

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DE DOS ESQUEMAS DE
ANTIRRETROVIRALES ATRIPLA Y GENVOYA,
UTILIZADOS COMO TRATAMIENTO PARA EL VIRUS
DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)**

AUTOR

JOSUÉ ALONSO SERRACÍN RUIZ

TUTOR

DR. HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ

SAN JOSE, COSTA RICA, DICIEMBRE, 2020

Tabla de Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	13
Planteamiento del Problema.....	13
OBJETIVOS.....	16
Objetivo General	16
Objetivo Específicos.....	16
JUSTIFICACIÓN.....	17
ANTECEDENTES	20
Antecedentes Históricos.....	20
Antecedentes Internacionales.....	21
Antecedentes Nacionales.....	27
PROYECCIONES.....	32
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	33
Enfermedades Infecciosas.....	33
Historia de Enfermedades Infecciosas	34
Infección Viral.....	35
Virus de la Inmunodeficiencia Humana y Sida.....	36
Descubrimiento del VIH/Sida	38
Epidemiología	40
Fisiopatología	51
Ciclo de Vida del VIH.....	54
Carga Viral	56
Diagnóstico de la Enfermedad y Efectos de la Enfermedad.....	58
Efectos de la Enfermedad.....	61

Prevencción.....	64
Antirretrovirales	66
Historia de los Antirretrovirales.....	67
Clasificación de Antirretrovirales	68
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN).....	69
Inhibidores de la Integrasa	70
Esquemas Simplificados.....	71
Atripla.....	73
Indicaciones y Dosificación	74
Farmacocinética.....	74
Mecanismo de Acción.....	75
Posología y Forma de Administración	76
Contraindicaciones	78
Interacciones.....	79
Reacciones adversas.....	80
Efectos Adversos.....	81
Beneficios del uso de Atripla	82
Genvoya.....	83
Indicaciones y Dosificación	83
Farmacocinética.....	84
Mecanismo de Acción.....	85
Posología y Forma de Administración	86
Contraindicaciones	87
Interacciones.....	87

Reacciones Adversas.....	88
Efectos Adversos.....	89
Beneficios del Uso de Genvoya	90
Guía de Recomendaciones Internacionales.....	90
Inicio de la Terapia Antirretroviral	91
Personas sin Tratamiento Previo.....	92
Tratamiento de Primera Línea.....	92
Tratamiento de Segunda y Tercera Línea.....	94
Infección Aguda y Reciente (Temprana) por VIH.....	95
Combinaciones de Dosis Fija y Regímenes de Una Vez al Día.....	95
Cambio de la Terapia Antirretroviral	96
Falla Viroológica.....	96
Abordaje a Nivel Nacional.....	97
Requisitos y Criterios de Inicio para la Terapia Antirretroviral.....	98
Inicio de la Terapia Antirretroviral	98
Monitoreo y Seguimiento.....	98
Pacientes Sintomáticos con Infección Crónica	99
Pacientes Asintomáticos con Infección Crónica.....	100
Cambio de Terapia en Personas con o sin Adecuada Supresión Viroológica.....	100
Terapia antirretroviral simplificada.....	101
Factores que Influyen en el Cambio de Terapia Antirretroviral.....	102
Falla Viroológica.....	102
<i>Características de los pacientes.....</i>	<i>103</i>
<i>Características del régimen ARV.....</i>	<i>103</i>
Resistencia a los Antirretrovirales.....	104

Adherencia al Tratamiento Antirretroviral.....	105
Medición del Gasto de la Respuesta Nacional ante el VIH y Sida	106
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	110
Enfoque de la Investigación	110
Diseño de la Investigación	110
Criterios de Inclusión	111
Criterios de Exclusión.....	111
Procedimiento de Recolección y Análisis de Datos.....	114
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	115
Categoría 1. Efectividad y seguridad de Atripla en el manejo farmacológico de los pacientes diagnosticados de VIH/Sida.....	115
Categoría 2. Evaluación de la eficacia y seguridad de terapia antirretroviral con Genvoya para tratamiento del VIH.....	130
Categoría 3. Comparación de terapia Atripla y Genvoya, con el fin de definir cuál de las dos terapias es la más conveniente para el paciente con VIH/Sida	139
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	144
REFERENCIAS	151

Tabla de Figuras

Figura 1. Estructura del VIH	36
Figura 2. Número global de muertes relacionadas con el SIDA, periodo 1990-2017 y el objetivo para el 2020	41
Figura 3. Número global de nuevas infecciones por VIH, periodo 1990-2017 y el objetivo para el 2020	42
Figura 4. Estimación de adultos y niños viviendo en el mundo con VIH para el periodo 1990-2017	43
Figura 5. Pacientes en tratamiento antirretroviral 2008-2010 en Costa Rica.....	44
Figura 6. Número estimado de nuevas infecciones por VIH en Costa Rica, periodo 2010-2017...	47
Figura 7. Incidencia de nuevos diagnósticos de VIH y Sida Por Provincia, Costa Rica 2002-2017, tasa /100 000 habitantes	48
Figura 8. Incidencia de nuevos diagnósticos por VIH y Sida según sexo.....	49
Figura 9. Número de muertes debidas al SIDA en Costa Rica, periodo 2010-2017.....	50
Figura 10. Fisiopatología e inmunopatología del VIH.	51
Figura 11. Ciclo de vida del VIH. Sus siete etapas	54
Figura 12. Evolución de la infección por el VIH, en relación con la carga viral	57
Figura 13. Ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y dianas terapéuticas. RT: transcriptasa inversa de cadena doble.	69
Figura 14. Mecanismo de acción de los inhibidores de transferencia de la Integrasa (INSTI).	71
Figura 15. Recomendaciones para la primera línea de antirretrovirales	117
Figura 16. Proporción de pacientes con una carga viral de 50 copias/ml, según los análisis ITT y OT.....	121
Figura 17. Curva de tiempo de concentración plasmática de TDF	127

Tablas

Tabla 1. Medicamentos antirretrovirales en un solo comprimido.....	72
Tabla 2. Contraindicaciones de Atripla.....	78
Tabla 3. Reacciones adversas Genvoya	89
Tabla 4. Tratamiento de primera línea para adultos, adolescentes, niños, mujeres embarazadas y en lactancia.....	93
Tabla 5. Tratamiento de primera, segunda y tercera línea para adultos, adolescentes, niños, mujeres embarazadas y en lactancia.....	94
Tabla 6. Unidades de análisis de la investigación.....	111
Tabla 7. Resultados virológicos combinados de los ensayos GSUS -292-0104 y GS-US-292-0111 en las semanas 48 y 96.....	131
Tabla 8. Uso de INSTI en poblaciones específicas.....	137
Tabla 9. Parámetros analíticos previo y posterior a TAF.....	138
Tabla 10. Tipos de fracasos asociados al tratamiento antirretroviral	139
Tabla 11. Causas de mala adherencia y estrategias posibles de intervención.....	139
Tabla 12. Riesgos y beneficios de Atripla versus Genvoya.....	143

Agradecimientos

Primero que todo, quiero darle las gracias a Dios por la salud, por todo con lo que me ha bendecido y con todo lo que me ha permitido avanzar.

Gracias a mi familia, por su apoyo incondicional para lograr terminar mi carrera y la tesis, dándome fuerza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad.

Gracias a la vida, por haberme una madre cuatro por cuatro, todo terreno, Luisa Irene Ruiz Zúñiga, quien es mi principal promotor, que se ha sacrificado y apoyado para poder cumplir mis sueños; por confiar y creer en mis cualidades; por los consejos, valores y principios que me ha inculcado a través de todos estos años de mi vida.

A mis hermanos y mis más cercanos amigos y amigas, por estar siempre presentes, acompañándome y brindándome el apoyo moral a lo largo de esta etapa de mi vida, y a todas las personas que me han ayudado de una u otra manera, por creer en mí aun cuando ni yo creía en mí mismo, en especial a aquellos que me abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

A mis bebés, Joicy Gómez, por ser mi incondicional de años, y Fernanda Arroyo, quien se nos unió por ser puro amor y logística, porque con ellas no se ganaba, pero cómo se gozaba, por ser mis incondicionales en todo, y con las que compartí los últimos y mejores momentos de la universidad: ¡viviendo la vida al límite!

Sin duda alguna, a alguien que tiene el cielo ganado, por ser una de las personas más lindas que fue la primera amiga que me dejó la universidad, quien me permitió mi amistad desde el inicio de la carrera y gracias a Dios hasta el final, Fernanda Mejía, por soportarme siempre, y más en el taller y tesis. Mil gracias, y acá siempre estaré para ti.

A mis amigas Alejandra Chaves, Ana Laura Vargas, Noely Quesada y compañeros, por su valiosa presencia en mi vida. Gracias a 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!

Les agradezco también a mis docentes de la Universidad Internacional de la Américas, que realmente tienen vocación por enseñar, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de la preparación de mi futura profesión.

De manera especial, a quien admiro mucho por su vocación, dedicación y conocimiento, el Dr. Honorio Pérez Martínez; gracias por ser mi tutor de mi proyecto de investigación, quien me ha guiado con su paciencia, y su rectitud como docente.

¡Que Dios los bendiga a todos!

Dedicatoria

Este trabajo se lo dedico a mi mamá, hermanos y sobrinos, por haber sido mi apoyo y fuente de inspiración a lo largo de toda mi carrera universitaria y a lo largo de toda mi vida, y a todas las personas especiales que me acompañaron en esta etapa tan bonita y maravillosa, quienes aportaron a mi formación, tanto de modo personal como profesional.

También, les dedico esta investigación a todas aquellas personas que viven con VIH, que algún momento se han sentido mal por su diagnóstico o han sido víctimas de discriminación. La palabra Sida se debe erradicar, por todo el prejuicio con el que se relaciona.

Por último, esta dedicatoria es para quienes han perdido la batalla a causa de esta enfermedad, y a sus familiares.

Resumen

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) continúa siendo una epidemia a nivel mundial. Sin embargo, es una enfermedad crónica que fundamentalmente afecta el sistema inmunológico, y puede desencadenar otras complicaciones asociadas, incluso hasta la muerte si no es tratada. Esta es una patología sumamente problemática, por los prejuicios con los que es asociada, pero es una patología muy controlable, siempre y cuando los pacientes se comprometan con el tratamiento, y por ninguna razón es una enfermedad incapacitante, pues las personas pueden vivir su vida con normalidad siempre y cuando sea con responsabilidad.

Su tratamiento consta, por lo general, de un solo comprimido al día; por esta razón es una enfermedad controlable, en comparación con otras enfermedades crónicas, tales como: hipertensión arterial y diabetes mellitus, que requieren de varios medicamentos al día, y son desencadenantes de complicaciones que pueden provocar hasta la muerte (por ejemplo: accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal o hepática). Por este último motivo es que se realiza una revisión bibliográfica tomando en cuenta artículos de los últimos diez años, con el fin de conocer más sobre las terapias alternativa de antirretrovirales que existen. En este caso, se realiza un análisis comparativo de eficacia y seguridad entre Atripla y Genvoya.

El objetivo es brindar información actualizada sobre la mejor opción terapéutica TAR (Terapia Antirretroviral), en pacientes con VIH, con el fin de proporcionar una alternativa para su mejora de calidad de vida. Según los resultados obtenidos, se concluye que ambos medicamentos son eficaces y seguros. Sin embargo, la mejor opción terapéutica en pacientes VIH+ es el Genvoya, ya que cuenta con la mayor evidencia científica reciente que lo respalda, y ser más flexible con la mayoría de las rutinas diarias de los pacientes. Por otra parte, Atripla también presenta buena respuesta virológica, pero está más asociada con complicaciones e interacciones que afectan la calidad de vida de las personas.

