• Tivicay	50 mg tablet	30 tablets	\$1,658	\$1,989
• Tivicay	50 mg tablet	60 tablets	\$3,315	\$3,978
Raltegravir				
• Isentress	400 mg tablet	60 tablets	\$1,500	\$1,800
• Isentress HD	600 mg tablet	60 tablets	\$1,500	\$1,800
Fusion Inhibitor				
Enfuvirtide				
• Fuzeon	90 mg injection kit	60 doses (1 kit)	\$3,586	\$4,303
CCR5 Antagonist				
Maraviroc				
• Selzentry	150 mg tablet	60 tablets	\$1,511	\$1,813
• Selzentry	300 mg tablet	60 tablets	\$1,511	\$1,813
• Selzentry	300 mg tablet	120 tablets	\$3,022	\$3,626
CD4-Directed Post-Attachment Inhibitor				
Ibalizumab-uiyk				
• Trogarzo	200 mg vials	8 vials	\$9,080	\$10,896
Pharmacokinetic Enhancers (Boosters)				
Cobicistat				
• Tybost	150 mg tablet	30 tablets	\$219	\$264
Ritonavir				
• Generic	100 mg tablet	30 tablets	\$222	\$278
• Norvir	100 mg tablet	30 tablets	\$257	\$309

Nota: OMS, 2019.

Aclaraciones: WAC= Precio publicado por los fabricantes para los mayoristas. AWP= precio base en farmacias.

Figura 12. Precio mensual de los antirretrovirales coformulados como regímenes de una tableta diaria. (Actualizados en noviembre, 2018)

ARV Drug (Generic and Brand Names)	Strength, Formulation	Tablets, Capsules, or mLs per Month	WAC (Monthly) ^a	AWP (Monthly) ^b
Coformulated Combination Products as Single Tablet Regimens				
Bictegravir/Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine • Biktarvy	50 mg/25 mg/200 mg	30 tablets	\$2,946	\$3,535
Darunavir/Cobicistat/Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine • Symtuza	600 mg/150 mg/10 mg/200 mg	30 tablets	\$3,482	\$4,178
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine • Triumeq	50 mg/600 mg/300 mg tablet	30 tablets	\$2,805	\$3,366
Dolutegravir/Rilpivirine • Juluca	50 mg/25 mg	30 tablets	\$2,579	\$3,095
Doravirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine • Delstrigo	100 mg/300 mg/300 mg	30 tablets	\$2,100	\$2,520
Efavirenz/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine • Atripla	600 mg/300 mg/200 mg tablet	30 tablets	\$2,724	\$3,269
Efavirenz/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine • Symfi	600 mg/300 mg/300 mg tablet	30 tablets	\$1,634	\$1,961
			\$1,634	\$1,961
Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine • Genvoya	150 mg/150 mg/10 mg/200 mg tablet	30 tablets	\$2,946	\$3,535
Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine • Stribild	150 mg/150 mg/300 mg/200 mg tablet	30 tablets	\$3,090	\$3,708
Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine • Odefsey	25 mg/25 mg/200 mg tablet	30 tablets	\$2,681	\$3,217
Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine • Complera	25 mg/300 mg/200 mg tablet	30 tablets	\$2,681	\$3,217
NRTI Combination Products				
Abacavir/Lamivudine • Generic	600 mg/300 mg tablets	30 tablets	\$185 to \$1,116	\$1,395
			\$1,292	\$1,550
Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine • Descovy	25 mg/200 mg tablet	30 tablets	\$1,676	\$2,011
Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine • Truvada	300 mg/200 mg tablet	30 tablets	\$1,676	\$2,011
Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine • Cimduo	300 mg/300 mg tablet	30 tablets	\$1,005	\$1,207
Zidovudine/Lamivudine • Generic	300 mg/150 mg tablet	60 tablets	\$134 to \$578	\$878 to \$932
			\$901	\$1,082
Abacavir Sulfate/Zidovudine/Lamivudine • Generic	300 mg/300 mg/150 mg tablet	60 tablets	\$1,391	\$1,738
			\$1,610	\$1,932

Nota: OMS, 2019.

Aclaraciones: WAC=Precio publicado por los fabricantes para los mayoristas. AWP= precio base en farmacias.

Falla virológica

Se define falla virológica como la incapacidad para lograr o mantener la supresión de la replicación viral a un nivel de ARN del VIH <200 copias/ml. Puede ocurrir por muchas razones; por ejemplo, la adherencia subóptima y la intolerancia o toxicidad a los medicamentos son contribuyentes claves al fracaso virológico y la interrupción del régimen. La presencia de resistencia farmacológica también puede conducir a la falla virológica. Se asocia, así mismo, con varios factores como (*Department of Health and Human Services USA, 2019*):

- Adherencia/paciente: comorbilidades, olvidos, acceso a los ARV, costos, efectos adversos, alta carga de fármacos y frecuencia de dosificación.

- Relacionados al VIH: presencia de virus resistentes a los medicamentos, fracaso previo del tratamiento, resistencia innata a los ARV, debido al tropismo viral o a la presencia de coinfección por VIH-2.
- Relacionados con los ARVs: farmacocinética subóptima, potencial virológico subóptimo, baja barrera genética a la resistencia, regímenes subóptimos (monoterapias), requerimientos alimenticios e interacciones con otros medicamentos.

Resistencia a los antirretrovirales

Según la OMS (2019), la resistencia a los medicamentos contra el VIH es debido a la capacidad del VIH para mutar y reproducirse en presencia de medicamentos antirretrovirales. Las consecuencias de esto incluyen el fracaso del tratamiento y una mayor propagación del VIH resistente a los medicamentos, lo que puede comprometer la efectividad de las opciones terapéuticas limitadas, para alcanzar una adecuada supresión viral y reducir, aún más, la incidencia, mortalidad y morbilidad del VIH.

Se ha comprobado la aparición de resistencia en la mayoría de los antirretrovirales que se distribuyen actualmente, incluidas las clases nuevas de inhibidores de la fusión, de CCR5 y de la integrasa. Los pacientes infectados de VIH, que reciben tratamiento en países donde se dispone extensamente de antirretrovirales, son los que presentan mayores problemas de resistencia a estos medicamentos. Así mismo, la resistencia primaria puede ocurrir en pacientes que no han recibido ART, pero que se infectaron con una cepa resistente a los fármacos, o puede ser adquirida con posterioridad al inicio del tratamiento (resistencia secundaria). De la misma manera, se habla de resistencia cruzada cuando las mutaciones, que confieren resistencia a un determinado fármaco, también son responsables de la pérdida de sensibilidad a otros fármacos de la misma clase. (Papadaski, McPhee & Rabow, 2017).

Una de las características más importante del virus es su alta variabilidad genética, lo que permite la formación de variantes virales. El VIH-1 tiene una alta tasa de mutación, acumulando casi una mutación de nucleótidos por ciclo de replicación. La dinámica de replicación del VIH es la responsable de que las mutaciones de resistencia puedan aparecer

con facilidad. Se estima que el VIH-1 tiene una tasa de replicación del orden de 10^{10} partículas nuevas cada día (en un paciente no tratado), lo que resulta en innumerables variantes de virus. La transcriptasa reversa del virus se considera la principal fuente de mutaciones, seguido por el intercambio de segmentos entre dos genomas ARN durante el proceso de duplicación. (Tang & Shafer, 2012).

Actualmente, se encuentran disponibles en el mercado varias técnicas para evaluar resistencia a antirretrovirales, las cuales se clasifican en pruebas fenotípicas (establecen la concentración necesaria de un fármaco para inhibir en un 50% [IC₅₀] la replicación de la cepa viral) y pruebas genotípicas (analizan secuencias del genoma viral para detectar mutaciones). Diversos organismos internacionales recomiendan realizar las pruebas cuando un paciente es diagnosticado por primera vez con VIH-1, y en pacientes con fracaso del tratamiento del VIH-1. (Tang & Shafer, 2012).

Adherencia al tratamiento antirretroviral

Se define adherencia o cumplimiento como el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario; es decir, cuando el paciente toma la medicación de acuerdo con la dosificación y el programa prescrito por el profesional de la salud. (Dilla *et al.*, 2009).

La adherencia al TAR puede verse influenciada por varios factores, incluidos la situación social del paciente, la condición clínica, el régimen prescrito y la relación paciente-proveedor. Una mala adherencia es consecuencia de una o más barreras conductuales, estructurales y psicosociales (por ejemplo, depresión y otras enfermedades, deterioro neurocognitivo, baja alfabetización en salud, bajos niveles de apoyo social, eventos estresantes, rutinas diarias muy ocupadas o poco estructuradas, uso de sustancias activas, personas sin hogar, pobreza, desconocimiento del estado serológico, negación, estigma y poco acceso a medicamentos debido al estado financiero y de seguro). (Department of Health and Human Services USA, 2019).

Las características de uno o más componentes del régimen prescrito pueden afectar la adherencia. Los regímenes de una vez al día, incluidos aquellos con una carga baja de tabletas, no requerir alimentos y pocos efectos secundarios o toxicidades, están asociados

con niveles más altos de adherencia. Los regímenes simplificados han demostrado efectos beneficiosos sobre la supresión virológica en estudios, donde se les cambia el régimen a los pacientes que utilizaban la terapia múltiple tabletas. Sin embargo, se desconoce si resulta beneficioso en pacientes sin tratamiento previo. (*Department of Health and Human Services USA*, 2019).

El monitoreo de la adherencia se hace generalmente mediante el autoinforme del paciente; este es el método más utilizado para evaluar la adherencia a la medicación, y sigue siendo una herramienta útil. Para permitir que los pacientes revelen fallas en el cumplimiento, algunos expertos sugieren preguntar sobre el número de dosis omitidas durante un período de tiempo definido. Otras medidas de adherencia incluyen registros de farmacia y conteos de pastillas. Los registros de farmacia pueden ser valiosos cuando los medicamentos se obtienen exclusivamente de una sola fuente; así mismo, se suelen usar otros métodos, como el uso de monitorización con dispositivos de medición electrónicos; por ejemplo, el *Medication Event Monitoring System* (MEMS). Sin embargo, estos métodos son costosos, y generalmente están reservados para entornos de investigación. (*Department of Health and Human Services USA*, 2019).

Efectos adversos e interacciones de la terapia antirretroviral

La OMS define la reacción adversa a los medicamentos como “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”. De esta manera el fármaco puede producir ciertos efectos no deseados ni intencionados, excluyendo la mala administración de medicamento. Por otra parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) amplía más el concepto, refiriéndose a una respuesta nociva y no intencionada a un producto medicinal, incluyendo errores de administración de los fármacos. (Herrera *et al.*, 2012).

Algunos pacientes experimentan reacciones adversas asociadas con el uso de ART. Los eventos adversos pueden variar desde agudos y potencialmente mortales hasta crónicos e insidiosos. Se tienen reportes de eventos graves que amenazan la vida del paciente, como las reacciones de hipersensibilidad debido a abacavir, hepatotoxicidad sintomática o reacciones cutáneas graves; estas requieren la interrupción inmediata de todos los

medicamentos ARV y el reinicio de un régimen alternativo sin toxicidad superpuesta. Los efectos adversos que no amenazan la vida del paciente, como urolitiasis con atazanavir o tubulopatía renal con tenofovir, se pueden manejar con el cambio del agente ARV, que se cree es el causante del problema. Sin embargo, las estrategias de manejo siempre se deben individualizar para cada paciente. (*World Health Organization*, 2016).

Los cambios en la terapia también pueden surgir a causa de las interacciones farmacológicas de los antirretrovirales; estas pueden existir con otros medicamentos utilizados en otras patologías, con alimentos y entre antirretrovirales entre sí. Según Serrano (2010), varios estudios han mostrado que en el 20-30% de los pacientes tratados para el VIH se producen interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Esto es posible debido a la propia naturaleza de los antirretrovirales, ya que muchos de ellos son inductores o inhibidores enzimáticos; también debido al resto de medicación concomitantemente prescrita, la cual hace que las interacciones farmacológicas puedan darse con relativa frecuencia en este tipo de pacientes. (Serrano, 2011).

La importancia de estas interacciones se justifica, debido a que en muchos casos se pueden producir disminuciones de la eficacia de los fármacos o aumento de la toxicidad, lo que puede generar, en un paciente, el abandono del tratamiento por efectos adversos, o la aparición de mutaciones de resistencia, que pueden conllevar a una falla terapéutica y pérdidas de opciones de tratamiento. Se ha descrito que las familias de antirretrovirales, que tienen más potencial de interacciones, son los inhibidores de la proteasa (IP), seguidos de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) y, por último, los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), siendo este el grupo que menos genera interacciones. (Serrano, 2011).