Abstract

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) continues to be a worldwide epidemic. However, it is a chronic disease that mainly affects the immune system, and can trigger other associated complications, even death if it is not treated. This is an extremely problematic pathology, due to the prejudices with which it is associated, but it is a very controllable pathology, as long as patients commit to treatment, and for no reason is it a disabling disease, as people can live their lives with normality as long as it is with responsibility.

Its treatment consists, in general, of a single tablet a day; For this reason it is a controllable disease, compared to other chronic diseases, such as: high blood pressure and diabetes mellitus, which require several medications a day, and are triggers of complications that can lead to death (for example: cerebrovascular accidents and kidney or liver failure). For this last reason, a bibliographic review is carried out considering articles from the last ten years, in order to learn more about the alternative antiretroviral therapies that exist. In this case, a comparative efficacy and safety analysis is performed between Atripla and Genvoya.

The objective is to provide updated information on the best therapeutic option ART (Antiretroviral Therapy), in patients with HIV, to provide an alternative to improve their quality of life. Based on the results obtained, it is concluded that both drugs are effective and safe. However, the best therapeutic option in HIV + patients is Genvoya, since it has the most recent scientific evidence to support it, and it is more flexible with most of the daily routines of the patients. On the other hand, Atripla also presents a good biological response, but it is more associated with complications and interactions that affect the quality of life of people.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

Según Hoffmann & Gallant (2014), en el artículo de “Rationale and evidence for human immunodeficiency virus treatment as prevention at the individual and population levels”, la cura para la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) aún no existe, pero hay avances importantes en la Terapia Antirretroviral Combinada (TARC); por eso, en los últimos años se considera como una enfermedad crónica. A pesar de los resultados positivos de las nuevas drogas, los pacientes no se han podido sanar, y pueden desarrollar complicaciones asociadas al VIH. El acceso universal al tratamiento antirretroviral está restringido por obstáculos financieros, y esto puede aumentar el riesgo de que más personas se enfermen y aumente la mortalidad.

Se estima que 35 millones de personas vivían con el VIH en el mundo para el 2013, y se notó un aumento de 5 millones en los últimos diez años. Aunque la prevalencia mundial del VIH es del 0,8%, en algunos países esta es mucho mayor. La región africana es la más afectada, con dos tercios de las nuevas infecciones, según los datos de la Organización Mundial de la Salud (2019), que se refiere al virus de inmunodeficiencia humana de la siguiente manera:

El VIH, que continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública mundial, se ha cobrado ya más de 32 millones de vidas. Sin embargo, habida cuenta del acceso creciente a la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y la atención eficaces del VIH, incluidas las infecciones oportunistas, la infección por el VIH se ha convertido en un problema de salud crónico llevadero que permite a las personas que viven con el virus llevar una vida larga y saludable. (párr. 1).

Durante los últimos diez años, algunos países han logrado disminuciones del 50% o más en las nuevas infecciones por VIH en adultos; la mayoría de naciones no han logrado avances importantes, y otras han experimentado aumentos alarmantes. De los 25 países unidos para prevención, solo tres mostraron, entre el 2010 y el 2016, una disminución superior al 30% en cuanto a las nuevas infecciones; 14 países presentaron una disminución constante de menos del

30%, y 8 experimentaron un aumento en la cantidad de nuevas infecciones. (Organización Mundial de la Salud, 2020).

Minaya (2019) menciona que la resistencia a fármacos contra el virus de inmunodeficiencia humana es una consecuencia inevitable, donde los indicadores de alerta temprana, para monitorear los factores asociados al aumento de este riesgo, son fundamentales en países en vías de desarrollo. Esta investigación se centró en el desempeño del programa de tratamiento antirretroviral de un hospital nacional, mediante la estimación de cuatro indicadores de alerta temprana para fármaco resistencia del VIH, en la población de personas con diagnóstico de VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral en el 2017 por primera vez.

También, se analizaron los factores asociados con el éxito o fracaso; se estimaron cuatro indicadores de alerta temprana para farmacoresistencia del VIH, propuestos por la OMS en el 2016. Para explorar la asociación entre variables, se calculó el riesgo relativo de las variables exploradas; se analizaron 478 registros de pacientes, con una mediana de edad de 30 años. El 83.2% fue de varones. Al inicio del tratamiento antirretroviral, la mediana del recuento de linfocitos T CD4 fue de 294 cel/ml, y del valor de carga viral, 135, 000 copias/mililitro. La estimación de dos de los cuatro “indicadores de alerta temprana” en este hospital tuvo un resultado deficiente. Las personas que tuvieron pérdida del seguimiento en el periodo de estudio presentaron dos veces más riesgo de fracasar. (Minaya, 2019).

Pérez (2019) manifiesta que, desde que se utilizan los Fármacos Antirretrovirales (FAR), combinaciones potentes, el TAR ha conseguido importantes beneficios en cuanto a la reducción de contagios de la infección por el VIH, y el uso de los FAR se ha vuelto sumamente complejo, debido a que hay diferentes familias de fármacos con características en torno a eficacia, toxicidad, resistencias e interacciones, y su uso en situaciones clínicas especiales, como la prevención de la transmisión; por eso hay complejidad, por la rapidez con que aumenta el conocimiento y constante estudio, por lo que sí se tienen que realizar guías y recomendaciones sobre este grupo farmacológico, para su actualización constante.

Según Bernal (2016), en la actualidad hay disponibles seis familias o clases que pueden ser agrupadas de acuerdo con su mecanismo de acción: 1) inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (INTR) (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, zidovudina y tenofovir), 2) inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTR) (efavirenz, nevirapina, etravirina y rilpivirina), 3) inhibidores de la proteasa (IP) (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir), 4) inhibidores de la entrada (enfuvirtide o T-20), 5) antagonista de correceptores CCR5 (maraviroc) y 6) inhibidores de la integrasa (INSTI) (raltegravir, elvitegravir, dolutegravir).

Todos ellos se encuentran indicados en el tratamiento de la infección por el VIH, en combinación con otros ARV. Los mismos han demostrado ser efectivos contra el VIH-2, menos los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, tales como enfuvirtide y maraviroc, que demostraron tener eficiencia con el virus de la hepatitis B (lamivudina, emtricitabina y tenofovir). En la actualidad, se han empleado combinaciones de tres fármacos activos, de acuerdo con las características individuales de cada paciente, del escenario clínico; pacientes con tratamiento antirretroviral previo, rescate, simplificación y de la posibilidad de resistencia a algunos fármacos. (Bernal, 2016).

De acuerdo con Gualtero, Valderrama, Quiroga, Garzon, Lowenstein, Tamara & León (2019), en su trabajo “Los inhibidores de transferencia de la cadena de Integrasa: bases para su uso en la práctica clínica”, los inhibidores de transferencia de la cadena de integrasa (INSTI), para el tratamiento de la infección por VIH, empezaron a ser utilizados en el 2007. Estos medicamentos tienen un mecanismo de acción que bloquea el proceso de integración del ADN proviral al ADN del hospedero; existen INSTI de primera y segunda generación, dando una amplia disponibilidad de información científica sobre su efectividad en diferentes escenarios clínicos, como en el conocimiento de su perfil de mutaciones de resistencia, para ofrecer información actualizada de cómo funcionan y qué impacto tienen en el tratamiento de la infección por VIH.

De esta manera se plantea la siguiente interrogante: ¿Cuál de estos dos esquemas antirretrovirales, Atripla y Genvoya, presentan mayor eficacia y seguridad para ser considerados como primera línea de tratamiento para el virus de inmunodeficiencia humana?

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar la efectividad y seguridad de dos terapias antirretrovirales simplificadas, Atripla y Genvoya, para apreciar su uso como tratamiento para VIH/Sida.

Objetivo Específicos

Determinar la efectividad y seguridad de la terapia antirretroviral con Atripla en el abordaje farmacológico en pacientes VIH positivos.

Evaluar la eficacia y seguridad de terapia antirretroviral con Genvoya para su administración en personas VIH positivas.

Comparar los esquemas antirretrovirales de terapia Atripla y Genvoya, con el fin de definir cuál de las dos terapias es la más conveniente para el paciente con VIH.

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de la infección por VIH se basa en combinaciones de tres fármacos, ya que retrasa el progreso de la enfermedad, mejorando la calidad de vida de las personas, al suprimir la replicación del virus de manera significativa y de manera prolongada, causando una restauración de la inmunidad. En la actualidad, existen muchos fármacos antirretrovirales disponibles, lo cual permite realizar múltiples combinaciones; por eso, a la hora de escoger un tratamiento, como muchas de estas combinaciones tienen una eficacia similar, se deben valorar otros aspectos, como el número de comprimidos, la frecuencia de toma, la manifestación de reacciones adversas, la tolerancia y adherencia de los tratamientos previos, las interacciones farmacológicas potenciales y el costo económico. (Espinosa, Ávila, Lamadrid & Pilar, 2018).

Uno de los beneficios de estas variantes es impedir la reinfección y otras infecciones que vuelven vulnerable el sistema inmunológico, pueden resultar mucho más graves que en pacientes con otras enfermedades, y se busca evitar la propagación del VIH a otras personas. Por eso, se deben crear hábitos de vida saludable. Los antirretrovirales actuales son la base del correcto control virológico e inmunológico de los pacientes infectados por el VIH; hasta que se modificó la historia natural de la enfermedad, aumentó la supervivencia. La falta de adherencia al tratamiento (TARV) es uno de los principales factores del fracaso terapéutico y de resistencias virales, lo que representa una de las causas más frecuentes de presentación de complicaciones. (Espinosa *et al.*, 2018).

El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (2015) dice que el uso de terapias antirretrovirales seguras y efectivas, en paciente portadores de VIH, podría contribuir a cumplir un ambicioso objetivo propuesto por las Naciones Unidas, en su programa 90-90-90, en el que busca poner fin a la epidemia en el 2030, y para el 2020 el 90% de las personas que vivan con el VIH conozcan su estado serológico. Además, que el 90% de las personas diagnosticadas con el VIH estén en una terapia antirretroviral monitoreada continua, y que el 90% de las personas que están en terapia antirretroviral tengan una adecuada supresión de carga viral.

Tavera (2010) manifiesta, en un estudio sobre la calidad de vida relacionada con la salud en personas que viven con VIH, que se considera a dicha enfermedad como crónica, aumentando los años de vida en personas que la sufren. En ese sentido, la revisión de las condiciones de vida en esta población permitiría entender el efecto de los tratamientos, y los factores psicosociales que afectan el bienestar y la identificación de los aspectos de mejoramiento de la calidad de vida. Hoy en día, existen dos tipos de estudio en relación con las condiciones de vida en personas viviendo con VIH. Un grupo de ellos se dirige al estudio de la morbilidad y la mortalidad en personas viviendo con VIH con medidas de calidad de vida, y adherencia al tratamiento, en la actualidad.

Existen estudios que miden los aspectos orientados al bienestar subjetivo, la satisfacción con la vida y la calidad de vida relacionada con la salud, que permiten un entendimiento más integral de la vivencia del paciente con la enfermedad, encontrándose asociaciones fuertes y consistentes con los niveles de adherencia al tratamiento, o morbilidad. La calidad de vida relacionada con la salud mide aspectos subjetivos. En buena parte de ella, sobre todo en relación con el dominio social, podría evaluarse también el impacto de los aún persistentes discriminación y estigma, generados por una enfermedad como el VIH en la vida del individuo. (Tavera, 2010).

Según Castro, González & Pérez (2015), en años recientes se han logrado avances prometedores en las iniciativas globales para combatir la epidemia de Sida, que incluyen un mejor acceso a la prevención efectiva y a los programas de tratamiento. El desarrollo de la terapia antirretroviral (TAR) modificó sustancialmente los índices de mortalidad por Sida. En Cuba, los medicamentos antirretrovirales son producidos en el país y se ofertan gratuitamente a los pacientes con VIH/Sida, y la cobertura con TAR ha sido completa desde el 2003. Se ha establecido que una adhesión exitosa requiere la participación del paciente en la toma de decisiones, que incluye la selección del régimen terapéutico ideal.

En los pacientes pediátricos se han reportado diversos resultados sobre la adhesión. Los porcentajes estimados de adhesión a la TAR, en estudios que parten de los reportes suministrados

por cuidadores, muestran grandes variaciones, desde un 26% hasta el 100% de adhesión al tratamiento prescrito. La adhesión a la TAR, de los niños cubanos con VIH/Sida, confirmó un alto nivel de adhesión y la importancia del cuidador y de la familia para el éxito del tratamiento. (Castro, González & Pérez, 2015).

Los avances en la patogenia de la infección VIH, durante los últimos años, han permitido ampliar las opciones terapéuticas contra este virus, y se planean diferentes estrategias de abordaje en distintas situaciones, especialmente en pacientes con buen control inmunobiológico. Se ha planteado la posibilidad de simplificar el TAR a regímenes con menor número de fármacos, que permitirían disminuir la toxicidad del tratamiento y mejorar la adherencia al mismo, preservar familias de fármacos para uso posterior y disminuir el costo de los tratamientos. Los datos de eficacia y seguridad, de ensayos clínicos de simplificación, en diferentes situaciones, han sido óptimos, más en pacientes en los que se simplifica el TAR una vez que se ha alcanzado la supresión del virus. (Pérez, 2017).

ANTECEDENTES

Antecedentes Históricos

En cuanto los primeros casos conocidos como Sida fueron detectados en Nueva York y Los Ángeles en 1981, se observó en pacientes jóvenes que inicialmente eran sanos, quienes llegaron a desarrollar varias infecciones oportunistas. Varios grupos de investigadores en los Estados Unidos de América (EUA) y en Europa se dieron a la tarea de dar con el agente infeccioso. En el Instituto Nacional del Cáncer, en Bethesda (Maryland, EUA), el Dr. Robert C. Gallo y su grupo investigaban el potencial oncogénico de los retrovirus, en particular su asociación con el desarrollo de leucemias. En 1976 habían identificado el Factor de Crecimiento de Células T. Luego Luc Montagnier y su grupo, en el Instituto Pasteur, en París, aislaron por primera vez el virus que sería agente causal del Sida. En 1984 se identificó la molécula CD4 como el receptor para el VIH, lo cual explicaba la vía de entrada a la célula, que sería de primordial importancia para entender el ciclo biológico del virus. (Carrillo & Jiménez, 2004).

La primera droga antirretroviral, que tenía la capacidad de bloquear la enzima transcriptasa reversa, también fue descubierta en 1987. Esta droga se dio a conocer como AZT (azidotimidina); fue el primer paso, y fundamental, para el desarrollo de una terapéutica específica antiviral. En 1995 aparecieron los inhibidores de proteasa como un nuevo grupo de fármacos, y se desarrolló el esquema de terapia antirretroviral altamente activa (HAART). Los medicamentos, especialmente la terapia antirretroviral, han cambiado importantemente la expectativa de vida de los pacientes infectados, y han cambiado el concepto de enfermedad considerada mortal que representaba el Sida, por un concepto de enfermedad crónica. (Carrillo & Jiménez, 2004).

En el Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta, se informó el caso de cinco jóvenes homosexuales, que fueron previamente estudiados en varios hospitales diferentes de Los Ángeles, donde presentaban neumonía por *Pneumocystis carinii*. El sistema inmunológico de los jóvenes se encontraba muy debilitado o casi desaparecido, sin ninguna razón que lo justificara. Lo que se determinó fue una ausencia vital de la población de linfocitos T (linfocitos T_{CD4}). No fue hasta el 24 de septiembre de 1982, durante una reunión de la *Food and Drug*

Administration (FDA), que se propuso nombrar una nueva enfermedad: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Sida). (Miranda & Nápoles, 2009).

A finales de 1970 empezaron a conocerse casos de una rara enfermedad, que presentaban síntomas en común: infección por *Cándida albicans* en la boca, esófago, con erupciones cutáneas en distintas partes del cuerpo, que se asociaron a una forma agresiva de sarcoma de Kaposi, neumonía por *Pneumocystis carinii* y en algunos casos hasta daños neurológicos, y una supresión del sistema inmunitario inexplicable. Estos casos aparecieron en lugares como Portugal, Haití, Francia y Estados Unidos de América. Fue hasta el 5 de junio de 1981 la primera vez que se habló oficialmente de la enfermedad, cuando Gottlieb, Siegal & Masur, de la Facultad de Medicina de la Universidad de California, lo publicaron en el reporte semanal de morbilidad y mortalidad. (Miranda & Nápoles, 2009).

Antecedentes Internacionales

Un artículo realizado en Madrid, España, por Rubio, Rodríguez, Llenas, Fiorante & Matarranz (2010), nombrado “Tratamiento de la infección por el VIH. Fármacos antirretrovirales”. tenía el objetivo de determinar la seguridad del uso de fármacos antirretrovirales combinados. En los últimos años se ha producido un importante avance en el campo de la terapia antirretroviral, lo que ha hecho mejorar de forma importante el pronóstico de los pacientes con infección por el VIH. Este estudio clínico se dio a partir de los pacientes con VIH y otras patologías crónicas, tales como diabetes, dándoles un seguimiento puntual. Se llegó a la conclusión de que la adherencia al TARV desempeña un papel importante; por eso se deben implementar medidas en los hospitales, que intenten mejorar la adherencia de los pacientes al TARV. Los linfocitos CD4 y la CVP son los parámetros imprescindibles para la toma de decisiones.

Bangsberg, Ragland, Monk & Deeks (2010), en un estudio observacional prospectivo llamado “A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple table tregimens in HIV+ homeless and marginally housed people”, tenían como objetivo evaluar la adherencia y la respuesta virológica entre un grupo de personas sin hogar y con

alojamiento marginal. La metodología de este estudio era observacional, y ellos utilizaron el régimen de comprimidos únicos efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (EFV/FTC/TDF). Se obtuvo, como resultado, mayor adherencia y una supresión viral mayor de 69.2% versus 46.5% en el régimen de una sola tableta, en comparación con el tratamiento de varios comprimidos una vez al día.

Según Lozano & Domingo (2011), en su artículo llamado “Enfermedades infecciosas y microbiología clínica”, su objetivo era mejorar la calidad de vida de los pacientes que toman tratamiento antirretroviral de la infección, y la importancia de detener la transmisión. Este artículo se realizó mediante revisiones bibliográficas de fuentes confiables y actualizadas; en sus resultados mencionan que el tratamiento antirretroviral no ha podido erradicar la infección por el VIH, pero sí logra mantener suprimida la replicación viral y aumentar los linfocitos CD4, evitando que el virus llegue a Sida y evitando otras complicaciones asociadas, mejorando la calidad de vida y previendo la transmisión sexual del VIH, concluyendo este artículo que entiende el control virológico depende de múltiples factores, como la mala adherencia, para evitar mutaciones del virus y causando resistencia al tratamiento; también, se debe realizar siempre una prueba genotípica de resistencia antes de iniciar el TAR.

Un estudio de Johnson (2014), llamado “Beginning antiretroviral therapy for patients with HIV”, tenía como objetivo analizar las diferentes terapias antirretrovirales iniciales (TAR) disponibles, que contaran con una toxicidad reducida en comparación con terapias más antiguas. Se realizó con base en información veraz de otros estudios, donde se resaltaba el gran cambio que ha tenido la terapia antirretroviral desde sus inicios, con desafiantes regímenes de 10 a 20 píldoras de finales de los años noventa. Personas con VIH ahora puede comenzar un régimen ARV de no más de tres píldoras por día; muchos pacientes preferirán uno de los tres comprimidos diarios; se debe monitorear de una manera adecuadamente a los pacientes infectados de VIH, quienes pueden esperar una supervivencia cercana a la de la población general, más si el tratamiento se inicia antes de la inmunosupresión severa.

Con base en los resultados, se reduce la incidencia de complicaciones relacionadas con el VIH y no relacionadas con este virus, incluyendo infecciones oportunistas; tales como: tumores

malignos, nefropatía, complicaciones neurológicas, enfermedad cardiovascular y enfermedad hepática en personas con antecedentes de hepatitis. La terapia antirretroviral eficaz casi elimina el riesgo de transmisión del VIH, desempeñando un papel importante en prevención del VIH. Estos beneficios se obtienen, gracias a los esfuerzos de colaboración de paciente y equipo médico, para seleccionar, iniciar y luego mantener el tratamiento en el óptimo régimen de ART para ese individuo, logrando y manteniendo la supresión virológica. (Johnson, 2014).

Como conclusiones, dado el gran número de regímenes recomendados ahora disponibles, "los regímenes nativos deben seleccionarse con poca frecuencia". Ahora que son mucho menos tóxicos, hay opciones efectivas disponibles; varios ARV, que anteriormente se usaban comúnmente, ya no se recomiendan como parte de un régimen de TAR inicial. Los beneficios deben ser seguros, tolerables, eficaces y de un costo aceptable, antes de ser adoptados como parte de los regímenes recomendados. También, se determinó que usar versiones genéricas separadas de TDF/FTC/EFV sería una estrategia rentable. (Johnson, 2014).

Hernández, García, Gonzalo & Cabanes (2016), en la investigación denominada "Evaluación positiva de medicamentos: septiembre, octubre y noviembre 2015", tenían como objetivo analizar qué tal se comportaban ciertos medicamentos en el periodo de setiembre, octubre y noviembre del 2015; el método de este estudio se basó en opiniones técnicas positivas previas de expertos en medicamentos. En este estudio se encontraba el elvitegravir, cuyo nombre comercial es Genvoya, un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa del VIH-1.

La inhibición de la integrasa impide la integración del ADN del VIH-1 en el ADN, bloqueando la formación de provirus del VIH-1 y la evolución de la infección a Sida. En cuanto a los resultados, después de dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego, fase III, demostraron que la combinación de tenofovir alafenamida, coformulado con elvitegravir, cobicistat y emtricitabina, no es inferior que tenofovir disoproxil fumarato con la misma combinación, y que podría tener beneficios en cuanto a seguridad renal y ósea. (Hernández, García, Gonzalo & Cabanes, 2016).

Según Hernández, García, Gonzalo & Cabanes (2016) La variable principal de los estudios fue la proporción de pacientes con menos de 50 copias por ml en plasma de VIH, y en las variables secundarias de seguridad estudiadas se encuentra el incremento de creatinina en suero y la disminución de la masa ósea. Esta investigación concluyó en que el efecto secundario más pronunciado fue el de las náuseas. Genvoya tuvo un impacto bajo sobre la seguridad renal y sobre la densidad mineral ósea, en comparación con el tenofovir disoproxil ya comercializado.