En cuanto a los mecanismos de interacciones farmacocinéticas, la mayoría afectan el metabolismo hepático, a través del sistema enzimático citocromo P450 y a través de la enzima uridina difosfato (UDP) -glucuronosiltransferasa (UGT). Sin embargo, otros mecanismos farmacodinámicos y farmacocinéticos de interacciones, como las alteraciones del pH gástrico, también pueden afectar a los ARV. Lo relevante en estos casos es crear un régimen que minimice las interacciones indeseables, así como tener precaución en la

combinación de antirretrovirales con ciertos grupos terapéuticos, y priorizar alternativas. (Qureshi, 2019).

Algunos ejemplos de estos medicamentos, que generan interacciones con los ARV, incluyen agentes hipolipemiantes (estatinas), benzodiazepinas, bloqueadores de los canales de calcio, inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus), anticonvulsivos, rifamicinas, agentes para la disfunción eréctil (sildenafil), derivados del cornezuelo, antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos, anticonceptivos orales, metadona e inhibidores de la proteasa del VHC. Los productos a base de hierbas, como por ejemplo la hierba de San Juan, también pueden causar interacciones que aumentan el riesgo de efectos clínicos adversos. (Qureshi, 2019).

Figura 13. Interacciones comunes de algunos fármacos ARV y el manejo sugerido según la WHO.

ARV drug	Key interactions	Suggested management
AZT	Ribavirin and pegylated-interferon alpha-2a	Substitute AZT with TDF
Boosted PI (ATV/r, DRV/r, LPV/r)	Rifampicin	Substitute rifampicin with rifabutin Adjust the dose of LPV/r or substitute with three NRTIs (for children)
	Halofantrine and lumefantrine	Use an alternative antimalarial agent
	Lovastatin and simvastatin	Use an alternative cholesterol-lowering agent
	Hormonal contraceptives	Use alternative or additional contraceptive methods
	Methadone and buprenorphine	Adjust methadone and buprenorphine doses as appropriate
	Astemizole and terfenadine	Use alternative antihistamine agent
	TDF	Monitor renal function
	Simeprevir	Use alternative DAA
DTG	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir plus dasabuvir	Use alternative DAA
	Carbamazepine, phenobarbital and phenytoin	Use alternative anticonvulsant agent
EFV	Polyvalent cation products containing Mg, Al, Fe, Ca and Zn	Use DTG at least 2 hours before or at least 6 hours after supplements containing polyvalent cations, including but not limited to the following products: Fe-, Ca-, Mg- or Zn-multivitamin supplements; mineral supplements, cation-containing laxatives and Al-, Ca- or Mg-containing antacids. Monitor for virological efficacy
	Amodiaquine	Use an alternative antimalarial agent
	Methadone	Adjust the methadone dose as appropriate
	Hormonal contraceptives	Use alternative or additional contraceptive methods to prevent HIV transmission and unintended pregnancies, as EFV may lower efficacy of some long-acting hormonal contraceptives
	Astemizole and terfenadine	Use an alternative antihistamine agent
	Simeprevir	Use alternative DAA
	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir plus dasabuvir	Use alternative DAA
NVP	Rifampicin	Substitute NVP with EFV
	Methadone	Adjust the methadone dose as appropriate
	Astemizole and terfenadine	Use alternative antihistamine agent
	Itraconazole and ketoconazole	Use an alternative antifungal agent
	Simeprevir	Use alternative DAA
	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir plus dasabuvir	Use alternative DAA

Nota: World Health Organization, 2016

CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

El trabajo de investigación se realizará desde un enfoque cualitativo. Según Hernández (2014), las características que presenta este tipo de enfoque es la utilización, recolección y análisis de los datos, para mejorar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación. Así mismo, la acción exploratoria es importante, puesto que permite el movimiento dinámico entre los hechos y su interpretación. De esta manera, las investigaciones cualitativas se basan más en una lógica y procesos donde se explora, se describe y luego se generan perspectivas teóricas.

Por lo anterior, en la presente revisión bibliográfica se realizará la recolección de información actualizada acerca de las terapias antirretrovirales en el esquema simplificado y el esquema combinado triple. La revisión de artículos, bases de datos y libros académicos permitirá discutir y analizar el tema en cuestión, de manera que se podrán exponer los resultados más relevantes, producto de la indagación minuciosa de las bases teóricas válidas y confiables.

Diseño de la investigación

Una investigación con un alcance descriptivo pretende medir o recoger información, de manera independiente o conjunta, sobre los conceptos o las variables que el investigador considere; estas pueden ser fenómenos, situaciones, contextos y sucesos. Las características y propiedades importantes van a ser detalladas y especificadas durante todo el proceso investigativo. Estos estudios son útiles, puesto que permiten mostrar con precisión los puntos o dimensiones de un fenómeno, suceso, comunidad, contexto o situación que se someta al análisis. (Hernández, 2014).

Por lo anterior, la presente investigación considera como situación de estudio el tratamiento antirretroviral utilizado por los pacientes VIH positivo, en el cual se detallarán los principales conceptos relacionados con el fenómeno, y se indaga en las variables que intervienen en dicho tratamiento; las mismas serán descritas individualmente y luego

comparadas, con el fin de mostrar al lector la factibilidad que conlleva el uso de una u otra terapia.

Los diseños de investigación transversal se dan en un momento o tiempo único; esto quiere decir que las variables y conceptos descritos y analizados se dan en un momento dado; pueden abarcar varios fenómenos, objetos o eventos a la vez. Estas investigaciones pueden, a su vez, subdividirse en trasversal-descriptivas; aquí el investigador pretende realizar descripciones comparativas entre grupos o subgrupos de personas, objetos, comunidades, fenómenos o indicadores. (Hernández, 2014).

Se considera que el trabajo investigativo presenta un diseño trasversal, debido a que la recopilación de información acerca de las terapias antirretrovirales y su análisis comparativo se realizan en un momento dado (año 2019) y no abarca un gran periodo de tiempo.

Criterios de inclusión y exclusión

La información recopilada, para la elaboración de la investigación, corresponde a artículos y ensayos clínicos de no más de 10 años. Se excluyeron aquellos posteriores a ese tiempo. Además, se excluyeron aquellos documentos de otros idiomas que no fueran inglés o español. Así mismo, se excluyeron los artículos que mostraban información del tratamiento antirretroviral en otros pacientes que no eran VIH positivos. Por lo tanto, se incluyó toda la información sobre temas relacionados en el virus de inmunodeficiencia humana y SIDA, así como de la terapia antirretroviral en estos pacientes.

Tabla 4. Unidades de análisis de la investigación

Unidad de análisis	Definición conceptual	Instrumento
Cambio de terapia antirretroviral	Existen actualmente disponibles distintos esquemas y combinaciones de fármacos antirretrovirales. Cuando se identifica la necesidad de un cambio en un paciente, este se puede deber a varios factores como: los eventos adversos, las interacciones	Revisión de artículos científicos

	farmacológicas y alimentarias, la carga de píldoras, el embarazo, el costo o el deseo de simplificar un régimen. (<i>Department of Health and Human Services USA, 2019</i>)	
Nivel de Efectividad	En Ciencias de la Salud se define como el grado en que una intervención produce resultados beneficiosos en el conjunto de la población diana; esta definición asume en forma implícita que lo que se juzga son los resultados de la intervención. (Nebot, López, Ariza, Villalbá, & García-Altés, 2011)	Revisión de artículos científicos
Terapia antirretroviral combinada triple.	La terapia antirretroviral combinada se refiere a una optimización de la terapia, en la que se fundamenta la combinación de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa o inhibidores de la proteasa con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, utilizando, para esto, tres fármacos distintos diariamente. (Sociedad Iberoamericana de Información Científica, 2010)	Revisión de artículos científicos
Terapia antirretroviral Simplificada.	La terapia antirretroviral simplificada, o regímenes de una sola tableta, como también se conoce, indica que hay algunos comprimidos de dosis fija que combinan tres o más medicamentos antirretrovirales de más de una clase y se dosifican una vez al día, como estrategias de optimización de adherencia y cumplimiento. (Martínez, 2017)	Revisión de artículos científicos

Nota: elaboración propia.

Fuentes de información.

Para la elaboración de la presente revisión bibliográfica, se procedió a recopilar un total de 17 artículos científicos, relacionados con el tema en desarrollo, y que cumplieran con los criterios de inclusión; estos fueron obtenidos de distintas bases de datos como PubMed, Scholar Google, Elsevier, SciELO, Access Medicina, Clinical Trials, así como de la Biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas y la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS). Estos artículos se utilizaron para fundamentar el capítulo de resultados y discusión.

Tabla 5. Fuentes de información.

Fecha	Autor (es)	Título del artículo	País de investigación
2009	Boyle, B., Jayaweera, D., Witt, M., Grimm, K., Maa, J., & Seekins, D.	<i>Randomization to Once-Daily Stavudine Extended Release/Lamivudine/Efavirenz Versus a More Frequent Regimen Improves Adherence While Maintaining Viral Suppression</i>	Estados Unidos.
2010	Bangsberg, D., Ragland, K., Monk, M., & Deeks, S.	<i>A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple table regimens in HIV+ homeless and marginally housed people</i>	Estados Unidos.
2011	Rodríguez, M., Gross, C., & Casas, S.	Efectividad del tratamiento antirretroviral en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana/sida en un hospital de Zimbabwe.	Zimbabwe
2012	Lima, V., Nosyk, B., Wood, E., Kozai, T., Zhang, W.,	<i>Assessing the effectiveness of antiretroviral regimens in cohort studies involving HIV-positive injection drug users</i>	Canadá

	Chan, K., & Montaner, J.		
2012	Llibre, J., & Bonaventura, C.	<i>Once-Daily Single-Tablet Regimens: A Long and Winding Road to Excellence in Antiretroviral Treatment</i>	España
2012	Solano, A., León, M., Messino, A., & Porras, O.	Recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica	Costa Rica
2013	Stephan, C., Hill, A., Sawyer, W., van Delft, Y., & Moecklinghoff, C.	<i>Impact of baseline HIV-1 RNA levels on initial highly active antiretroviral therapy outcome: a meta-analysis of 12,370 patients in 21 clinical trials</i>	Estados Unidos
2014	Astuti & Maggiolo	<i>Single-Tablet Regimens in HIV Therapy</i>	Italia
2014	Nachega, J., Parienti, J., Uthman, O., Gross, R., Dowdy, D., Sax, P., . . . TP., G	<i>Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials.</i>	Estados Unidos.
2014	Perry, M	<i>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single-Tablet Regimen (Stribild®): A Review of Its Use in the Management of HIV-1 Infection in Adults</i>	Suiza
2015	Clay,P., Nag, S., Graham, CM., & Narayanan, S.	<i>Meta-analysis of studies comparing single and multi-tablet fixed dose combination HIV treatment regimens.</i>	Estados Unidos.

2016	World Health Organization	<i>Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach</i>	Suiza y otros.
2016	Velvanathan, T; Islahudin, F; Sim, BL. & Taha, NA.	<i>Simplification of HAART therapy on ambulatory HIV patients in Malaysia: a randomized controlled trial.</i>	Malasia
2017	Angione, S., Cherian, S., & Ozdener, A	<i>A review of the efficacy and safety of Genvoya® (Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide) in the management of HIV-1 infection</i>	Estados Unidos
2017	Cotte, L., Ferry, T., Pugliese, P., Valantin, M., Allavena, C., Cabié, A., . . . Pradat, P.	<i>Effectiveness and tolerance of single tablet versus once daily multiple tablet regimens as first-line antiretroviral therapy - Results from a large french multicenter cohort study.</i>	Francia
2019	Griffith, D. C., Farmer, C., Gebo, K. A., Berry, S. A., Aberg, J., Moore, R. D., ... Agwu, A. L	<i>Uptake and virological outcomes of single-versus multi-tablet antiretroviral regimens among treatment-naïve youth in the HIV Research Network.</i>	Estados Unidos
2019	Department of Health and Human Services USA	<i>Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV</i>	Estados Unidos

Nota: elaboración propia.

CAPITULO IV: ANALÍISIS DE LOS RESULTADOS

En este capítulo se mostrarán y discutirán los resultados obtenidos en relación con los objetivos planteados en el capítulo I.

Según el *Department of Health and Human Services USA* (2019), el objetivo principal de la terapia antirretroviral es lograr la supresión total y a largo plazo de la carga viral del VIH-1 en plasma, en todas las etapas de la enfermedad. De esta manera, la carga viral, así como el conteo de células CD4+, se utilizan generalmente como parámetro de efectividad de la terapia.