Angione, Cherian & Özdener (2018), en la publicación “A review of the efficacy and safety of Genvoya® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide) in the management of HIV-1 infection”, tenían como objetivo evaluar la eficacia y seguridad que poseía Genvoya para tratar pacientes con la infección de VIH. Esta investigación se realizó mediante una revisión bibliográfica y búsqueda en MEDLINE, una gran base de datos que contiene textos completos y literatura de PubMed en un periodo de los últimos cinco años hasta de abril de 2016. En cuanto a los resultados, se pudo evidenciar una supresión virológica, la cual fue similar entre los grupos que contenían EVG/TAF/FTC y TDF por debajo de (<50 copias / ml) en la semana 48.

Se evidenció que la densidad mineral ósea en la cadera y la columna tuvo una reducción significativa en los grupos que contienen tenofovir (TDF); en cuanto al glomérulo, la tasa de filtración aumentó en los pacientes del grupo de EVG/TAF/FTC. La eficacia y seguridad resultan de la fase II y III clínica, donde los ensayos en este artículo de revisión concluyen que Elvitegravir (EVG) tiene un perfil de seguridad ósea y renal mejorado, sin comprometer la eficacia del tratamiento del VIH-1. Elvitegravir tiene la capacidad de aumentar CrCl, que es la depuración de creatinina; también le ayuda, a calcular la tasa de filtrado glomerular y determinar las diferencias importantes en la proteinuria, determinar la proteinuria tubular en pacientes que cambiaron a EVG/TAF/FTC. (Angione, Cherian & Özdener, 2018).

Elvitegravir mostró una mejora notable en la proteinuria, albuminuria y función tubular. En los ensayos clínicos de fase III, discutidos en este artículo, están la alta estabilidad de TAF y la disminución a una menor toxicidad renal y densidad mineral ósea, en comparación con EVG/c/TDF/FTC y otros. También, hay un aumento del colesterol total, en los niveles de LDL, y en los niveles de HDL, y los eventos adversos más comunes fueron diarrea, náuseas y dolor de cabeza.

Como principal conclusión fue que el régimen de Genvoya demostró ser bien tolerado y eficaz en pacientes sin tratamiento previo, o en pacientes virológicamente suprimidos. Los datos parecen sugerir que también puede ser eficaz y seguro en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. (Angione, Cherian & Özdener, 2018).

Rodríguez, Camarena, Guillén, Martínez & Trinidad (2018), en su publicación llamada “HIV-025- eficacia de Genvoya (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) en la práctica clínica”, la cual tenía como objetivo conocer la eficacia en la práctica clínica con este tratamiento antirretroviral (Genvoya®) en pacientes con VIH. En esta se evaluaron las características, como la epidemiológicas, inmunológicas y virológicas de los pacientes con VIH tratados con Genvoya. También se evaluaron la tolerancia y adherencia al tratamiento antirretroviral, además de la función renal hepática y el perfil lipídico de los pacientes tras el tratamiento con tenofovir alafenamida.

En el método de este estudio de cohorte retrospectiva de todos los pacientes VIH que comenzaron tratamiento, con al menos tres meses de seguimiento, se utilizaron aquellos que ya habían iniciado algún tratamiento antirretroviral diferente y este se les había cambiado; se excluyeron pacientes que presentaban insuficiencia renal crónica grave antes del tratamiento. y pacientes que tenían menos de tres meses de tenerlo. Se analizaron características inmunológicas y virológicas de los pacientes, eficacia del tratamiento (% de pacientes con CV < 50 cop/mL), y tolerancia al mismo, así como cambios en parámetros renales en los pacientes que procedían de pautas de tenofovir dixoproxil fumarato (TDF). (Rodríguez, Camarena, Guillén, Martínez & Trinidad, 2018).

Rodríguez, Camarena, Guillén, Martínez & Trinidad (2018) dicen, en cuanto a los resultados, que fueron 86 pacientes en total (16 nuevos y 70 pretratados); con 42 años edad media (rango de 20-67), 69 varones y 17 mujeres. Todos estaban infectados por VIH: relaciones homosexuales 40%, heterosexuales 34%, desconocido 9%, transmisión vertical 2% y transfusión de hemoderivados 1%. Los pacientes pretratados procedían mayoritariamente de pautas con TDF. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 9,4 años, con un rango de 0-37. Las

causas de cambio de tratamiento fueron: prevenir toxicidad renal y ósea 66%, efectos adversos 13%, simplificación 5%, fallo virológico 2,5%.

De los efectos adversos, que se notaron al cambiar de otro antirretroviral a Genvoya: 4 pacientes hiperlipidemia, 3 toxicidad gastrointestinal (dolor abdominal, diarrea, náuseas), 2 hipertransaminasemia, 1 depresión y 1 priapismo. En cuanto a la eficacia inmunológica, los CD4 previos al inicio del tratamiento fueron 656, y al final del seguimiento 677. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes con Genvoya fue de 5,4 meses, con un rango de 13. Eficacia virológica: en pretratados el porcentaje de CV < 50, cuando se produjo el cambio, fue del 79,8, y después del seguimiento fue del 89,2. Los pacientes nuevos presentaban una carga viral basal de 45 066 copias de media (208 000) y el porcentaje de CV < 50 al final del seguimiento fue de 89,2. (Rodríguez, Camarena, Guillén, Martínez & Trinidad, 2018).

Según Rodríguez, Camarena, Guillén, Martínez & Trinidad (2018), los pacientes que procedían de pautas con TDF tenían filtrado glomerular de 101,5, y tras el seguimiento con TAF mejoró a 105,2. También se observó discreta mejoría en los valores de Cr (0,94 vs 0,92), sin significación estadística. En cuanto a las conclusiones del estudio, el tratamiento con Genvoya es en la práctica clínica es eficaz y bien tolerado, y se observó una discreta mejoría en los parámetros renales, así como una mejoría en los parámetros de la función hepática con el cambio de TDF a TAF. Por eso, se confirmó que los pacientes con VIH tratados con Genvoya® constituyen un esquema de tratamiento eficaz y bien tolerado, tanto para pacientes pretratados como para nuevos pacientes que inician el tratamiento antirretroviral.

Enríquez (2020), en un estudio nombrado “Impacto del Programa TARGA en la disminución de casos de Sida en el sistema de salud peruano 1983-2018”, su objetivo era evaluar el impacto del programa de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en la disminución de casos estadio Sida en Perú en el período anotado. La metodología de la investigación fue cualitativa, con base en los datos recolectados del sistema de salud nacional, donde estaban las estadísticas desde 1983 hasta el 2018. Este país trabajó en el control de la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana, con estrategias de prevención e intervenciones biomédicas.

Enríquez (2020) manifiesta que, en la actualidad, la atención se ha centrado en la expansión de la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA); se suprime la replicación del VIH de forma sostenida, lo que conduce a una carga viral indetectable, con disminución de la morbilidad y la mortalidad. Aproximadamente el 4% de las personas que viven con VIH/Sida en América Latina se encuentran en Perú; con el análisis de los datos se evidenció que la prevalencia del VIH fue del 0,3% en adultos, en el 2018. Sin embargo, es mayor entre los hombres que tienen sexo con hombres (15,2%), las personas trans o transgénero (13,8%) y las trabajadoras sexuales (1,3%).

Se concluyó, con los resultados de este programa, que demostraron un aumento importante en los casos de Sida durante el período de 1983 al 2004, pero también se observó una reducción significativa después de la implementación del Programa TARGA, que se convirtió en un programa efectivo, el cual permite el acceso universal a la terapia con antirretrovirales y otros servicios, como pruebas de monitoreo constante, consejería psicológica y fomento de la importancia de la adherencia al tratamiento en las personas que viven con VIH-Sida. (Enríquez, 2020).

Antecedentes Nacionales

León (2010), en su trabajo final de graduación, para optar por el grado de especialista, titulado “El impacto del efavirenz en la sintomatología depresiva de pacientes VIH positivos que fueron atendidos en la consulta externa del hospital México durante el periodo del 10 de enero 2010 al 31 de diciembre 2010”, tenía como objetivo determinar el impacto del uso de efavirenz en relación con los síntomas depresivos que presentan los pacientes al iniciar un esquema antirretroviral. Su investigación la realizó mediante la revisión de los expedientes de salud de los pacientes adscritos a la consulta externa del departamento de Inmunología del Hospital México, por lo que es una investigación de tipo cualitativa.

En cuanto a los resultados obtenidos, se notó que, de los pacientes que inician esquema antirretroviral con efavirenz en el periodo del estudio, la mayoría eran hombres, con edades entre los 20 y 49 años, solteros y con estudios universitarios completos. Por esta razón, se determinó que las infecciones de VIH no discriminan las clases sociales ni el grado académico. Al analizar

los dos grupos de pacientes, no hubo una diferencia significativa del uso del efavirenz. Por lo tanto, al no haber diferencias estadísticamente significativas, no existe una correlación entre la sintomatología depresiva y el inicio de un tratamiento antirretroviral con efavirenz. Concluye, este estudio, que es importante el informarles a los pacientes sobre los posibles efectos secundarios al iniciar un tratamiento antirretroviral. (León, 2010).

En una investigación nacional de Solano & Porras (2012), titulada “Recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica”, su objetivo fue presentar las recomendaciones a considerar al momento del abordaje, control y seguimiento de los pacientes con este virus de VIH, quienes comienzan la terapia antirretroviral (TARV). Crearon una guía para el tratamiento antirretroviral con base en información recolectada de los diferentes esquemas disponibles, lo cual la vuelve una guía actualizada, para el abordaje de pacientes con VIH en Costa Rica, donde se establecieron criterios fundamentales para garantizar un buen abordaje terapéutico y criterios a considerar con respecto a cambios en el esquema terapéutico, específicamente en el abordaje institucional en la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

Según Aguilar (2017), en su trabajo de graduación llamado “Investigar la adherencia al tratamiento antirretrovirales en pacientes VIH positivo, en el primer cuatrimestre del 2017”, el objetivo era analizar el impacto, a nivel social y económico, de la implementación del uso de fármacos antirretrovirales como método profiláctico. El tipo de investigación de este trabajo es mixto, y también exploratorio y descriptivo. La metodología de este trabajo se basa en una revisión bibliográfica, en la que se describen los fenómenos que determinan la adherencia al tratamiento antirretroviral de pacientes VIH positivos, y los factores que rigen la falta de adherencia a estos medicamentos.

En los resultados se determinó: Identificar los medicamentos que con mayor frecuencia consumen los pacientes VIH positivo, que generen una disminución de la adherencia al tratamiento antirretroviral. Determinar las principales reacciones adversas que pueden presentar los pacientes, lo que puede llevar a tener una disminución en la adherencia al tratamiento. Reseñar cuán frecuente es la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral en los pacientes, y qué factores influyen. La principal conclusión en este apartado es la prevalencia de reacciones

adversas de los antirretrovirales, lo que genera una disminución en la adherencia al tratamiento antirretroviral. (Aguilar, 2017).

Chavarría (2018), en su tesis titulada “Análisis de las implicaciones de los antirretrovirales en los trastornos neurodegenerativos en pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana”, tenía como objetivo el analizar las implicaciones neurotóxicas de los antirretrovirales con una alta penetración en el sistema nervioso central para el desarrollo del trastorno neurodegenerativo asociado al virus de inmunodeficiencia humana. El método de esta investigación se considera cualitativo de tipo revisión bibliográfica; se basó en la exploración, descripción y comprensión de trastornos neurodegenerativos en pacientes con VIH por antirretrovirales, mediante la recolección y el análisis de información relacionados con el tema de estudio.

En esta investigación se menciona la introducción de los primeros antirretrovirales, a partir de 1987, después de los primeros casos reportados de Sida en los Estados Unidos de América. 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 ese país para su uso clínico en la infección por VIH/Sida; este tratamiento consistía en dosis muy elevadas, que rápidamente causó problemas de toxicidad. (Chavarría, 2018).

Manifiesta que los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR) son una clase de fármacos que actúan como ITINN, puesto que se unen en un sitio distante del sitio activo, 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. Efavirenz (EFV) es un derivado sintético de purina, y similar a la zidovudina. La actividad antiviral depende de la conversión intracelular a la forma trifosforilada activa. (Chavarría, 2018).

Según Chavarría (2018), en los resultados se pudo observar que los síntomas de mayor toxicidad neural en un paciente fueron: desorientación, alteraciones del estado de ánimo, ralentización psicomotora, disminución de la atención, problemas de la memoria y la coordinación visoconstructiva, una disminución de los movimientos repetitivos o problemas de

equilibrio, y hasta dificultades para aprender nueva información. Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa tienen cuatro fármacos: etravirina, delavirdina, nevirapina y efavirenz. Los dos primeros no tienen efecto severo sobre la neurona; por el contrario, los dos últimos son tóxicos a nivel neuronal, al causar alteraciones del metabolismo de la glucosa y lesión mitocondrial.

El metabolito de Efavirenz es: 8-OH es el causante de la toxicidad, debido a sus efectos de lesión en la espina dendrítica en las líneas de células neuronales y la producción de derivados tóxicos de quinona-imina durante la degradación oxidativa, fármaco utilizado como tratamiento de primera línea, razón por la que debería considerarse la eliminación de este. También se recomienda tomar en cuenta los nuevos estudios sobre los antirretrovirales y tomar en consideración la sintomatología de los pacientes, ya que, según la mayoría de los protocolos, el efavirenz se encuentra como tratamiento de primera línea, y en pacientes que todavía no han presentado síntomas de deficiencia neuronal; por esta razón, no es recomendable el uso de este fármaco. (Chavarría, 2018).

Según Moreno (2019), en su trabajo final de graduación para optar por el grado de licenciatura en farmacia, llamado: “Análisis comparativo del efecto del cambio de terapia antirretroviral combinada (triple) con respecto a la terapia simplificada utilizada en el tratamiento por VIH/Sida, tiene como objetivo 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, donde se estudiaron los riesgos y beneficios que tenía el cambio de esquema en los pacientes con esta patología.

Esta investigación tenía un enfoque cualitativo, donde se realizó una revisión bibliográfica con la recolección de información actualizada, acerca de las terapias antirretrovirales en el esquema simplificado y en el esquema combinado triple. Se obtuvieron artículos, bases de datos y libros académicos de bases teóricas válidas y confiables, lo cual permitió discutir y analizar acerca del tema en estudio; de esta manera se pudieron exponer los resultados más primordiales. En los resultados obtenidos se dieron hallazgos importantes en revisión de la literatura, donde se identificaron los factores que influyen en el cambio en los

esquemas triples a simplificados, que son un régimen simplificado completo de una tableta al día. (Moreno, 2019).

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, donde 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. También, se identificó que el porcentaje de pacientes, que realizan cambios o modificaciones del tratamiento, es mayor cuando utilizan regímenes de tabletas múltiples o no simplificados. En cuanto a los factores que influyen en el cambio de terapia ARV, se evidenció que la falta de adherencia al tratamiento desempeña un papel fundamental en la supresión viral y las interacciones farmacológicas, en el costo-beneficio de la terapia. En cuanto a efectos adversos e interacciones, se ha informado que están presentes en todos los medicamentos ARV. (Moreno, 2019).

Moreno (2019) dice que la evidencia indica que los regímenes ARV más nuevos están asociados con menos efectos adversos graves e intolerables que los regímenes más antiguos. Concluye en 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. No hay duda de que se 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.

PROYECCIONES

Se desea determinar cuál de estas dos terapias en estudios (Atripla y Genvoya) tiene una mayor eficacia y seguridad entre sí, en el manejo de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Se pretende evidenciar los factores que influyen en el cambio de terapia antirretroviral y fomentar las bases teóricas, de la terapia antirretroviral, para que el personal que intervienen en el tratamiento de pacientes con VIH/Sida se puedan actualizar.

Se desea evidenciar los factores que mejoran la calidad de vida de los pacientes VIH positivos, al utilizar Genvoya versus Atripla.

Se desea establecer las ventajas y desventajas que presenta cada una de las dos terapias antirretrovirales en estudio (Atripla y Genvoya) en el manejo de la infección de VIH.

La presente información, obtenida en esta revisión bibliográfica, será utilizada para actualizar a todo el personal de Salud que intervenga en el tratamiento de pacientes con infección por VIH/Sida, de manera que la asistencia y tratamiento que se le brinden, a esta población, sean de los más efectivos y beneficiosos.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

Enfermedades Infecciosas

Según Lopategui (2013), en términos generales, el término enfermedad puede ser definido como una función anormal de alguna estructura o sistema dentro del cuerpo. Más específicamente, una enfermedad infectocontagiosa es una forma de esta que es infecciosa y posee el potencial de ser transmitida. Se refiere al hecho de que la enfermedad infectocontagiosa es causada por microorganismos o patógenos (organismos microscópicos de origen animal o vegetal) que pueden autorreproducirse dentro del cuerpo y multiplicarse hasta un número considerable si no son destruidos.

Palomo, Balbín, Blanco & Benito (2010) definen la infección como la presencia y multiplicación del microorganismo en los tejidos del huésped, cuando ocurre una invasión de algún tejido, fluidos o hasta cavidades del organismo son estériles de microorganismos patógenos o potencialmente patógenos. Un proceso infeccioso representa la interacción de un microorganismo o macroorganismo. La interacción puede ser muy variable, dependiendo de factores como las características del microorganismo, la cantidad del inóculo y factores dependientes del huésped, como la respuesta inmunitaria. El equilibrio es establecido entre los factores de patogenicidad o virulencia del microorganismo, y los factores del huésped representados por su respuesta inmune.

La aparición de nuevas enfermedades infecciosas es inevitable; han sido reconocidas durante millones de años, mucho antes del descubrimiento de agentes causales. Hoy, sin embargo, a pesar de los avances extraordinarios en el desarrollo de medidas, la facilidad de viajar por el mundo ha agregado capas de complejidad para contener estas enfermedades infecciosas, que afectan no solo la salud, sino la estabilidad económica de sociedades. Un claro ejemplo es el VIH/Sida, o el síndrome respiratorio agudo severo y la influenza H1N1 pandémica más reciente de 2009, que son solo algunos de los muchos ejemplos de enfermedades infecciosas emergentes en el mundo moderno. Cada una de estas enfermedades ha causado un impacto social y económico global, relacionado con enfermedades y muertes inesperadas, así como interferencia con viajes, negocios y muchas actividades normales de la vida. (Morens & Fauci, 2013).

Historia de Enfermedades Infecciosas

Cabezas (2015) manifiesta que la aparición o reaparición de enfermedades infecciosas se ha venido dando a través de la historia, desde el descubrimiento y colonización de nuevas poblaciones. Estos son varios factores, entre los que destacan la adaptación y los cambios microbianos, la susceptibilidad de los humanos a la infección, los cambios climáticos, los cambios en los ecosistemas, los cambios demográficos, el comercio y el turismo internacional, el desarrollo de la tecnología e industria, la pobreza e inequidad, las guerras y la hambruna, así como la carencia de políticas de salud adecuadas en los países, sobre todo en los que están en vías de desarrollo.

La transmisión de estas enfermedades puede darse principalmente de dos formas: directa o indirectamente. La forma directa de infección se da de persona a persona, y las vías más usuales son vía aérea, sexual y por contacto. La forma indirecta de transmisión se da a través de un vector u otros, de sustancias, como pueden ser agua o comida. Los movimientos poblacionales y las infecciones siempre han ido de la mano a lo largo de la historia, porque cuando los humanos se desplazan a otros territorios no lo hacen solos. Es habitual en el desarrollo de sociedades humanas, como la drástica reducción de las poblaciones precolombinas, a causa de la viruela, cuando llegaron los colonizadores españoles. (Hernández, 2013).

Cabezas (2015) dice que, de los factores, existen varios que favorecen la aparición de enfermedades emergentes y reemergentes y su dispersión en diferentes áreas del mundo; un ejemplo de ello, en el 2014, fue la devastadora epidemia del Ébola en Sierra Leona, Liberia y Guinea, y su posterior difusión a los países vecinos de África Occidental -Malí, Nigeria y Senegal-, Estados Unidos de América y España, lo cual ha planteado una vez más conciencia sobre el potencial pandémico de la emergencia de infecciones virales, que en poco tiempo pueden transformar el aparente equilibrio; así, más de 7 000 personas murieron en el 2014, debido al Ébola.

La epidemia de África Occidental podría continuar. Sin embargo, el Ébola no es, de ninguna manera, la única infección por el virus emergente importante, con epidemia letal o una

pandemia potencial. Hoy, la humanidad se enfrenta a nuevas amenazas para la salud pública, como el Síndrome Respiratorio Oriente Medio, una infección por coronavirus, que surgió como una zoonosis humana desde la Península Arábiga en el 2012, y que podría extenderse a toda la región de Oriente Medio y el Norte de África. (Cabezas, 2015).

Infección Viral

Según Carroll *et al.* (2016), los virus son los agentes infecciosos más pequeños; su tamaño se encuentra desde los 20 a 300 nm de diámetro, y contienen el ácido nucleico. Este ácido nucleico del virus contiene la información fundamental para hacer que las células infectadas del hospedador produzcan macromoléculas con especificidad por los virus, necesarias para la generación de los descendientes. Debido a esto, es que los virus tienen una gran variedad, 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 incluso hasta la muerte. Existen interacciones complejas y dinámicas entre el huésped y el virus, que determinan la transmisión, diseminación y multiplicación viral y el desarrollo de la enfermedad.