Es importante mencionar que, según la *World Health Organization* (2016), las recomendaciones para una TAR efectiva incluyen la combinación de dos ITIAN junto con un tercer fármaco antirretroviral activo, que pueden ser algunos de otra clase, como inhibidores de la integrasa (II), ITINN o IPs; también se puede incluir en el régimen de un cuarto fármaco como potenciador de alguno de los anteriores; de manera que las posibles combinaciones de FARV son extensas y dependen, en gran manera, de las características del fármaco por sí mismo y del individuo que recibe la terapia.

El resultado esperado, para el tratamiento inicial en estos pacientes, es obtener una carga viral indetectable; esto quiere decir que el ARN del VIH en plasma sea <50 copias/mL dentro de las 24 semanas de iniciado el tratamiento. Así mismo, los valores de CD4+ deben ir aumentando hasta cifras normales, las cuales varían según el paciente, entre 500-1200 células/mm³ (29%); valores menores <200 células/mm³ son considerados estados avanzados de la enfermedad. (*World Health Organization*, 2016).

Tabla 6. Resultados de efectividad del tratamiento antirretroviral.

Resultado	CD4+ (células/mm³)	ARN del VIH (copias/mL)
Efectivo	> 350	< 50 o indetectable
Inefectivo	<200	> 200

Nota: elaboración propia. Tomado de *Department of Health and Human Services USA* (2019)

Efectividad de la terapia antirretroviral combinada (triple)

Boyle *et al.* (2009) elaboraron un estudio para evaluar el mantenimiento de la supresión virológica (carga viral de <50 copias /ml) en pacientes adultos infectados con VIH-1. Se seleccionaron 320 personas, de esas 79% hombres y 21% mujeres, quienes fueron subdivididas en dos grupos, el primero (107 adultos participantes) utilizando la terapia combinada existente con dos o más tabletas diarias (el régimen más común utilizado fue lamivudina + zidovudine + efavirenz), y el otro grupo de 213 pacientes utilizando un régimen simplificado. Se obtuvo que, a la semana 48, la eficacia del régimen combinado de multitabletas fue de un 75.8% de mantenimiento de supresión virológica. El conteo de CD4+ para este grupo fue de 719 células/mm³.

Por otra parte, en un estudio elaborado en los Estados Unidos en una población VIH positiva y en condición marginal, se buscó medir el grado de efectividad y adherencia al TARV; para esto, 118 participantes fueron reclutados (73% hombres). Estos fueron divididos en tres subgrupos, el primero utilizando el régimen de una tableta diaria de EFV/FTC/TDF, el segundo grupo utilizando un IP potenciado con ritonavir+ dos ITIAN, y el tercer grupo con un régimen de un ITINN+ dos ITIAN. La supresión viral (definida como ARN del VIH <50 copias/ml) a los 6 meses para el segundo y tercer grupo fue del 47% y 43% respectivamente. Se indica que la población con la que se trabajó es difícil, puesto que presentaba altos índices de incumplimiento, debido a la prevalencia de abuso de sustancias, enfermedades mentales y acceso limitado a la vivienda. (Bangsberg, Ragland, Monk & Deeks, 2010).

En el estudio elaborado por Rodríguez, Gross & Casas (2011) en Zimbabwe, 171 pacientes (63,2% mujeres) con VIH/SIDA, que iniciaron TAR, fueron evaluados. Se determinó la efectividad de la TAR combinada de primera línea en pacientes que utilizaron una terapia triple de estavudina + lamivudina + nevirapina; para ello se tuvo en cuenta el número de linfocitos CD4+ durante un periodo de 6 meses. Se reportó que el 90.1% de los involucrados presentó cifras de CD4+ adecuadas, y la mayoría de los integrantes del estudio mejoraron los síntomas y signos iniciales de la afección.

Se evaluó, así mismo, la efectividad del TARGA en un estudio realizado por Lima *et al.* (2012) en Canadá; esta se midió por la capacidad de lograr la supresión viral por debajo

de 50 copias/ml del ARN del VIH en 6 meses. Los pacientes estudiados fueron 1163 adultos mayores de 19 años y, además, se dividió en grupos con o sin antecedentes de utilización de drogas inyectables. Los regímenes estudiados contenían 2 ITIAN + efavirenz o 2 ITIAN + atazanavir potenciado con ritonavir; 549 (47%) pacientes recibieron una TARGA basada en EFV y 614 (53%) una basada en ATV/RTV.

En los resultados obtenidos, un total de 796 personas (68%) lograron la supresión viral a los 6 meses (32% reportaron antecedentes de uso de drogas inyectables); además indicaron que se logró una mayor efectividad del TARGA con ATV/RTV (73%) sobre el TARGA basado en EFV (64%), para lograr la supresión viral a corto plazo; esto posiblemente debido a la adherencia inferior de estos pacientes. Se demostró que tener o no antecedentes de uso de drogas inyectables no fue estadísticamente insignificante. (Lima *et al.*, 2012).

En un metaanálisis llevado a cabo en los Estados Unidos, mediante una búsqueda en MEDLINE, identificó 21 ensayos clínicos de VIH con análisis publicados de eficacia antirretroviral por ARN basal de VIH-1, utilizando un criterio de valoración estandarizado de eficacia de supresión de ARN de VIH-1 <50 copias/ml en la semana 48. El esquema de primera línea consistía en la utilización de 2 ITIAN + un tercer fármaco activo, de manera que, en ocho de los ensayos evaluados se combinaban ITINN, ocho con IP y cinco compararon diferentes clases de tratamiento. (Stephan, Hill, Sawyer, Van Delft & Moecklinghoff, 2013).

En cuanto a los resultados obtenidos en todos los ensayos, el porcentaje medio de pacientes que alcanzaron ARN de VIH-1 <50 copias/ml en la semana 48 fue del 81.5% (5322 de 6814), para pacientes con inicio ARN de VIH-1 basal <100 000. Así mismo, la mediana de los recuentos basales de CD4+ oscilaron entre 161 y 391 células/mm³ entre todos los participantes. (Stephan, Hill, Sawyer, Van Delft & Moecklinghoff, 2013).

En Malasia se realizó un ensayo clínico en 120 pacientes adultos (> 18 años) y VIH positivos; el 76.7% de estos eran hombres; el objetivo principal era evaluar el impacto en los resultados clínicos y el cumplimiento de la combinación de dosis fija que contiene emtricitabina, tenofovir y efavirenz en una sola tableta, versus una combinación de dosis libre de los mismos tres medicamentos en tabletas múltiple. Los pacientes fueron asignados

al azar en dos grupos de 60. Se evaluó tanto el recuento de CD4+ como la carga viral durante 6 meses. (Velvanathan, Islahudin, Sim & Taha, 2016).

En cuanto a los resultados obtenidos en los pacientes que habían estado recibiendo TARGA de TDF-FTC-EFV, se obtuvo que el perfil de carga viral (ARN del VIH-1 en plasma) no cambió y permaneció indetectable al final de los 6 meses en <20 copias/ml; además, lograron conteos de CD4+ > 500 células/mm³ en todos los casos estudiados. (Velvanathan, Islahudin, Sim & Taha, 2016).

En un estudio, llevado a cabo en Francia por Cotte *et al.* (2017), se comparó la efectividad, la tolerancia y la persistencia en el tratamiento de regímenes de una tableta diaria versus regímenes que requieren más de una tableta al día en pacientes que reciben TAR de primera línea. En general se incluyeron 3212 pacientes (con el régimen simplificado 499, con el no simplificado 2713), y el 78% eran hombres. Se determinó la efectividad en términos de carga viral (ARN del VIH-1 < 50 copias / ml) y conteo de CD4+.

Se obtuvo que, para el régimen TARGA de primera línea (2 ITIAN + ITINN o IP), con dos o más tabletas diarias el porcentaje de pacientes que alcanzó la efectividad de carga viral al final del estudio fue del 77%, y el conteo de CD4+ en promedio fue de 391 células/mm³ para este grupo. (Cotte *et al.*, 2017).

Efectividad de la terapia antirretroviral simplificada completa.

Boyle *et al.* (2009) evaluaron la efectividad del régimen ARV simplificado en un grupo de 213 pacientes; estos cambiaron el régimen habitual doble o triple por un régimen simplificado, donde tomaron una tableta diaria con un coformulado de efavirenz/estavudina/lamivudina durante 48 semanas; se obtuvo que el mantenimiento de la supresión virológica en <50 copias/ml se logró en un 80% del total de pacientes evaluados, y que el conteo de CD4+ promedio fue de 685 células/mm³.

En el estudio elaborado por Bangsberg *et al.* (2010), se menciona que se comparó el régimen simplificado de una tableta diaria de EFV/FTC/TDF versus dos regímenes combinados de tres o más tabletas diarias, en una población en condición vulnerable. Los resultados obtenidos, para la efectividad en el mantenimiento de una supresión virológica de

ARN del VIH en <50 copias/ml del régimen simplificado, fue de un 69.2% dentro de los primeros 6 meses del tratamiento.

Por otra parte, Llibre & Bonaventura (2012), en su artículo, realizan una revisión bibliográfica con los principales ARV coformulados en regímenes simplificados existentes en España. Se mencionan los avances notables en el tipo de terapias, y se resaltan los puntos favorables en cuanto a adherencia y eficacia en cada combinación. Inicialmente, indican que una tableta que contiene efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (EFV/FTC/TDF) ha sido el tratamiento inicial preferido por organizaciones internacionales como FDA y EMA hasta entonces, debido a que su uso se ha asociado con adherencia notablemente más alta, persistencia del régimen, mejores tasas de supresión viral y, además, de menores riesgos de hospitalización de los pacientes.

De la misma manera, se menciona la efectividad del régimen simplificado de rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, el cual, mediante ensayos clínicos, demostró una potente y sostenida eficacia comparable a EFV en sujetos sin tratamiento previo por más de 96 semanas. En un estudio realizado, denominado ECHO, en el que participaron 686 personas, con 340 pacientes en cada brazo, se determinó que el 83% de los pacientes con RPV o EFV tuvieron una respuesta virológica confirmada a las 48 semanas (carga viral <50 copias/ml) con una diferencia estadísticamente insignificante. El ensayo THRIVE tuvo resultados similares, con el 86% y un 82% de tasas de eficacia, una diferencia del 3.5%. Los aumentos en los recuentos CD4+ celulares fueron similares con RPV y EFV en ambos ensayos. (Llibre & Bonaventura, 2012).

En el caso del coformulado de elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, conocido como QUAD en un estudio doble ciego, se estudió la efectividad del tratamiento en cuanto a la supresión virológica; se obtuvo que un 90% de los pacientes lograron mantener <50 copias/ml del ARN viral en la 48 semana de estudio; además, indicó que hubo aumento considerable de células CD4+, con cifras mayores a 390 células/mm³ en promedio. (Llibre & Bonaventura, 2012).

Para el régimen de una tableta diaria de Dolutegravir/lamivudina/abacavir, un estudio realizado indica que existe una adecuada relación dosis-respuesta bien caracterizada, en la que se observó disminución de la carga viral. De los 155 participantes únicamente tres

presentaron fallas virológicas; la proporción de participantes con carga viral <50 copias/ml a las 48 semanas fue un impresionante 91%; además, el logro de la supresión viral ocurrió notablemente más rápido hasta la semana 24. (Llibre & Bonaventura, 2012).

En el artículo, publicado por Perry (2014), se evaluó la efectividad del coformulado elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir DF; Stribild® (este es el primer régimen de tabletas individuales basado en II disponible para el tratamiento inicial completo de adultos con infección por VIH-1), se estudiaron para esto tres grandes ensayos aleatorizados, doble ciego, y se logró determinar la eficacia del régimen simplificado completo en la capacidad para reducir los niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 a <50 copias/ml en la semana 48 después de iniciado el tratamiento.

En el primer en ensayo elaborado se comparó el coformulado elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir DF contra otro esquema simplificado de efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF, donde 71 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Se determinó que el Stribild® fue un tratamiento efectivo en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo con infección por VIH-1; se obtuvo un 90% de efectividad en los pacientes; la tasa de respuesta correspondiente en el grupo comparador en la semana 48 fue del 83%. Se identificó, además, que Stribild® tuvo una reducción más rápida en los niveles de ARN del VIH-1, en las semanas 2, 4 y 8. Los aumentos de CD4+ fueron comparables en ambos grupos (354 células/mm³ versus 436 células/mm³ respectivamente). (Perry, 2014).

En el siguiente estudio los pacientes fueron asignados al azar para recibir, ya sea elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir DF o efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF; ambos regímenes simplificados en una proporción 1:1. En los resultados obtenidos, Stribild® no mostró una eficacia menor a su comparador; el 87,6% de 348 pacientes en el grupo Stribild® alcanzaron niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 a <50 copias/ml, y en el grupo control el 84,1% de 352 pacientes alcanzaron dicha efectividad; el conteo de células CD4+ indica un resultado de 391 células/mm³ versus 382 células/mm³ respectivamente. (Perry, 2014).

Para el tercer ensayo evaluado, los pacientes incluidos en el estudio fueron asignados al azar en relación 1:1, para recibir tratamiento una vez al día con elvitegravir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir DF o atazanavir potenciado con ritonavir / emtricitabina / tenofovir

DF. Así como en los anteriores estudios, se demostró que el régimen simplificado Stribild® fue un tratamiento inicial efectivo para adultos con infección por VIH-1, y no fue inferior a los regímenes de comparación. Los resultados indicaron que la efectividad (ARN del VIH-1 a <50 copias/ml) fue de un 89.5% en 353 pacientes para Stribild® y 86.8% de 355 para el régimen comparador, y el conteo de células CD4+ fue de 351 células/mm³ versus 366 células/mm³ respectivamente. (Perry, 2014).

El análisis de los resultados de datos agrupados de los anteriores ensayos clínicos apoya la buena eficacia virológica de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir DF en adultos con infección por VIH-1. Se resume que las tasas de supresión virológica (niveles de ARN del VIH-1 <50 copias / ml) en la semana 48 fueron del 88.8%, y para los destinatarios de los regímenes de comparación los resultados fueron del 84.0 y 86. 8% respectivamente. Las cifras de CD4+, en promedio, fueron de 365 células/ml para Stribild®, y 409 células/mm³ y 366 células/mm³ para los grupos de comparación. (Perry, 2014).

En el estudio elaborado por Velvanathan *et al.* (2016), en Malasia, se evaluó el impacto en los resultados clínicos y el cumplimiento del TAR de la combinación de dosis fija que contiene emtricitabina, tenofovir y efavirenz en una sola tableta. Se evaluó tanto el recuento de CD4+ como la carga viral durante 6 meses, para determinar la efectividad del tratamiento. Los resultados obtenidos en este grupo de personas indican que el recuento promedio de CD4+ aumentó significativamente en promedio en 54.7 células /mm³ en relación con las cifras del inicio; además, todos los participantes alcanzaron conteos de CD4> 500 células/ mm³; la carga viral se mantuvo indetectable en todos los casos (<20 copias /ml) a los seis meses.

Cotte *et al.* (2017) demostraron la efectividad de la terapia simplificada completa, que consistía en un coformulado de 2 ITIAN/ITINN, mediante un estudio elaborado en Francia. En un grupo de pacientes (499 en total) se obtuvo que el porcentaje de individuos, que alcanzó una adecuada supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias / ml), al final del estudio, fue del 84%, y las cifras de CD4+ alcanzadas fueron de 390 células/mm³ en promedio.

En una revisión elaborada en el 2018, se evaluó la efectividad de la terapia simplificada completa en pacientes que utilizaron una tableta diaria de elvitegravir,

cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida (Genvoya®). El parámetro con el cual se midió la efectividad en todos los ensayos estudiados fue la supresión virológica de ARN del VIH-1 inferior a 50 copias/ml alcanzada en la semana 48. En el primer ensayo se indica que la alta tasa de éxito en pacientes sin tratamiento previo fue evidente con este régimen, ya que se alcanzó un 92% de efectividad de un total de 866 pacientes estudiados; así mismo, los recuentos de células CD4+ fueron significativamente mayores. (Angione, Cherian & Ozdener, 2018).

En otro estudio similar se demostró la efectividad del régimen en pacientes virológicamente suprimidos, los cuales ya tenían un TAR previamente y cambiaron el régimen de Genvoya®; los pacientes fueron asignado (2: 1) para continuar el régimen que ya tenían o cambiar a EVG/COBI/TAF/FTC. Los resultados indican que el 97% de los pacientes mantuvieron una adecuada supresión virológica en la semana 48 con Genvoya®, y en el grupo de comparación el resultado fue del 93% de pacientes. Estos datos indican que el régimen de Genvoya® coformulado es bien tolerado y eficaz en pacientes sin tratamiento previo, y con adecuada supresión virológica. (Angione, Cherian & Ozdener, 2018).

Factores que inciden en el cambio de terapia antirretroviral combinada con respecto a la terapia simplificada.

Solano *et al.* (2012) elaboraron una guía que recolecta información a nivel internacional y resume el abordaje, control y seguimiento de la persona con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, adaptado a la realidad en Costa Rica. En este documento se describen los aspectos por los cuales se recomienda realizar un cambio de terapia ARV en los pacientes tratados con y sin adecuada supresión virológica.

Para pacientes con adecuada supresión virológica se consideran los cambios de TAR, debido a los siguientes factores especiales (Solano *et al.*, 2012):

- Toxicidad.
- Efectos adversos.
- Embarazo planeado o inesperado.
- Simplificación de esquema.

- Interacciones potenciales
- Comorbilidades.

En el caso de personas con falla virológica, que no alcanzan la supresión virológica deseada con el TAR, se debe considerar inicialmente la resistencia viral como primer factor para realizar un cambio de terapia; de esta manera se recomienda realizarle al paciente un análisis genotípico; posteriormente, se considera evaluar la tolerancia y la adherencia al régimen por parte del paciente, permitiendo descartar esta opción como la causa del fallo virológico; así mismo, se deben incluir las interacciones farmacocinéticas con medicamentos concomitantes y con alimentos en el análisis. (Solano *et al.*, 2012).

Actualmente, como todos los regímenes recomendados son muy potentes, las distintas combinaciones de ART deben seleccionarse en función de factores como la tolerabilidad, las posibles interacciones farmacológicas, la preferencia del paciente por la frecuencia de dosificación y la carga de las píldoras, así como factores estructurales (ejemplos: costo, disponibilidad de medicamentos, acceso, cuidado y cobertura de seguro). (Nachegea *et al.*, 2014).

Cotte *et al.* (2017) en el estudio elaborado, señalan las razones que llevaron a la suspensión o cambio de la terapia ARV en los pacientes involucrados en el ensayo; se indica que, durante el seguimiento de 48 semanas, se recolectaron datos que permitieron distinguir factores importantes como la simplificación, toxicidad clínica o biológica, falla virológica y otras razones como embarazo, interacciones farmacológicas o disposición del paciente.

Tabla 7. Razones principales para la modificación del tratamiento ARV en pacientes VIH positivos con regímenes simplificados y no simplificados.

	Régimen no simplificado (n=2713)	Régimen simplificado (n=499)
<i>Pacientes sin modificaciones al tratamiento</i>	878 (32.4%)	291 (58.3)
<i>Razones para modificar el tratamiento, n (%)</i>		

<i>Efectos adversos</i>	553 (20.4%)	156 (31.3%)
<i>Falla virológica</i>	154 (5.7%)	10 (2.0%)
<i>Simplificación</i>	723 (26.6%)	0 (0%)
<i>Otros</i>	405 (14.9%)	42 (8.4%)

Nota: elaboración propia. Traducción de Cotte *et al.*, 2017

En los datos anteriores, se observa que el porcentaje de pacientes, que realizó cambios o modificaciones del tratamiento, fue mayor cuando se utilizaban regímenes de tabletas múltiples o no simplificados. Se identifica, además, que la razón principal para realizar el cambio fue, de hecho, obtener una simplificación del tratamiento, seguida por los efectos adversos de la terapia y la falla virológica. En el grupo con el régimen de una tableta diaria, el porcentaje que realizó un cambio a su terapia fue mucho menor, en comparación con el grupo con el régimen combinado (el 32.4% versus el 58.3%) y se evidencia que en este caso la causa principal fue la de los efectos adversos. (Cotte *et al.*, 2017).

A continuación, se mencionan individualmente los factores identificados como causas importantes para realizar cambios en la terapia antirretroviral.

Efectos adversos e interacciones

Según el *Department of Health and Human Services USA* (2019), se han informado efectos adversos con todos los medicamentos ARV y, en la reciente era, donde existe una terapia antirretroviral combinada, los efectos adversos se encuentran entre las razones más comunes por las cuales los paciente deciden cambiar o interrumpir la terapia. Es importante, en estos casos, que el médico considere los posibles efectos adversos al seleccionar cada régimen ARV. Afortunadamente, los regímenes ARV más nuevos están asociados con menos efectos adversos graves e intolerables que los regímenes más antiguos.

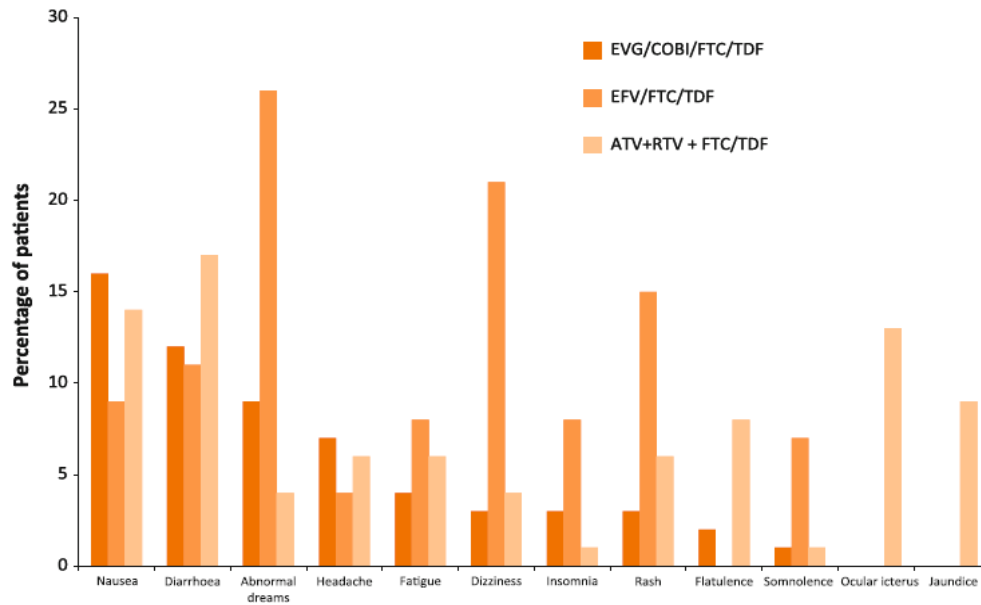
La *World Health Organization* (2016) menciona que la monitorización de los efectos adversos de los fármacos ARV, donde se utilice un enfoque dirigido por los síntomas, debe investigarse más para optimizar los resultados del tratamiento. En general, en caso de toxicidad o hipersensibilidad severas y potencialmente mortales, se debe suspender el tratamiento antirretroviral, hasta que los síntomas se hayan resuelto y se pueda iniciar con seguridad un régimen de sustitución.

Así mismo, se indica que, en muchos casos, los cambios o la sustitución de un régimen farmacológico para controlar la toxicidad del fármaco y evitar interacciones farmacológicas pueden ser requeridos, por lo que retrasar dicha modificación, cuando hay reacciones adversas graves a los medicamentos, puede causar daño y afectar la adherencia, lo que puede llevar al paciente a la interrupción del medicamento, a la resistencia y al fracaso del tratamiento. (*World Health Organization*, 2016).

Llibre & Bonaventura (2012) realizaron una revisión de varios ensayos clínicos, que comparaban eficacia y seguridad de los fármacos ARV. Los autores mencionan que para un coformulado más reciente, que contenía de elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (QUAD), se experimentaron significativamente eventos adversos menos típicos, en comparación con los esquemas antiguos que contienen EFV (sueños anormales, insomnio, mareos y erupción cutánea). Además, QUAD mostró un perfil lipídico más seguro, con aumentos mucho más bajos en el colesterol total, HDL y LDL que del EFV. (Llibre & Bonaventura, 2012).

En otro estudio, llevado a cabo por Perry (2014), se indica que de los pacientes inicialmente inscritos en los ensayos clínicos, 701 recibieron tratamiento simplificado con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, y la tasa de descontento del tratamiento, debida a eventos adversos, independientemente de la gravedad, fue del 4.6%, en comparación con el 6.8% de los pacientes, tratados con el esquema simplificado de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, y el 5.9% de los pacientes tratados con el esquema doble de atazanavir reforzado con ritonavir + emtricitabina/tenofovir DF. Las náuseas y la diarrea fueron los efectos adversos más comunes; eventos neuropsiquiátricos acumulativos, trastornos renales y erupción cutánea se informaron en número menor receptores.