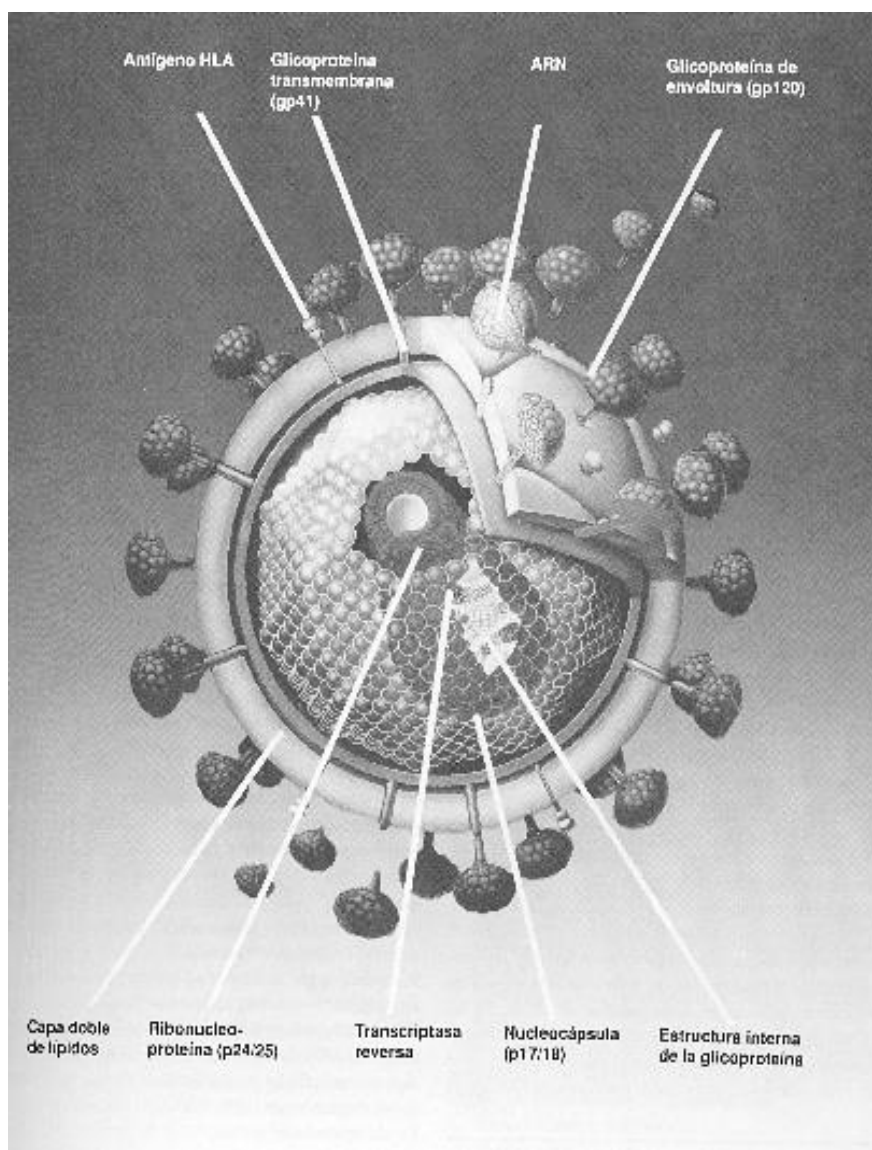
Para que un virus produzca alguna enfermedad, debe tener un punto de entrada en el organismo de las personas, y tener alguna afinidad con los receptores de la superficie celular, que le permitan ingresar en la célula, para posteriormente multiplicarse, aunque la barrera de mucosa es muy resistente y ayuda a eliminar a la mayoría de los virus, quedando atrapados en ella. En el caso de la vagina, además de la mucosa, las bacterias que colonizan el tracto reproductivo producen ácido, el cual hace que el medio sea poco favorable, porque muchos virus son sensibles a las condiciones ácidas. Otros virus que deciden entrar por el aparato digestivo deben lidiar con defensas muy agresivas; tal es el caso de la saliva, que contiene compuestos potentes que desactivan a los virus. (Cánepa, s.f.).

Hay interacciones complejas y dinámicas entre el hospedador y el virus, que establecen la transmisión, diseminación y multiplicación viral, causando enfermedades. Los virus causan estas cuando atraviesan la barrera protectora del hospedador, evadiendo las defensas locales. Se propagan por el cuerpo, destruyendo las células de una forma directa o por medio de respuestas

inmunitarias e inflamatorias colaterales. La patogénesis viral abarca varias etapas, que incluyen: transmisión e ingreso del virus en el hospedador, propagación en el huésped, virulencia, patrones de infección y enfermedad viral, causando las manifestaciones clínicas en las personas. (Ryan & Ray, 2017).

Virus de la Inmunodeficiencia Humana y Sida

Figura 1. Estructura del VIH



Nota: Biología molecular del virus de la inmunodeficiencia humana y los recientes progresos en el tratamiento del Sida (2000).

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se define, en grandes términos, como un retrovirus o virus de ARN monocatenario retrotranscrito (ssRNA-RT, single-stranded RNA virus reverse transcriptase). Su genoma se compone de dos copias idénticas de cadenas de ARN, que dependen, para su replicación en la célula huésped, de una enzima denominada transcriptasa inversa o retrotranscriptasa, que da lugar, mediante el proceso de retrotranscripción, a un ADN provisional, que a menudo se inserta en el genoma del hospedador por la acción de una ADN polimerasa dependiente de ARN, la integrasa viral. Después, ese ADN se replica y es transcrito en el huésped: el virus se apodera de las funciones de la célula y comienza la replicación de numerosos genes celulares, en favor de la replicación de los propios. (Moriano, 2018).

De las características del VIH, según Delgado (2011), el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 es el agente productor del Sida, una enfermedad reconocida desde hace treinta años, que ha alcanzado proporciones pandémicas. Desde esta localización, su expansión a todo el mundo ha sido espectacular, principalmente en las últimas décadas. La intensa investigación realizada permite disponer de un tratamiento eficaz para controlar la replicación del virus, y evitar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, no se dispone aún de una vacuna que impida la continua extensión de la pandemia. No es posible entender estos fenómenos sin un conocimiento detallado de la biología del VIH-1, y los mecanismos que se han seleccionado en este asombroso agente para infectar una célula clave, como el linfocito T CD4+, y bloqueando la respuesta inmune.

La familia a la que pertenece el VIH es lentivirus, miembro de la familia de los retrovirus (ARN de cadena sencilla), que infecta a los linfocitos T CD4 del sistema inmunológico. Existen dos tipos: VIH-1, que es el de mayor prevalencia a nivel mundial, y el VIH-2. El espectro clínico de esta enfermedad incluye la infección primaria, infección asintomática, infección sintomática temprana e inmunodeficiencia avanzada, con complicaciones secundarias a infecciones oportunistas y enfermedades neurológicas. Los pacientes progresan a Sida cuando se presentan enfermedades que se clasifican como indicadores del deterioro inmunológico o progresión de la enfermedad, cuando el conteo de células T CD₄ cae por debajo de 200 cel/mm³. (Garza, González, Ocampo, 2014).

Por otro lado, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida) se define, según Moriano (2018), como el resultado de la infección crónica por el VIH, que es reducción extrema de la población de linfocitos T CD4 en su superficie diana del VIH, puesto que los linfocitos T CD4+ son claves para la respuesta inmunitaria a agentes externos. Su reducción favorece a las infecciones oportunistas, marcando la evolución de la enfermedad y, al no haber tratamiento antiviral, lleva a retrotranscripción o transcripción inversa de la biología molecular de algunos virus, que implica la generación de una cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena, a partir de un ácido ribonucleico (ARN) de cadena simple, y que está mediado generalmente por la enzima retrotranscriptasa o transcriptasa inversa. Inexorablemente, esto conduce al fallecimiento del paciente.

Las infecciones oportunistas son manifestaciones clínicas del Sida; se caracterizan por conteos de células T CD4+ por debajo de 200 cel/ml, y la presencia de alguna de las llamadas enfermedades marcadoras de Sida. Cuando estas manifestaciones clínicas se presentan como inicio de la infección en personas sin serologías VIH anteriores, esta forma de presentación de la enfermedad se caracteriza por una profunda alteración del estado general del paciente, síndrome de desgaste y aparición de infecciones oportunistas, ciertas neoplasias y alteraciones neurológicas. El desarrollo de infecciones oportunistas está asociado directamente con la pérdida o disminución de los linfocitos TCD4, y por esto el pronóstico de supervivencia es muy variable, donde participan varios factores como: edad, vía de transmisión y la forma en la que se presenta la enfermedad. (Hernández, Pérez & Can, 2015).

Descubrimiento del VIH/Sida

Los primeros reportes de la enfermedad se hicieron el 5 de junio de 1981, en un artículo sobre cinco hombres sanos, jóvenes homosexuales de la ciudad de Los Ángeles. Fueron diagnósticos de neumonía por *Pneumocystis carinii*, una infección que suele aparecer solo en individuos con alteraciones del sistema inmunológico. En una publicación de los centros para el control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos de América aparecieron más casos como estos, al inicio, sobre todo en los hombres homosexuales. Después, también en los usuarios

de drogas intravenosas, hemofílicos y otros receptores de sangre y derivados sanguíneos en hombres, mujeres heterosexuales y en niños que adquirieron la infección de sus madres durante el parto o la lactancia. (González, 2014).

Según González (2014), la evidencia epidemiológica apuntó hacia un agente infeccioso transmisible por vía sexual o sanguínea. Rápidamente, los científicos comenzaron a enfrentarse a una nueva enfermedad mortal, que iba a cambiar el mundo. Esta enfermedad se llamó Sida o Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. En diferentes grupos de investigadores de Estados Unidos de América y en Europa se dedicaron a la búsqueda de este nuevo agente infeccioso. En el Instituto Nacional del Cáncer, en Bethesda, el Dr. Robert Gallo y su grupo investigaban el potencial oncogénico de los retrovirus, y su asociación con el desarrollo de leucemias. En 1986 identificaron el Factor de Crecimiento de Células T, después llamada interleucina.

Durante 1989 este grupo logró aislar lo que sería el primer retrovirus humano, nombrado como el HTLV-I, que después se identificó como el agente causal de una leucemia de células T, endémica en Japón. Para el año 1982 se descubrió el segundo retrovirus humano, el HTLV-II, a partir de células provenientes de una leucemia de células peludas. A pesar de estos importantes antecedentes, se sospechaba, desde un inicio, que el agente causal de esta nueva enfermedad era un retrovirus, que tuvo dificultades para ser aislado, y se sospechó que era causante del Sida. (González, 2014).

Durante 1983, los científicos franceses Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier, del Instituto Pasteur, aislaron el virus de la inmunodeficiencia humana a partir de un paciente homosexual que tenía adenopatía linfática. En 1984 se demostró, de manera clara, que el virus era el agente causal del Sida. Después, en 1985, se desarrolló una prueba de enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), con la cual se pudo determinar la idea del alcance y la evolución de la epidemia de infección por el VIH. Durante 1986, el virus fue llamado como virus de inmunodeficiencia humana. (Fauci, Folkers & Lane, 2018).

Epidemiología

Los distintos factores sociodemográficos, culturales, económicos y políticos de cada zona determinan la diferente evolución de la epidemia en las distintas áreas geográficas del planeta. El número estimado de personas que viven con el VIH en el mundo, a finales del 2008, continuaba creciendo, llegando a 33,4 millones. En cuanto a las nuevas infecciones por el VIH, la evolución respecto al 2001 es de un descenso en un 15%. En el 2008 hubo 2,3 millones de nuevas infecciones en adultos y 430.000 en niños. En cuanto a la evolución de la mortalidad asociada al Sida, continúa aumentando en el 2008: 2 millones, comparada con 1,9 millones en el 2001. (Carnicer, Vives & Barbarà, 2011).