Figura 14. Efectos adversos de mayor incidencia en los regímenes de EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF y ATV + RTV + FTC / TDF



Nota: Perry, 2014

Cabe recalcar que se ha comprobado, mediante estudios clínicos, que los esquemas más recientes tienen menor potencial de producir efectos adversos graves. Es importante distinguir que el cambio de un régimen ARV a uno nuevo debe hacerse con cuidado, y solo cuando los beneficios potenciales del cambio superen las posibles complicaciones de alterar el tratamiento. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

Otro motivo por el cual se realizan cambios en los regímenes de tratamiento ARV son las interacciones farmacológicas; estas pueden reducir la eficacia de ART y/o aumentar las toxicidades relacionadas con ART. En este caso, los proveedores de salud tienen la responsabilidad de conocer todos los medicamentos que toman las personas cuando se inicia el tratamiento antirretroviral, incluidos los productos de medicina alternativa, como remedios herbales y suplementos dietéticos, así como nuevos medicamentos que se agregan durante el mantenimiento del tratamiento. (*World Health Organization, 2016*).

Las interacciones farmacológicas entre fármacos antirretrovirales y medicamentos concomitantes son comunes, y pueden conducir a un aumento o disminución de la exposición al fármaco. En algunos casos, los cambios en la exposición al fármaco pueden aumentar la toxicidad o afectar las respuestas terapéuticas. Por lo anterior, al cambiar uno o más medicamentos en un régimen ARV, los médicos deben considerar el potencial de

interacciones entre medicamentos, tanto los que afectan a los ARV como los que afectan a los otros medicamentos que toma un paciente. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

Falla virológica

En el caso de pacientes que experimentan un fracaso de la terapia antirretroviral, es crítico el asesoramiento de expertos, por lo que evaluar, manejar y seleccionar un régimen adecuado para un paciente en estas circunstancias es bastante complejo. Antes de realizar el cambio de terapia ARV, se deben evaluar ciertos factores como: adherencia, interacciones farmacológicas y no farmacológicas, tolerabilidad farmacológica, antecedentes de TARV y resultados de pruebas de resistencia. De esta manera, objetivo primordial para realizar dicha modificación, en los esquemas de tratamiento, se enfoca en lograr reestablecer la supresión virológica. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

De la misma manera, el *Department of Health and Human Services USA* (2019) menciona que son muchas las causas que pueden llevar a un paciente a presentar una falla virológica; se indica que los datos de estudios recientes, en pacientes que utilizan la terapia antirretroviral, sugieren que la adherencia subóptima, la intolerancia y la toxicidad del fármaco son factores clave para el fracaso virológico y la interrupción del régimen. Así mismo, la presencia de resistencia farmacológica preexistente (transmitida) también puede conducir al fallo virológico. Es por esto que, la falla virológica puede estar asociada con varios factores, entre los que se incluyen los relacionados con el paciente y la adherencia, los relacionados directamente con el VIH y los concernientes al régimen farmacológico utilizado.

Es importante mencionar que las causas anteriores pueden ser motivo para decidir el cambio de terapia; sin embargo, una revisión sistemática de múltiples ensayos aleatorios, que investigaron los fracasos de los regímenes de primera línea, mostró que mantener el mismo régimen, mientras se realizan esfuerzos para mejorar la adherencia, es tan efectivo como cambiar a nuevos regímenes con o sin medicamentos de nuevas clases. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

Resistencia a los antirretrovirales

El VIH transmitido con resistencia basal, a al menos un fármaco ARV, se observa en del 10% al 17% de los pacientes, evidenciando respuestas virológicas subóptimas en pacientes con mutaciones resistentes basales a los ARV en el régimen prescrito. Algunas mutaciones de resistencia a los medicamentos pueden permanecer detectables, durante años, en pacientes no tratados con VIH crónico. Por esta razón, el cambio de régimen de medicamentos ARV muchas veces es considerado para pacientes que presentan una carga viral inadecuada, debido a la resistencia a los fármacos ARV. En la última década, los medicamentos ARV en regímenes más simples, más potentes y mejor tolerados han estado disponibles, y es probable que continúen surgiendo nuevas drogas. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

Según la *World Health Organization* (2016), la aparición de resistencia a los ARV, en las poblaciones tratadas por VIH/SIDA, se asocia con factores relacionados con la atención del paciente, al comportamiento del paciente (adherencia) y al manejo del programa de tratamiento (retención en TAR de primera línea, y gestión de adquisición y suministro de medicamentos ARV). En términos generales, estos factores pueden dividirse en tres categorías:

- Factores virales (como el subtipo de VIH, la capacidad de replicación y los polimorfismos preexistentes).
- Factores relacionados con los fármacos (tales como potencia de drogas, farmacocinética, interacciones entre drogas, tolerancia y barrera genética a la resistencia).
- Factores del programa de tratamiento (como la adherencia al TAR prescrito, la continuidad del suministro de medicamentos).

Algunos ensayos controlados aleatorios informan sobre la aparición de resistencia a los fármacos ARV en al menos el 70% de los pacientes con falla virológica. De la misma forma, numerosos estudios han documentado la resistencia en proporciones sustanciales de pacientes con insuficiencia virológica confirmada. Pocos estudios no documentan resistencia al inicio del TAR. (*World Health Organization 2016*):

El régimen de ART se puede modificar una vez que los resultados de la prueba de resistencia estén disponibles. Estas pruebas pueden ayudar a determinar el papel de la resistencia en el fracaso del tratamiento, y maximizar la capacidad del médico para seleccionar medicamentos activos para el nuevo régimen, de manera que las pruebas de resistencia a los medicamentos pueden determinar si se les transmitió un virus resistente a los medicamentos ARV. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

Las pruebas de resistencia son herramientas importantes para informar las decisiones de tratamiento a pacientes que experimentan fallas virológicas mientras reciben TAR. Varios estudios prospectivos han evaluado la utilidad de las pruebas de resistencia, para guiar la selección de medicamentos ARV en pacientes que experimentan insuficiencia virológica. Estos estudios incluyeron ensayos genotípicos, ensayos fenotípicos o ambos. En general, estos estudios encontraron que los cambios en la terapia, basados en los resultados de las pruebas de resistencia, produjeron una mejor respuesta virológica temprana a los regímenes de rescate que los cambios de régimen, guiados solo por el juicio clínico. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

Perry (2014) menciona que, en el estudio realizado acerca de la efectividad del coformulado de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir DF, se descubrió desarrollo de resistencia en los tres ensayos clínicos evaluados en al menos uno de los componentes antirretrovirales; se indica que esto puede ocurrir cuando se coadministra con medicamentos que interactúan con elvitegravir y cobicistat, a través de inducción de la actividad de CYP3A, lo que resulta en la disminución de las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos; los datos agrupados indican que alrededor del 2% de los pacientes evaluados experimentaron fallos virológicos por resistencia.

Costo-beneficio

El costo-beneficio relaciona directamente el costo del tratamiento con los efectos beneficiosos. En los casos donde el costo del tratamiento es responsabilidad del paciente, existe evidencia que relaciona la disminución de la adherencia, y más frecuentemente, la discontinuación del tratamiento con un mayor costo de la terapia antirretroviral. Este motivo puede significar un factor importante en la selección y el cambio de los regímenes ARV. Se

indica que estos costos son a menudo más altos para medicamentos de marca patentada que para medicamentos genéricos. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

Dada la clara asociación entre los costos monetarios para pacientes con enfermedades crónicas y la capacidad de ellos para pagar y adherirse a los medicamentos, los médicos deben minimizar la prescripción de los que impliquen grandes gastos para el paciente, siempre que sea posible. En estos casos, las opciones genéricas implican, en muchos casos, una carga mayor de tabletas, debido a que la ley de patentes en los Estados Unidos actualmente limita la coformulación de regímenes más simples a los medicamentos de marca. (*Department of Health and Human Services USA, 2019*).

En el metaanálisis llevado a cabo por Clay *et al.* (2015) en los Estados Unidos, indica que en un estudio se reportó inferior utilización de servicios hospitalarios y ambulatorios, y menos número de recetas totales por mes para los pacientes en régimen de una tableta diaria, en comparación con 2 o más píldoras por día. Del mismo modo, un segundo estudio informó un uso de servicios hospitalarios, sustancialmente menor entre los pacientes que reciben el régimen simplificado frente a los que reciben otros regímenes, mientras que también encontraron costos comparables en ambos regímenes. Un tercero reportó precios promedio al por mayor, insignificamente más bajos para el régimen simplificado vs. al régimen múltiple. Dos estudios informaron costos estadísticos de servicios de salud totales significativamente más bajos por mes, y un costo anual promedio más bajo en pacientes con esquema de una tableta diaria, en comparación con las múltiples tabletas.

Dado que el VIH se trata como una enfermedad crónica, los ahorros demostrados en los servicios médicos, y los costos asociados, pueden ayudarles, a los sistemas de salud, a ahorrar recursos, con el fin de expandir la red de seguridad para la población de VIH que necesita atención. Este efecto es aún más pronunciado en entornos de escasos recursos, donde las partes interesadas a veces se ven obligadas a elegir entre eficacia/seguridad del tratamiento y costo. (Clay *et al.*, 2015).

Dadas las limitaciones de recursos, es importante maximizar el uso de estos sin sacrificar los resultados clínicos. La disponibilidad presente y futura de formulaciones genéricas de ciertos medicamentos ARV, a pesar de las posibles advertencias de una mayor carga de pastillas y una menor adherencia, ofrece otras posibilidades de ahorro de dinero en

una escala mucho mayor. Un análisis sugiere que se pueden ahorrar aproximadamente \$900 millones, en los Estados Unidos, en el primer año, al cambiar de un producto de marca simplificado en dosis fijas a un régimen de tres píldoras que contengan efavirenz genérico. (*Department of Health and Human Services USA*, 2019).

La *World Health Organization* (2016) sugiere que un aumento en el costo del TAR más nuevo se compensaría, en parte, con los costos reducidos posteriores (como la disminución de la hospitalización y el aumento de la productividad), y la prevención de que las personas contraigan la infección por VIH. Los modelos sugieren que dicho cambio probablemente sea rentable, en muchos entornos, si las personas que inician el tratamiento antirretroviral se adhieren al tratamiento y se mantienen bajo cuidado.

La siguiente tabla muestra una comparación del costo económico mensual de la terapia antirretroviral simplificada completa, que combina todos los fármacos ARV en una sola tableta, y la terapia combinada triple, si se utilizan los medicamentos antirretrovirales individualmente. Cabe mencionar que se utilizaron los precios de las patentes y no los genéricos, debido a que estos pueden variar dependiendo del fabricante, por lo que el costo mencionado en el esquema combinado puede reducirse utilizando medicamentos genéricos.

Tabla 8. Comparación del costo mensual de la terapia antirretroviral simplificada completa y la terapia combinada triple.

Fármacos ARV	Costo del esquema simplificado.	Costo del esquema combinado triple
Bictegravir/Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine	\$3,535	No aplica
Darunavir/Cobicistat/Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine	\$4,178	\$4172
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine	\$3,366	\$3158
Dolutegravir/Rilpivirine	\$3,095	\$3241
Doravirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine	\$2,520	\$2863

Efavirenz/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine	\$3,269	\$3188
Efavirenz/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine	\$1,961	\$3044
Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine	\$3,535	No aplica
Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Emtricitabine	\$3,708	No aplica
Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine	\$3,217	\$3263
Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine	\$3,217	\$3264

Nota: elaboración propia, tomado de *Department of Health and Human Services USA*, 2019.

Adherencia

Sin duda, la falta de adherencia al tratamiento ARV es uno de los factores principales para realizar cambios en los esquemas terapéuticos y buscar la simplificación. Los efectos secundarios, los costos, la conveniencia y las preferencias del paciente deben ser considerados como posibles causas a la falta de adherencia. De la misma manera, se señalan factores como: la situación social, la condición clínica del paciente, el régimen prescrito y la relación paciente-proveedor. El enfoque para mejorar esta situación debe adaptarse a las necesidades de cada persona. Estos enfoques pueden incluir, entre otros (*Department of Health and Human Services USA*, 2019):

- Cambio de esquema ART para simplificar la dosificación o reducir los efectos secundarios.
- Encontrar recursos para ayudar con los costos de tratamiento, con el propósito de mantener el acceso ininterrumpido al tratamiento y citas.
- Permitir horarios flexibles de citas.
- Ayudar con el transporte.

- Vincular a los pacientes a asesoramiento para superar el estigma, el uso de sustancias o la depresión.

Por su parte, la *World Health Organization* (2016) indica que la adherencia al TAR es el principal determinante de la supresión viral, el riesgo de transmisión, progresión de la enfermedad y muerte. Además, asegura que una adherencia subóptima es un desafío importante en todo el mundo, y está asociada con una diversidad de causas relacionadas con el paciente y el programa de atención. Las siguientes intervenciones han demostrado beneficios para mejorar la adherencia y la supresión viral:

- Recordatorios por medio de dispositivos.
- Terapia cognitivo-conductual.
- Capacitación en habilidades conductuales y capacitación en adherencia a la medicación.
- Combinaciones de dosis fijas y regímenes de una vez al día.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos indican que la adherencia al tratamiento es un problema importante entre las personas diagnosticadas con VIH, principalmente entre el grupo de adultos y jóvenes. Se estima que solo un 55% de las personas en tratamiento con ARV tiene una adecuada supresión viral, debido en gran parte a la mala vinculación con la atención y la retención del tratamiento farmacológico. (*Department of Health and Human Services USA*, 2019).

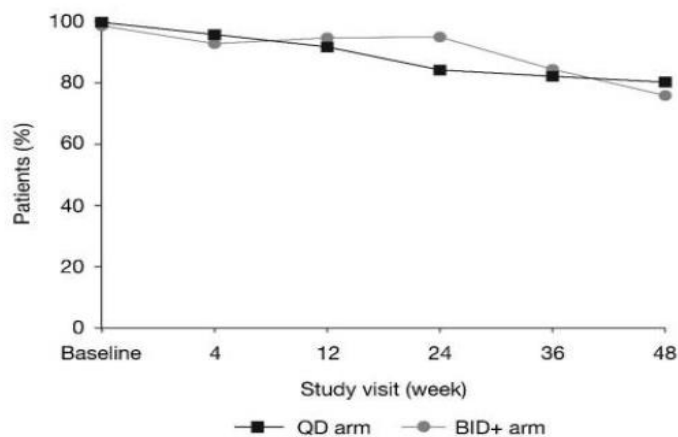
Se menciona que una solución viable, para la falta de adherencia, que enfrentan millones de pacientes en el mundo, es utilizar un régimen ARV más simple, que incluya el uso de un menor número de tabletas al día, que permita menos requerimientos alimenticios y que genere menos efectos adversos y toxicidades asociadas. Se han demostrado grandes beneficios sobre la supresión virológica en los estudios de cambio de esquema ARV, en los que las personas que reciben regímenes múltiples son aleatorizadas para permanecer en el mismo esquema, o cambiar a uno simplificado. (*Department of Health and Human Services USA*, 2019).

Clay *et al.* (2015) realizaron un metaanálisis, donde encontraron que las probabilidades de adherencia, asociadas en los pacientes con el régimen simplificado, eran 2.37 veces más altas que con el régimen múltiple. Indican que la adherencia al TAR es fundamental, no solo para mejorar la salud, sino también para mejorar la calidad de vida, la prevención del VIH, la supresión de la carga viral del VIH, la prevención de la resistencia a los medicamentos y, en última instancia, la supervivencia.

Comparación de la terapia antirretroviral combinada (triple) y la terapia simplificada completa.

Boyle *et al.* (2009), en su estudio, indicaron que las personas infectadas por el VIH-1 pueden cambiar exitosamente de un régimen de dosificación dos veces al día o más frecuente, a un régimen más simple una vez al día, mientras mantienen la supresión virológica. Esto se evidencia, ya que ambos grupos de estudio (el que utilizó un coformulado de una tableta diaria y los que siguieron el régimen TARGA habitual de multidosis) mantuvieron la carga viral en <50 copias/ml de manera muy similar (80% y 75.8% respectivamente), y el conteo de CD4+ fue de 685 células/mm³ y 719 células/mm³ respectivamente; esta diferencia es estadísticamente poco significativa.

Figura 15. Porcentaje de pacientes con niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 <50 copias/ml



Nota: Boyle et al, 2009

Aclaraciones: QD= Régimen simplificado, BID+= Régimen combinado doble o triple.

La adherencia si tuvo un incremento importante en el grupo con el régimen simplificado, el cual fue evaluado utilizando un sistema de monitoreo diario, por medio del conteo de tabletas y cuestionarios a los pacientes. Se demostró que los pacientes estaban significativamente más satisfechos con el nuevo régimen, indicando mayor preferencia por este, se obtuvo que el porcentaje de pacientes que alcanzó al menos el 80 % de adherencia fue de un 94% en el régimen simplificado versus un 80% el régimen combinado. (Boyle *et al.*, 2009)

En el estudio llevado a cabo por Bangsberg *et al.* (2010) se comparó el régimen simplificado de una tableta diaria de EFV/FTC/TDF con dos regímenes combinados múltiples de un IP potenciado con ritonavir+ dos ITIAN, y un ITINN+ dos ITIAN. Los participantes se dividieron en tres grupos con 47 individuos para el régimen simplificado, 57 utilizando el régimen con IP y 14 con el esquema del ITINN. Los resultados obtenidos de supresión virológica (ARN del VIH <50 copias/ml) al cabo de 6 meses de tratamiento fueron de 69.2%, 47% y 43% respectivamente. Esto evidencia una mayor eficacia del tratamiento de una tableta diaria con respecto al régimen múltiple.

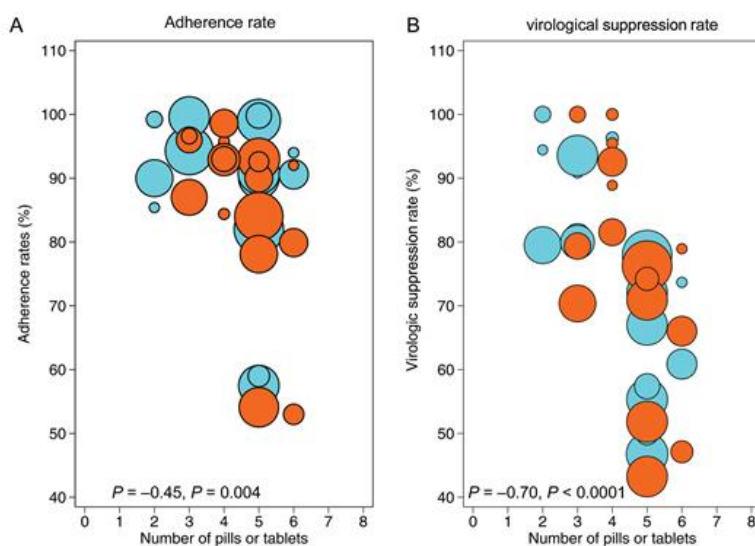
En el estudio también se logró calcular el grado de adherencia media de los pacientes en los tres esquemas, este se elaboró a partir de todos los recuentos de pastillas utilizados durante el estudio. Se obtuvo que para el régimen de una tableta diaria de EFV/FTC/TDF la adherencia fue de 86%, para el grupo de con IPs+ ITIAN fue de 73% y para el de ITINN+ITIAN fue de 68%. Se resume por lo tanto que, una tableta diaria se asocia con una buena adherencia y mejor supresión viral en una población desafiante. (Bangsberg *et al.*, 2010)

En el estudio elaborado por Nachea, *et al.* (2014) se realizó una búsqueda bibliográfica de 4 bases de datos electrónicas, donde se incluyeron estudios controlados aleatorios que comparaban regímenes de TAR una vez al día versus dos veces al día o más obteniendo resultados sobre adherencia y supresión virológica. En total diecinueve estudios cumplieron con los criterios de inclusión, para un total de 6312 pacientes con una media de duración de 48 semanas. Se evaluó la supresión viral como porcentaje de sujetos con niveles de ARN del VIH-1 <50 copias/ml y la adherencia utilizando medidas objetivas, como el conteo de píldoras o el sistema de monitoreo de eventos de medicación.

Con la evaluación realizada se obtuvo que hubo una asociación negativa y estadísticamente significativa entre la adherencia y la carga de la píldora, de la misma manera sucedió con la supresión virológica. Se determinó que una mayor carga de píldoras se asoció con una menor adherencia y una peor supresión virológica en los subgrupos (una vez al día y dos o más veces al día), además, la adherencia fue más alta con los regímenes de TAR una vez al día que con los regímenes de dos veces al día. La mayor adherencia a la dosis una vez al día fue mejor en individuos sin tratamiento previo y en aquellos que cambiaron de dosis dos veces a una vez al día con falla virológica. (Nachega, *et al.*, 2014)

La siguiente figura muestra la tasa de adherencia a la terapia antirretroviral, la respuesta virológica y carga de pastillas. El área del círculo es proporcional al tamaño de la muestra. El color azul indica regímenes de una vez al día y el naranja regímenes dos veces al día o más. Se observa que según disminuye la cantidad de tabletas diarias se alcanza una mayor supresión virológica y mejor proporción de adherencia. (Nachega, *et al.*, 2014)

Figura 16. Tasa de adherencia a la terapia antirretroviral, la respuesta virológica y carga de pastillas, según el tamaño de la muestra.



Nota: Nachega, *et al.*, 2014

En el metaanálisis, llevado a cabo en los Estados Unidos, donde se buscó comparar los resultados de adherencia, respuesta clínica (efectividad) y costo en los pacientes que

utilizaron un régimen de dosis fija de una tableta diaria, y los que utilizaron el régimen de dosis fija de múltiples tabletas, la búsqueda en bases de datos identificó 9 ensayos clínicos entre el 2005 y el 2014. (Clay, Nag, Graham & Narayanan, 2015).

Los resultados de eficacia se basaron en el porcentaje de pacientes que logró la supresión de la carga viral (<50 copias / ml) a las 48 semanas, o los cambios en los recuentos medios de CD4+, desde el inicio hasta las 48 semanas. Los resultados de cumplimiento (adherencia) se basaron en el logro de una medida umbral específica, o en el recuento de píldoras. (Clay *et al.*, 2015).

En términos generales, se identificó que el porcentaje de pacientes que fue adherente en el régimen simplificado de una tableta diaria fue del 84.4%, y en el grupo de personas que mantenían el régimen de múltiples tabletas diarias el resultado fue del 67.3%. En consecuencia, se encontró que los pacientes en régimen simplificado fueron estadísticamente más adherentes. En cuanto a la supresión viral, se encontró que esta fue significativamente mejor para las cohortes del régimen de una tableta diaria (91.1%), en comparación con las cohortes de múltiples tabletas (83.5%). La diferencia media estandarizada en el recuento de células CD4+ entre ambos esquemas no fue estadísticamente significativa a la semana 48. (Clay *et al.*, 2015).

De esta manera, Clay *et al.* (2015) identifican que, independientemente de la enfermedad que se esté tratando, las tasas de adherencia tienden a ser más altas cuando existen regímenes más simples, una vez al día, generando una menor carga de pastillas. Los regímenes simplificados pueden proporcionar durabilidad a largo plazo, permitiendo una recuperación inmunológica continua, lo que lleva a una mayor esperanza de vida; además, se sabe que genera menores costos para el sistema de salud. (Clay *et al.*, 2015).

En un estudio llevado a cabo por Velvanathan *et al.* (2016), se comparó el cambio de TAR en un grupo de pacientes VIH positivos de Malasia. Se evaluaron los resultados clínicos y el grado de cumplimiento en los pacientes que utilizaron la combinación de dosis libre de tres medicamentos: emtricitabina, tenofovir y efavirenz en tabletas múltiple, y los que cambiaron a la combinación de dosis fija, que contiene en una sola tableta los mismos medicamentos. (Velvanathan *et al.*, 2016).

Se indica que, después de seis meses, los resultados obtenidos, en cuanto al recuento promedio de CD4+, muestran que todos los participantes en ambos grupos (n =120, 100%) lograron conteos de CD4 > 500 células / mm³ en seis meses; sin embargo, hubo un incremento de recuento de CD4+ significativamente mayor en el grupo del régimen simplificado, en comparación con el grupo del régimen triple (aumento de 53.47 células/mm³ vs. aumento 30.59 células/mm³). Del mismo modo, la carga viral para todos los pacientes (100%) fue <20 copias / ml al final del estudio. (Velvanathan *et al.*, 2016).

En cuanto al cumplimiento del TAR, se encontró que este era satisfactorio (el 2.5% se clasificó con baja adherencia), y la mayoría de los pacientes indicaba una alta adherencia. Al comparar entre grupos, no hubo diferencias significativas. Lo más interesante fue la reducción en el número de pacientes que afirman sentirse ansiosos o deprimidos en el grupo del régimen simplificado. Es más probable que los sujetos califiquen mejor su estado de salud cuando se alivia su depresión. Esto demuestra que un régimen farmacológico más simple podría ayudar a los pacientes a enfrentar mejor el VIH, y reducir la ansiedad asociada con un régimen complejo de medicamentos a largo plazo. (Velvanathan *et al.*, 2016).