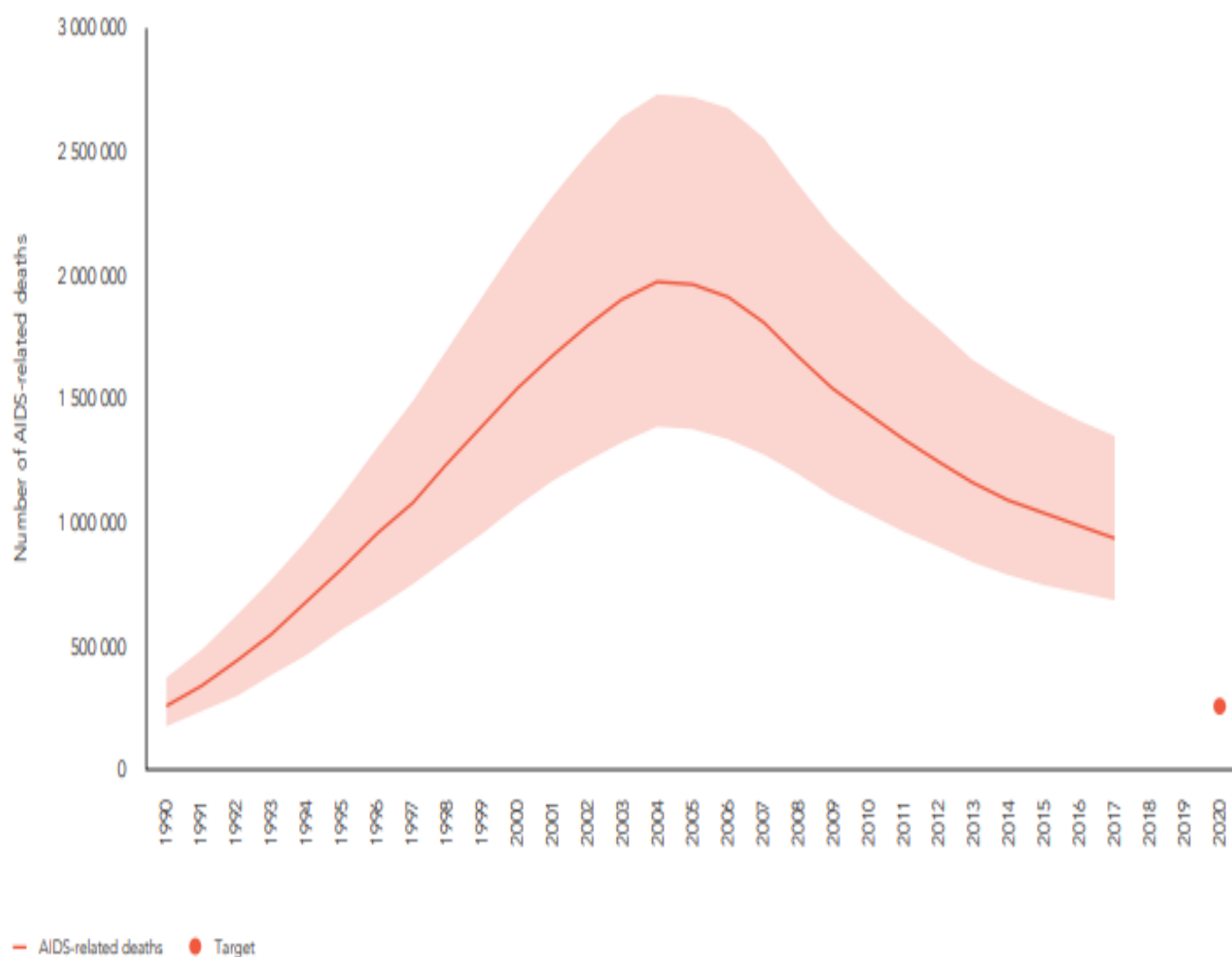
Una de las mejoras de los sistemas de vigilancia para VIH no solo permite tener una mejor idea de la epidemia, sino que es un elemento fundamental para que los gobiernos actúen adaptados a las características de la epidemia. En la actualidad, es primordial la estimación según modos de transmisión. El modelo asume que el riesgo de infecciones es una función de la prevalencia del HIV entre las parejas, el número de parejas y el número de contactos con cada pareja, con un peso adicional en la presencia de infecciones de transmisión sexual y circuncisión. (Carnicer, Vives & Barbarà, 2011).

En el 2019, los grupos de población clave y sus parejas sexuales representaron más del 60% de todas las nuevas infecciones por el VIH, en el grupo etario de 15 a 49 años. Son poblaciones que corren un mayor riesgo de adquirir el VIH en todos los países. Por otra parte, sus situaciones de vida y otros grupos poblacionales pueden ser vulnerables y correr un mayor riesgo de infección por el VIH, como las adolescentes y las mujeres jóvenes. En África media y oriental, en los pueblos indígenas de algunas comunidades, es donde más de dos tercios de todas las personas viven con VIH. Entre el 2000 y el 2019, las nuevas infecciones por el VIH disminuyeron en un 39%, y las muertes relacionadas con el VIH en un 51%, y se salvaron 15,3 millones de vidas gracias al TAR. (OMS,2020).

Acerca de las muertes relacionadas con el Sida en todo el mundo, la Organización de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida, 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. Desde el 2010, la mortalidad relacionada con el Sida ha disminuido en un 34%. Por otra parte, con respecto a las nuevas infecciones por VIH a nivel mundial para el 2017, las estimaciones modeladas muestran que las infecciones en todas las edades decrecieron, de un pico de 3.4 millones en 1996 a 1.8 millones en el 2017. (UNAIDS, 2018).

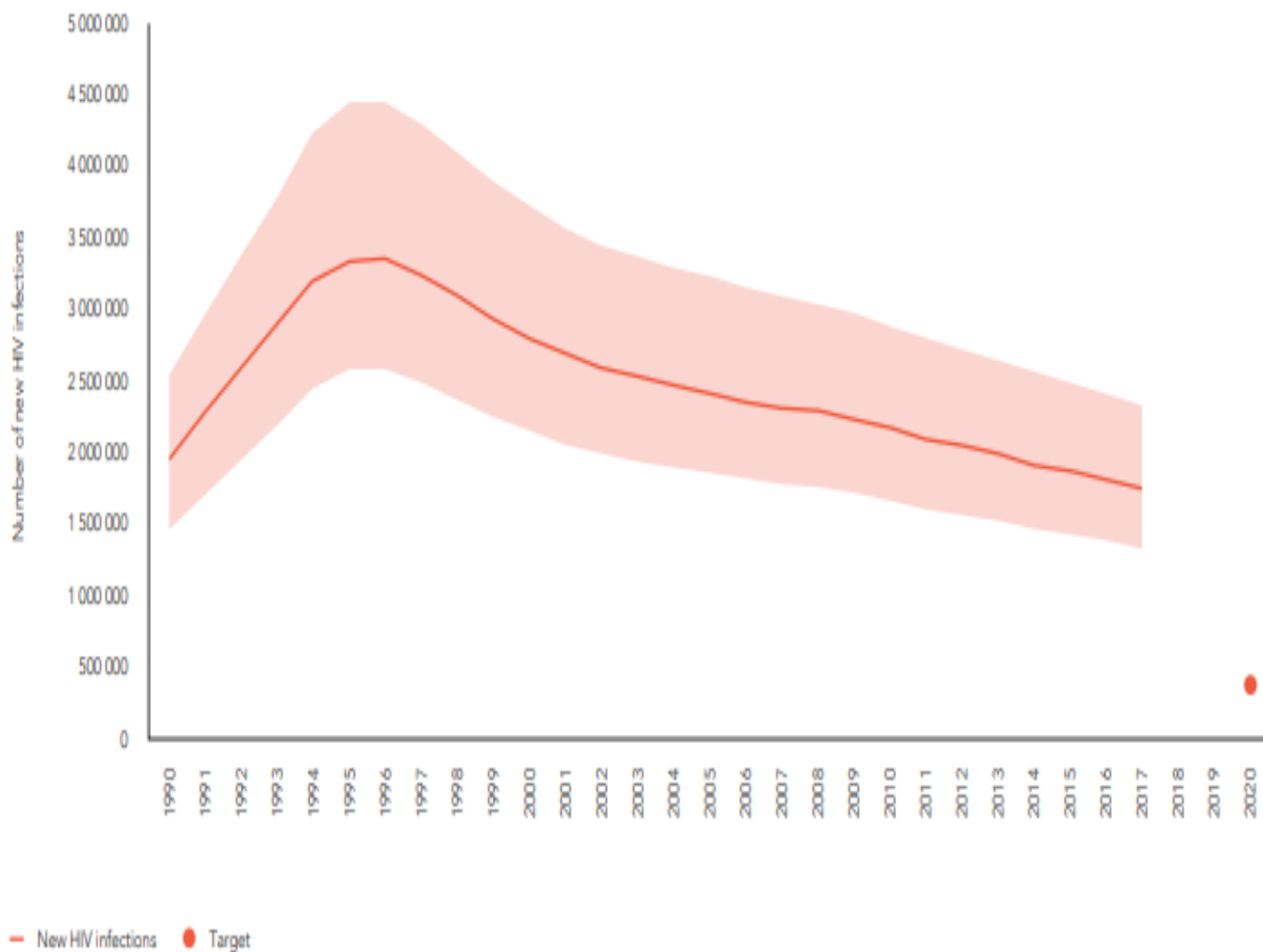
Figura 2. Número global de muertes relacionadas con el Sida, periodo 1990-2017 y el



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

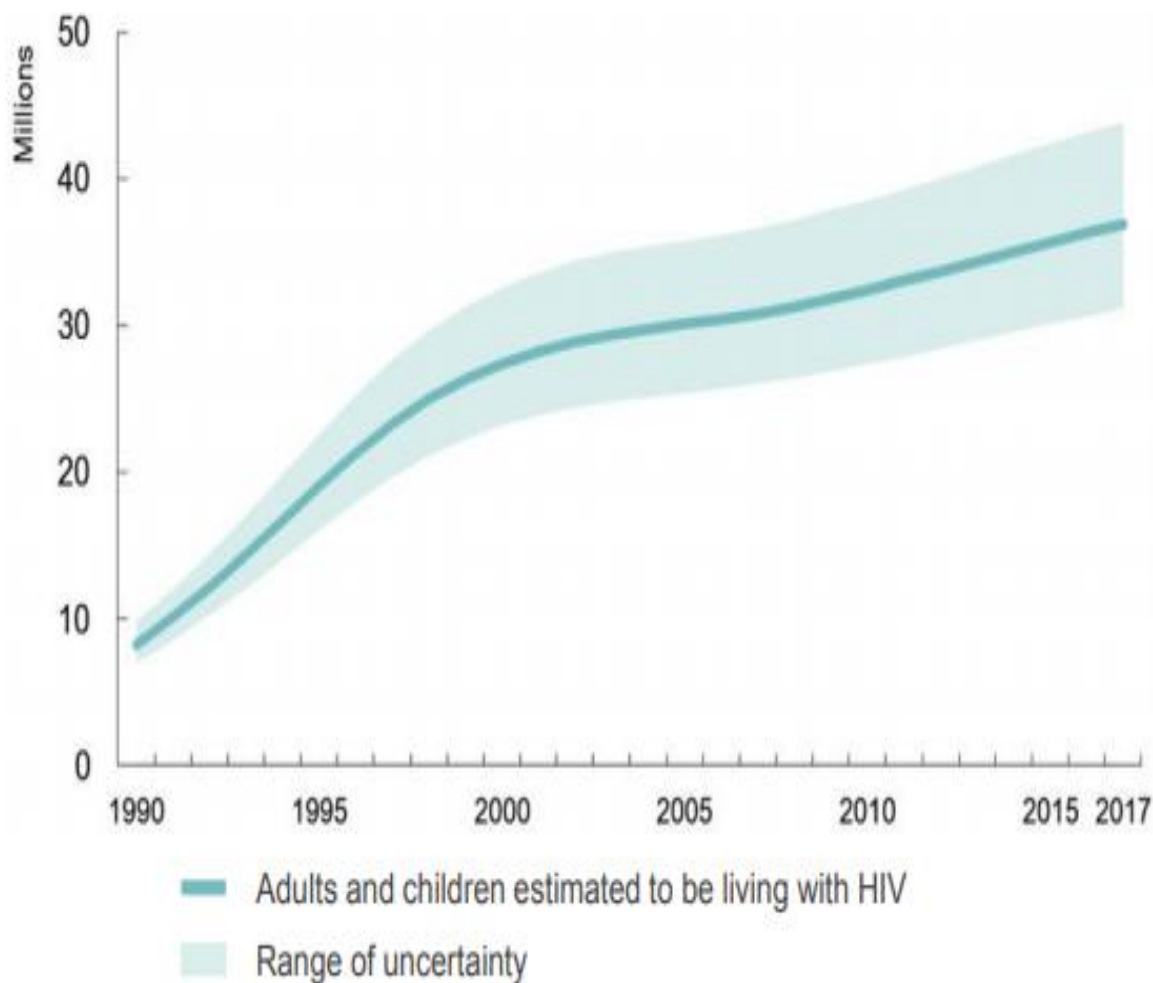


Nota: UNAIDS (2018).