Debido a lo anterior, se recomienda el uso de una píldora de dosis única diaria, para mejorar el cumplimiento, debido a su simplicidad. El uso de tabletas únicas diarias ha sido altamente recomendado para lograr resultados positivos en pacientes con VIH, puesto que este régimen ha sido mucho más exitoso para garantizar la adherencia, y esta es esencial para proporcionarles beneficios inmunológicos y virológicos a los pacientes con VIH. (Velvanathan *et al.*, 2016).

Cotte *et al.* (2017) elaboraron un estudio en Francia, que buscó comparar la efectividad, la tolerancia y la persistencia en el tratamiento de regímenes simplificados y regímenes combinados de dos o más tabletas. En cuanto a efectividad, el esquema de una tableta diaria demostró superioridad en cuanto a supresión viral < 50 copias/ mL de ARN de VIH-1; respecto al régimen de múltiples tabletas (84% vs. 77%) y conteo de células CD4+, fue similar en ambos grupos, al final del estudio (390 y 391 células/mm³ respectivamente).

Así mismo, se determinó el tiempo hasta la interrupción del tratamiento definido, por cualquier cambio en el régimen de tratamiento. En general, desde la mediana del tiempo hasta

la interrupción del tratamiento fue más corta en pacientes sin tratamiento simplificado que en aquellos que sí lo tenían, lo que demuestra que una mayor carga de tabletas se traduce en una interrupción del tratamiento más temprano; sin embargo, se considera que cuando se modifica la TAR para la simplificación, no se considera un fracaso. (Cotte *et al.*, 2017).

Además, se identificó que, durante el seguimiento, el porcentaje de pacientes que realizaron modificaciones del tratamiento fue relativamente mayor en el grupo con el régimen combinado múltiple (68% vs. 42% de los pacientes en el régimen simplificado), siendo la razón principal, para realizar dicho cambio en ambos grupos, la de los efectos adversos de la terapia. (Cotte *et al.*, 2017).

En el estudio, llevado a cabo en los Estados Unidos, por Griffith *et al.* (2019), se evaluó la efectividad del TAR en jóvenes de 13 a 24 años con VIH adquirido no perinatalmente, donde el 84% de los participantes eran hombres. Los datos recopilados indican que, de 987 jóvenes estudiados, el 67% (661 pacientes) iniciaron una TAR basada en un coformulado de una tableta al día. Los regímenes simplificados se utilizaron coformulados efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato en su mayoría.

Los resultados indican que, posteriormente a 12 meses de iniciado el estudio, el 84% de los pacientes, que estaban utilizando un régimen simplificado, alcanzaron una adecuada supresión virológica, frente al 67% de aquellos con un régimen de múltiples tabletas diarias. En cuanto a los datos de CD4+, ambos grupos manejaron cifras similares, siendo el promedio > 400 células/mm³; además, un mayor porcentaje de jóvenes con el régimen combinado múltiple (22% vs. 15%) obtuvieron cifras inferiores a 200 células/mm³. (Griffith *et al.*, 2019).

Se concluye que el régimen simplificado se asoció con una mejor supresión viral en los pacientes jóvenes; estos resultados son similares a los vistos en estudios previos, centrados en poblaciones adultas. Así mismo, el estudio respalda lo indicado por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, en las guías de recomendaciones, que aconsejan utilizar los regímenes simplificados para mejorar la adherencia y la supresión virológica. (Griffith *et al.*, 2019).

La figura 17 muestra una comparación realizada por Astuti & Maggiolo (2014), acerca de la eficacia obtenida en diferentes estudios, donde se utilizó un régimen ARV simplificado de una tableta diaria y otros regímenes ARV en pacientes VIH positivos, sin tratamiento previo. Se evidencia que los porcentajes de éxito obtenido fueron significativamente mayores en los pacientes que utilizaron el esquema simplificado.

Figura 17. Perfil de eficacia de diferentes regímenes simplificados o regímenes que potencialmente conducen a un régimen simplificado en pacientes sin tratamiento previo.

Efficacy profile of different single-tablet regimens (STRs) or regimens potentially leading to a STR in naïve patients

Reference	STR regimen	Success rate (%)	Control arm	Success rate (%)	Follow-up (weeks)
Cohen et al. (ECHO, THRIVE) [48]	2 NRTIs + RPV	84	2NRTIs + EFV	82	48
Cohen et al. (STaR) [49]	TDF/FTC/RPV	86	TDF/FTC/EFV	82	48
Cohen et al. [50]	TDF/FTC/RPV	78	TDF/FTC/EFV	78	96
Cohen et al. [41]	TDF/FTC/COBI/EVG	90	TDF/FTC/EFV	83	48
Sax et al. [51]	TDF/FTC/COBI/EVG	88	TDF/FTC/EFV	84	48
Zolopa et al. [52]	TDF/FTC/COBI/EVG	84	TDF/FTC/EFV	82	96
Wohl et al. [53]	TDF/FTC/COBI/EVG	80	TDF/FTC/EFV	75	144
De Jesus et al. [54]	TDF/FTC/COBI/EVG	90	TDF + FTC + ATV/rtv	87	48
Rockstroh et al. [55]	TDF/FTC/COBI/EVG	83	TDF + FTC + ATV/rtv	82	96
Clumeck et al. [56]	TDF/FTC/COBI/EVG	78	TDF + FTC + ATV/rtv	75	144
Raffi et al. (SPRING 2) [57]	2NRTIs + DTG	81	2 NRTIs + RAL	76	48
Feinberg et al. (FLAMINGO) [58]	2NRTIs + DTG	90	2 NRTIs + DRV/rtv	83	48
Walmsley et al. (SINGLE) [59]	3TC/ABC + DTG	88	TDF/FTC/TDF	81	48

Nota: Astuti & Maggiolo, 2014.

La siguiente tabla muestra un resumen comparativo, en cuanto a la efectividad obtenida en los distintos estudios evaluados anteriormente, donde se realizó el cambio de terapia ARV de un régimen combinado de múltiples tabletas a un esquema simplificado completo. Se evidencia la clara superioridad del régimen ARV simplificado en la obtención de mejores resultados de supresión virológica. En cuanto a los datos de CD4+, se observa que ambos esquemas son efectivos, y existe una ligera superioridad del régimen simplificado; sin embargo, es estadísticamente poco significativa.

Tabla 9. Comparación de la efectividad del régimen ARV simplificado completo y el régimen combinado (triple)

Estudio	Régimen simplificado		Régimen combinado (triple)	
	% Supresión virológica (ARV de VIH-1 <50 copias/ mL)	Cifras de CD4+ (células/ mm ³) promedio	% Supresión virológica (ARV de VIH-1 <50 copias/ mL)	Cifras de CD4+ (células/ mm ³) promedio
Boyle, B., Jayaweera, D., Witt, M., Grimm, K., Maa, J., & Seekins, D. (2009)	80%	685	75.8 %	719
Bangsberg, D., Ragland, K., Monk, M., & Deeks, S. (2010)	69.2%	-	47%	-
Clay, Nag, Graham, & Narayanan (2015)	91.1%	-	83.5%	-
Velvanathan, T; Islahudin, F; Sim, BL; Taha, NA. (2016)	100%	>500	100%	>500
Cotte, L., Ferry, T., Pugliese, P., Valantin, M., Allavena, C., Cabié, A., . . . & Pradat, P. (2017)	84%	390	77%	391
Griffith, D. C., Farmer, C., Gebo, K. A., Berry, S. A., Aberg, J., Moore, R. D., . . . & Agwu, A. L (2019)	84%	>400	67%	>400

Nota: Elaboración propia.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo se presentan las conclusiones obtenidas después de realizar la investigación. Posteriormente, se hace referencia a las recomendaciones que se consideran generarán beneficios a los futuros profesionales en Ciencias de la Salud y a la población en general.

Conclusiones

Los hallazgos de esta revisión de literatura, en cuanto al efecto que produce el cambio de terapia antirretroviral del régimen combinado triple con respecto al régimen simplificado completo, indica que los pacientes que se acogieron a un esquema simplificado presentaron una supresión de la carga viral (ARV de VIH-1 <50 copias/ml) significativamente mayor, en comparación con los pacientes con el esquema combinado.

En cuanto al recuento de cifras de CD4+, se evidencian mejoras en los dos esquemas de tratamiento utilizados, las diferencias entre ambos regímenes no son estadísticamente significativas.

Se identificó, además, que el porcentaje de pacientes que realiza cambios o modificaciones del tratamiento es mayor cuando utiliza regímenes de tabletas múltiples o no simplificados.

En cuanto a los factores que influyen en el cambio de terapia ARV, se identifican la falta de adherencia, los eventos adversos, las interacciones farmacológicas, el costo-beneficio de la terapia, el deseo de simplificar un régimen, las fallas virológicas y la resistencia a los FARV.

La adherencia, como uno de los factores más importantes que inciden en el cambio de terapia ARV, evidencia beneficios asociados con la utilización de un régimen ARV simplificado, se establece que esta es fundamental, no solo para mejorar la salud, sino también para mejorar la calidad de vida, la prevención del VIH, la supresión de la carga viral, la prevención de la resistencia a los medicamentos y, en última instancia, la supervivencia de los pacientes VIH positivos.

Se encontró que los costos-beneficios de la utilización de una terapia ARV son importantes para los pacientes y los sistemas de salud. Los hallazgos clínicos demostraron

que un régimen ARV simplificado puede reducir, en mayor instancia, la utilización de recursos hospitalarios y, por ende, disminuir los costos en los servicios de salud. Sin embargo, no es posible confirmar una reducción del costo económico directo para el paciente en un régimen u otro, debido a las múltiples combinaciones prescritas y a la escogencia de productos genéricos o de marca.

En cuanto a efectos adversos e interacciones, se ha informado que están presentes en todos los medicamentos ARV. Sin embargo, la evidencia indica que los regímenes ARV más nuevos están asociados con menos efectos adversos graves e intolerables que los regímenes más antiguos.

Se concluye que el esquema ARV simplificado completo provoca una mejor efectividad en los pacientes evaluados; por lo tanto, es el régimen de preferencia.

Finalmente, el desarrollo e introducción de una terapia ARV más simple ha sido una herramienta importante en la optimización del tratamiento por VIH/SIDA. Sin duda, se demuestra que ha transformado el manejo de esta enfermedad, y las ventajas que ofrece sobre los regímenes de tabletas múltiples son fundamentales para el manejo exitoso de la infección por VIH-1.

Recomendaciones

A los pacientes

Cumplir con todas las medidas propuestas y consejos indicados por el médico especialista o farmacéutico, en la utilización correcta de los medicamentos antirretrovirales.

A los profesionales en salud

Los profesionales de salud, especialmente los farmacéuticos, deben estar en constante estudio y actualización acerca de los nuevos medicamentos antirretrovirales desarrollados, y los efectos que puedan generar en los pacientes.

A los médicos, basarse siempre en las guías de terapia antirretroviral para abordar correctamente a los pacientes, y evaluar cuidadosamente todos los factores que pueden influir

en la efectividad de la terapia, de manera que se puede elegir la terapia ARV más apropiada para cada paciente, individualmente.

Médicos, farmacéuticos, enfermeros, entre otros, deben trabajar en equipo, para evitar cualquier tipo de discrepancia en el abordaje de los pacientes con VIH/SIDA, en aras de brindar mejor calidad de vida.

A las instituciones educativas

Es importante reforzar el estudio sobre enfermedades infecciosas, especialmente VIH/SIDA y el impacto actual de enfermedad en la población mundial; de la misma manera, reforzar las clases de Farmacología de los antirretrovirales.

Fomentar siempre la investigación en los estudiantes es trascendental, ya que nueva información se desarrolla cada día y, por lo tanto, permite la formación de profesionales actualizados.

A las instituciones que brindan servicios de salud.

Tomar en cuenta los nuevos estudios sobre los fármacos antirretrovirales simplificados, y los beneficios que se generan en la población tratada.

Realizar continuas capacitaciones a los trabajadores profesionales de la salud, acerca de la optimización de los tratamientos en pacientes VIH positivos.

A las futuras investigaciones

Dada la metodología utilizada, no es posible la realización de ningún tipo de inferencia de naturaleza estadística, con la intención de mostrar resultados de efectividad de los esquemas ARV simplificados, utilizados en la población costarricense. Por lo tanto, para estudios futuros, se podría plantear la posibilidad de utilizar otro tipo de metodología, que permita mostrar dichos resultados estadísticos, tales como estudios cuantitativos.

Un enfoque multidisciplinario, en el que tenga cabida la utilización de diferentes instrumentos como la elaboración de entrevistas, tanto a funcionarios de instituciones de servicios de salud como a pacientes VIH positivos en general, podría realizarse con la intención de obtener información adicional acerca del tema en estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Angione, S., Cherian, S., & Ozdener, A. (2018). A Review of the Efficacy and Safety of Genvoya® (Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide) in the Management of HIV-1 Infection. *Journal of Pharmacy Practice*, 31(2):216-221.
- Arribas, J. (2015). Actualización sobre VIH – Una revisión de los últimos datos sobre nuevas terapias antirretrovirales. *Medscape*, 11.
- Asamblea Legislativa de La Republica de Costa Rica. (1998). *Ley General sobre el VIH-SIDA. Ley N° 7771. Costa Rica*. Obtenido de https://www.ministeriodesalud.go.cr/gestores_en_salud/derechos%20humanos/leyes/reglamentoleysida.pdf
- Astuti, N., & Maggiolo, F. (2014). Single-Tablet Regimens in HIV Therapy. *Infectious diseases and therapy*, 3(1), 1–17.
- Bangsberg, D., Ragland, K., Monk, M., & Deeks, S. (2010). A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS*, 2835–2840.
- Barsh, G., Bloch, K., Hammer, G., & McPhee, S. (2015). *Fisiopatología de la enfermedad: enfermedades infecciosas*. USA: McGraw-Hill Medical.
- Beltz, L. (2011). *Emerging Infectious Diseases*. USA: Jhon Wiley and Sons, Inc.
- Bernal, F. (2016). Farmacología de los antirretrovirales. *Revista Médica Clínica Los Condes*, 682-697.
- Boyle, B., Jayaweera, D., Witt, M., Grimm, K., Maa, J., & Seekins, D. (2009). Randomization to Once-Daily Stavudine Extended Release/Lamivudine/Efavirenz Versus a More Frequent Regimen Improves Adherence While Maintaining Viral Suppression. *HIV Clinical Trials*, 164-176.
- Boza, R. (2017). Patogénesis del VIH/SIDA. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR –HSJD*, 38.

- Calles, N., Evans, D., & Terlonge, D. (2010). HIV Curriculum for the health professional: Pathophysiology of the human immunodeficiency virus. *Baylor College of Medicine*, 7-15.
- Carroll, C., Hobden, J., Miller, S., Morse, S., Mietzner, T., Detrick, B., . . . Sakanari, J. (2016). *Microbiología Medica 27 ed.* USA: McGraw Hill.
- Centros para el Control y la Prevención de enfermedades (CDC). (Setiembre de 2019). *Prevención del VIH.* Obtenido de CDC: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/prevention.html>
- Clay, P., Nag, S., Graham, C., & Narayanan, P. (2015). Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens. *Medicine*, 94 (42): 1677.
- Cotte, L., Ferry, T., Pugliese, P., Valantin, M., Allavena, C., Cabié, A., . . . Pradat, P. (2017). Effectiveness and tolerance of single tablet versus once daily multiple tablet regimens as first-line antiretroviral therapy - Results from a large french multicenter cohort study. *PLOS one*.
- Cydulka, R., Fitch, M., Joing, S., Wang, V., Cline, D., & Ma, J. (2018). *Manual de Urgencias Médicas de Tintinalli.* México: McGraw Hill.
- David, R., Ngulube, P., & Dube, A. (2013). A cost-benefit analysis of document management strategies used at a financial institution in Zimbabwe: A case study. *SA Journal of Information Management*, 10.
- Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. (2019). *Cuándo empezar el tratamiento antirretroviral.* Obtenido de InfoSIDA: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/52/cuando-empezar-el-tratamiento-antirretroviral>
- Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. (2019). *Glosario del VIH/SIDA.* Obtenido de InfoSIDA: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/1116/virus-de-la-inmunodeficiencia-humana>

- Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. (2019). *Medicamentos contra el VIH autorizados por la FDA*. Obtenido de InfoSida: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/58/medicamentos-contra-el-vih-autorizados-por-la-fda>
- Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. (2019). *Prevención del VIH*. Obtenido de InfoSIDA: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/20/48/conceptos-basicos-sobre-la-prevencion-de-la-infeccion-por-el-vih/>
- Department of Health and Human Services USA. (2019). *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV*. Obtenido de aidsinfo: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
- Dillaa, T., Valladaresa, A., Lizánb, L., & Sacristána, J. (2009). Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Elsevier*, 342-348.
- Faria, N., Rambaut, A., Suchard, M., Baele, G., Bedford, T., Ward, M., . . . Pépin, B. (2014). The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*, 56-61.
- Fauci, A., Folkers, G., & Lane, H. (2018). *Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e*. New York: McGraw-Hill.
- Ferris, M. (2010). Epidemiology of HIV. *Baylor College of Medicine*, 1-7.
- Fletcher, J. (2018). What to know about antiretroviral therapy for HIV. *Medical News Today*. Obtenido de Medical News Today: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323897.php>.
- Flexner, C. (2019). Antirretrovirales y tratamiento de la infección por VIH. En L. Brunton, B. Chabner, & B. Knollmann, *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, 13e Eds* (pág. 2040). New york: McGraw-Hill.
- Franquet, X., & Hernández, J. (2011). *Breve historia del tratamiento del VIH*. Obtenido de Grupo de trabajo sobre el tratamiento del VIH: http://gtt-vih.org/actualizate/lo_mas_positivo/lmp50/breve_historia_del_tratamiento_del_vih

- Griffith, D., Farmer, C., Gebo, K., Berry, S., Aberg, J., Moore, D., . . . Agwu, A. (2019). Uptake and virological outcomes of single- versus multi-tablet antiretroviral regimens among treatment-naïve youth in the HIV Research Network. *HIV Medicine*, 20, 169-174.
- Hernández, R. (2014). *Metodología de la investigación*. México: McGraw Hill.
- Herrera, R., Alessio, L., Bowring, G., Jones, J., Lindquist, M., Meyboom, R., & Sollenbring. (2012). *Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos*. Obtenido de: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22289es/s22289es.pdf>
- Hoffmann, C., & Gallant, J. (2014). Human Immunodeficiency Virus Treatment as Prevention at the Individual and Population Levels. *Elsevier*, 1.
- Instituto Nacional de Cáncer (NIH). (2019). *Instituto Nacional de Cancer de EEUU*. Obtenido de Diccionario de Cáncer. Definición de tolerancia.: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/tolerancia-al-medicamento>
- Lamotte. (2014). Infection due to HIV/aids in the current world. *MEDISAN*, 18.
- Lima, V., Nosyk, B., Wood, E., Kozai, T., Zhang, W., Chan, K., & Montaner, J. (2012). Assessing the effectiveness of antiretroviral regimens in cohort studies involving HIV-positive injection drug users. *AIDS*, 26 (12): 1491–1500.
- Llibre, J., & Bonaventura, C. (2012). Once-Daily Single-Tablet Regimens: A Long and Winding Road to Excellence in Antiretroviral Treatment. *AIDS Reviews*, 168.
- Lozanoa, F., & Domingo, P. (2015). Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Elsevier*, 455.
- Martínez, E. (2017). Terapia antirretroviral en la vida real: evidenciando los retos para alcanzar el último 90 . *Infectio*, 139-140.
- Ministerio de Salud . (2016). *Plan estrategico nacional (PEN) en VIH y SIDA, 2016 -2021*. San José. Costa Rica

- Ministerio de Salud. (2018). *Medición del gasto de la respuesta nacional ante el VIH y SIDA*. San José, Costa Rica.
- Ministerio de salud. (2014). *Norma para la Atención Integral de personas con VIH/SIDA*. Recuperado el 24 de mayo de 2019, de <http://biblioteca.fdi.cr/wp-content/uploads/2018/02/114-Decreto-38374-S-2014-Oficializa-la-Norma-para-la-Atenci%C3%B3n-Integral-de-personas-con-VIH.pdf>
- Miranda, O., & Nápoles, M. (2009). Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana. *SciELO* , 3-4.
- Murrell, D. (2018). Explaining HIV and AIDS. *Medical News Today*, 12-15.
- Nachega, J., Parienti, J., Uthman, O., Gross, R., Dowdy, D., Sax, P., . . . TP., G. (2014). Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oxford Journals*, 1297.
- Nebot, M., López, M., Arizaa, C., Villalbía, C., & García-Altés, A. (2011). Evaluación de la efectividad en salud pública: fundamentos conceptuales y metodológicos. *Gac Sanit*, 3-8.
- Noda, A., Vidal, L., Pérez, J., & Cañete, R. (2013). Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH. *Revista Cubana de Medicina*, 118-127.
- Organizacion de las Naciones Unidad sobre VIH/SIDA.(ONUSIDA). (2015). *90-90-90: Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de sida*. Obtenido de: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90_90_90_es.pdf
- Organización de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. (ONUSIDA). (2018). *Hoja informativa- día mundial del SIDA 2018*. Obtenido de: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2019). *Costa Rica HIV profile 2017*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <http://cfs.hivci.org/country-factsheet.html>

- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2019). *Farmacorresistencia*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/es/>
- Organización Mundial de la Salud. (2013). Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH. 94-95.
- Pacífico, J., & Gutiérrez, C. (2015). Información sobre la medicación y adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes con VIH/SIDA de un hospital de Lima, Perú. *Perú Med Exp Salud Publica*, 66-72.
- Papadaski, M., McPhee, S., & Rabow, M. (2017). *Diagnostico clínico y tratamiento*. Mexico: McGraw-Hill.
- Perry, M. (2014). Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single-Tablet Regimen (Stribild®): A Review of Its Use in the Management of HIV-1 Infection in Adults. *Springer International*, 74:75–97.
- Phelps, R., Ferrer, K., Kim, J., & Schwarzwald. (2010). HIV Curriculum for the health professional: Diagnosis and Staging. *Baylor College of Medicine*, 15-44.
- Qureshi, S. (2019). Drug Interactions with Antiretroviral Therapy (ART). *Medscape* , 1-8.
- Rodríguez, M., Gross, C., & Casas, S. (2011). Efectividad del tratamiento antirretroviral en pacientes con virus de. *MEDISAN*, 15(4):433.
- Rothman, R., Marco, C., Yang, & S. (2018). *Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Tintinalli. Medicina de urgencias, 8e*. New York: McGraw-Hill.
- Ryan, K., & Ray, G. (2017). *Sherris. Microbiología Medica: Infección*. USA: McGraw Hill.
- Sellers, C., & Wohl, D. (2014). Antiretroviral Therapy: When to start. *Elsevier Inc.*, 403.
- Serrano, J. (2011). Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. *Elsevier*, 35.(1). 36-43.
- Sissons, B. (2018). Single-tablet regimens for HIV. *Medical News Today*, 3-4.
- Sociedad Iberoamericana de Información Científica. (2010). Evalúan la Repercusión de la Terapia Antirretroviral sobre la Expectativa de Vida de los Pacientes VIH Positivos.

- The Lancet*, 7. Obtenido de: https://www.siicsalud.com/pdf/at_hiv_trata_antirretroviral_d2210.pdf
- Solano, A., León, M., Messino, A., & Porras, O. (2012). Recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica. *Scielo*, 265-267.
- Stephan, C., Hill, A., Sawyer, W., Van Delft, Y., & Moecklinghoff, C. (2013). Impact of baseline HIV-1 RNA levels on initial highly active antiretroviral therapy outcome: a meta-analysis of 12,370 patients in 21 clinical trials. *HIV Medicine*, 14 (5), 284-292.
- Tang, M., & Shafer, R. (2012). HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. . *Drugs*, 72 (9), 1 –25.
- Uclés, V., & Espinoza, R. (2016). TEMA 7-2016: Rehabilitación en VIH/SIDA. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 111.
- United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). (Agosto de 2019). *UNAIDS DATA 2018*. Obtenido de UNAIDS: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaid-data-2018_en.pdf
- Van Epps, P., & Kalayjian, R. (2017). Human Immunodeficiency Virus and Aging in the Era of Effective Antiretroviral therapy. *Elsevier Inc.*, 791.
- Vázquez, R. (2011). *VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)*. Obtenido de Departamento de Microbiología y Parasitología. Universidad Autónoma de México.: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/sida-vih.html>
- Velvanathan, T., Islahudin, F., Sim, B., & Taha, N. (2016). Simplification of HAART therapy on ambulatory HIV patients in Malaysia:a randomized controlled trial. *Pharm Pract (Granada)*, 14(4): 830.
- Wishart, D., Knox, C., AC, G., Cheng, D., Shrivastava, S., Tzur, D., . . . P, S. (2019). *Drugs*. Obtenido de DrugBank 5.1.4: <https://www.drugbank.ca/drugs>
- World Health Organization. (2016). *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health*

approach, 2nd ed. . Obtenido de: World Health Organization.:
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>