Debido a estos datos, se estima que alrededor de 4 900 nuevos casos de infección por VIH ocurren por día; de estos 4 400 corresponden a adultos y cerca de 500 corresponden a niños menores de 15 años; se considera que el 43% de estos casos son mujeres, y el 33% personas jóvenes. En África oriental y meridional es donde se concentra la mayoría de las personas viviendo con VIH, siendo de 800 000, que corresponden a nuevos casos, incluyendo adultos y

niños, y alrededor de 380 000 fueron las muertes a causa del Sida en esta región. (UNAIDS, 2018).

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

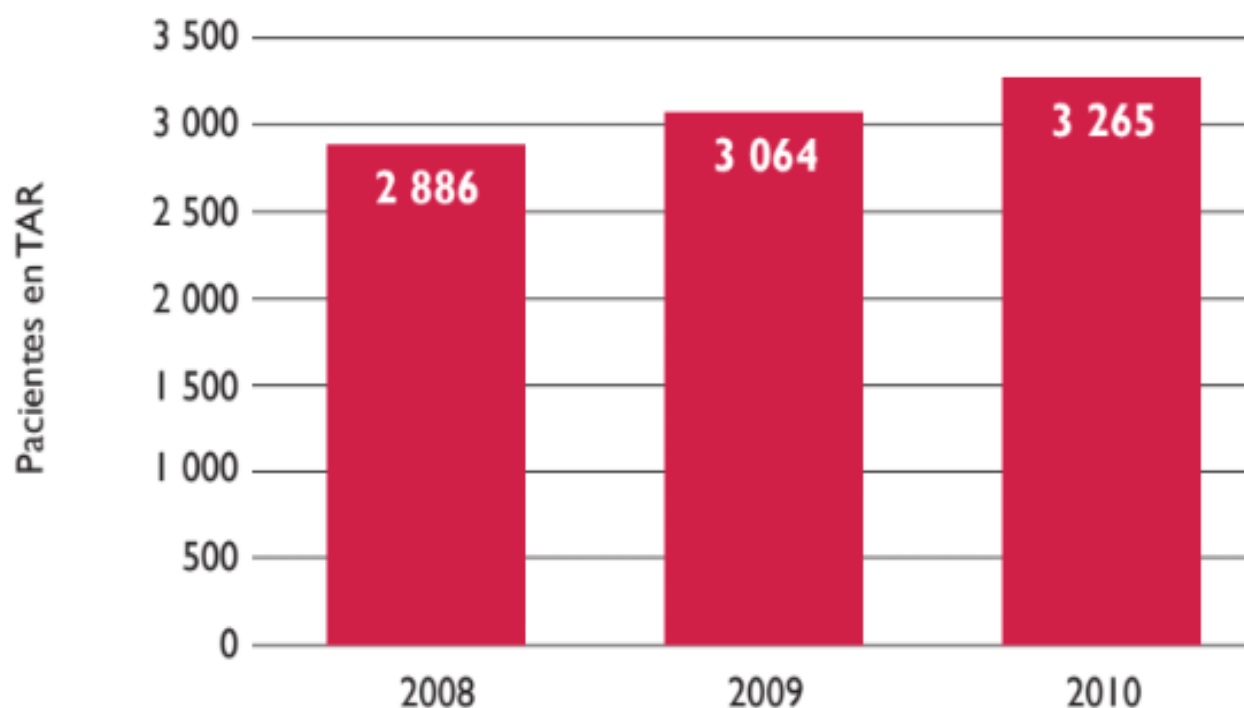


Nota: UNAIDS (2018).

Los grandes logros que se han alcanzado no se comparten de igual manera entre todos los países; no se está alcanzando el objetivo global de VIH esperado y establecido para el 2020. Se destaca la importancia de que todos los países dupliquen sus esfuerzos frente al VIH, y actuar con mayor urgencia para llegar a los millones de personas que aún quedan atrás. Se han salvado

millones de vidas, principalmente las de mujeres africanas. Este avance realizado por muchos debe ser compartido por todas las comunidades en todos los países. (ONUSIDA, 2020).

Figura 5 Pacientes en tratamiento antirretroviral 2008-2010 en Costa Rica



Nota: Organización Panamericana de la Salud (2012).

Los países necesitan enfocarse principalmente en evidencia, y cumplir las responsabilidades sociales obedeciendo los derechos humanos. De estos países, solo catorce alcanzaron las metas en el tratamiento del VIH 90-90-90; se espera que millones de vidas se hayan salvado, y millones de nuevas infecciones por el VIH hayan sido prevenidas con la implementación de la terapia antirretroviral. Aun así, 690 000 personas murieron de enfermedades relacionadas con el Sida el año pasado, y 12,6 millones, de los 38 millones de personas que viven con el VIH, no tuvieron acceso al tratamiento que pudiera salvar sus vidas. (ONUSIDA, 2020).

Los riesgos relacionados con contraer una infección por VIH son: homosexualidad o bisexualidad, uso de drogas intravenosas, exposición heterosexual, recepción de una transfusión sanguínea antes de 1975 e infección materna por VIH. Las tasas de infección por VIH atribuibles al contacto sexual entre varones aumentaron del 55%, en el 2008, hasta un 62% en el 2011. Las nuevas infecciones entre varones de raza negra fueron unas de las más altas en cualquier grupo según raza y género; se notó un aumento significativo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. Entre los factores asociados con las diferencias étnicas en la infección por VIH están la mayor prevalencia global de la enfermedad en poblaciones minoritarias, las barreras económicas, que disminuyen el acceso a pruebas y tratamientos, la homofobia, que puede impedir la prevención de la infección por VIH. (Rothman, Catherine & Yang, 2018).

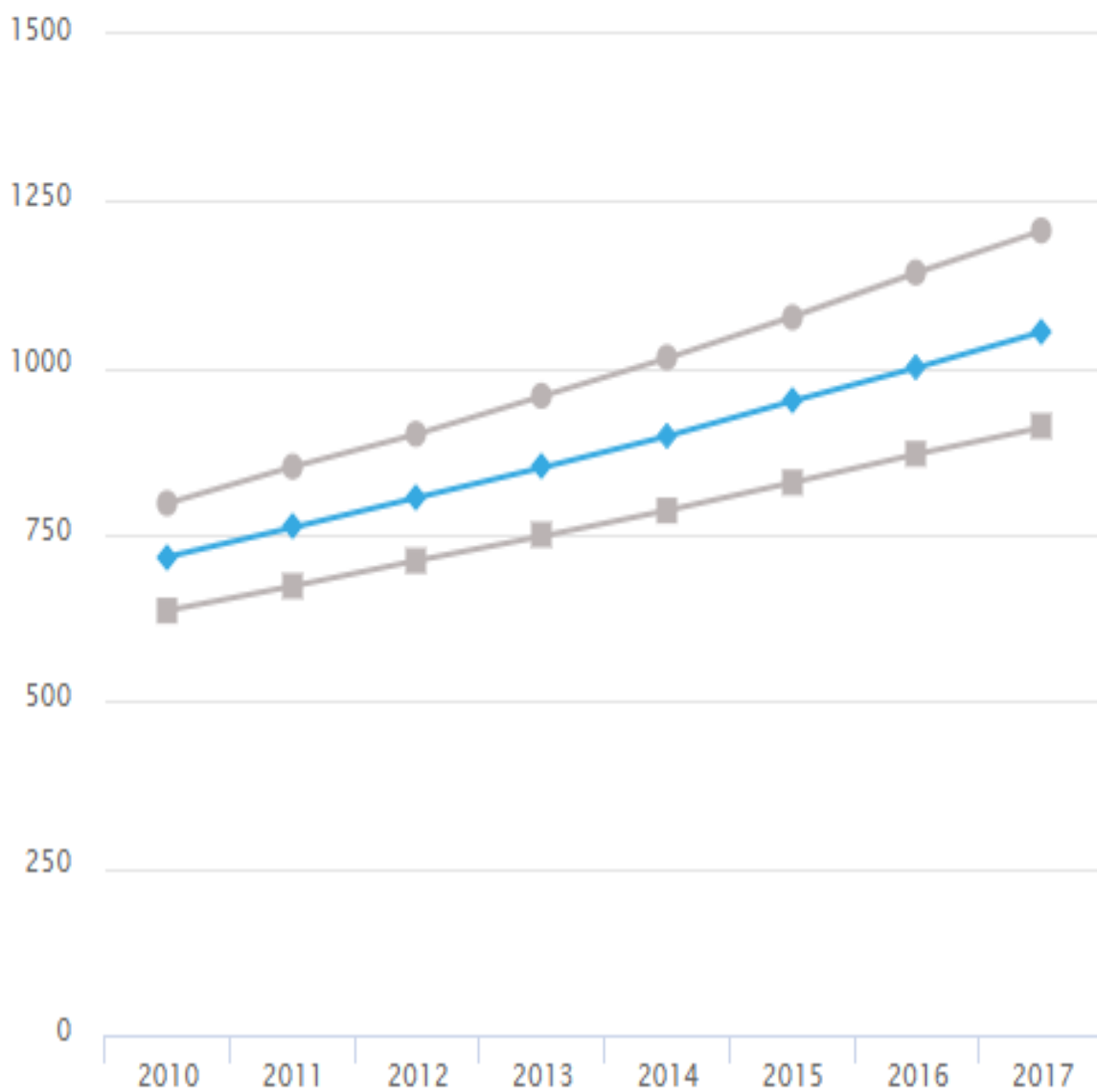
Según datos del Ministerio de Salud (2016), en poblaciones de mayor vulnerabilidad, de acuerdo con el Estudio de Prevalencia del 2010, Costa Rica tiene una epidemia concentrada de VIH, principalmente en el grupo de los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), con un 10.9% de los casos reportados. Se evidenció que 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, esta población se encuentra entre el 25.8% y un 37.6%, por lo que estima que en Costa Rica esta podría tener una prevalencia más alta de VIH que los hombres que tienen sexo con hombres. Para el caso de las mujeres trabajadoras del sexo, no se han realizado estudios significativos; de esta manera 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.

Los casos identificados, de nuevas infecciones por VIH, se presentaron principalmente en el sexo masculino (80,5%), siendo la razón hombre/mujer de (cuatro 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 (250.8/100 000 habitantes), Heredia (171.9/100 000 habitantes) y Puntarenas (153.0/100 000 habitantes), aportando el 65.9% de los casos del período. 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. (Ministerio de Salud, 2016).

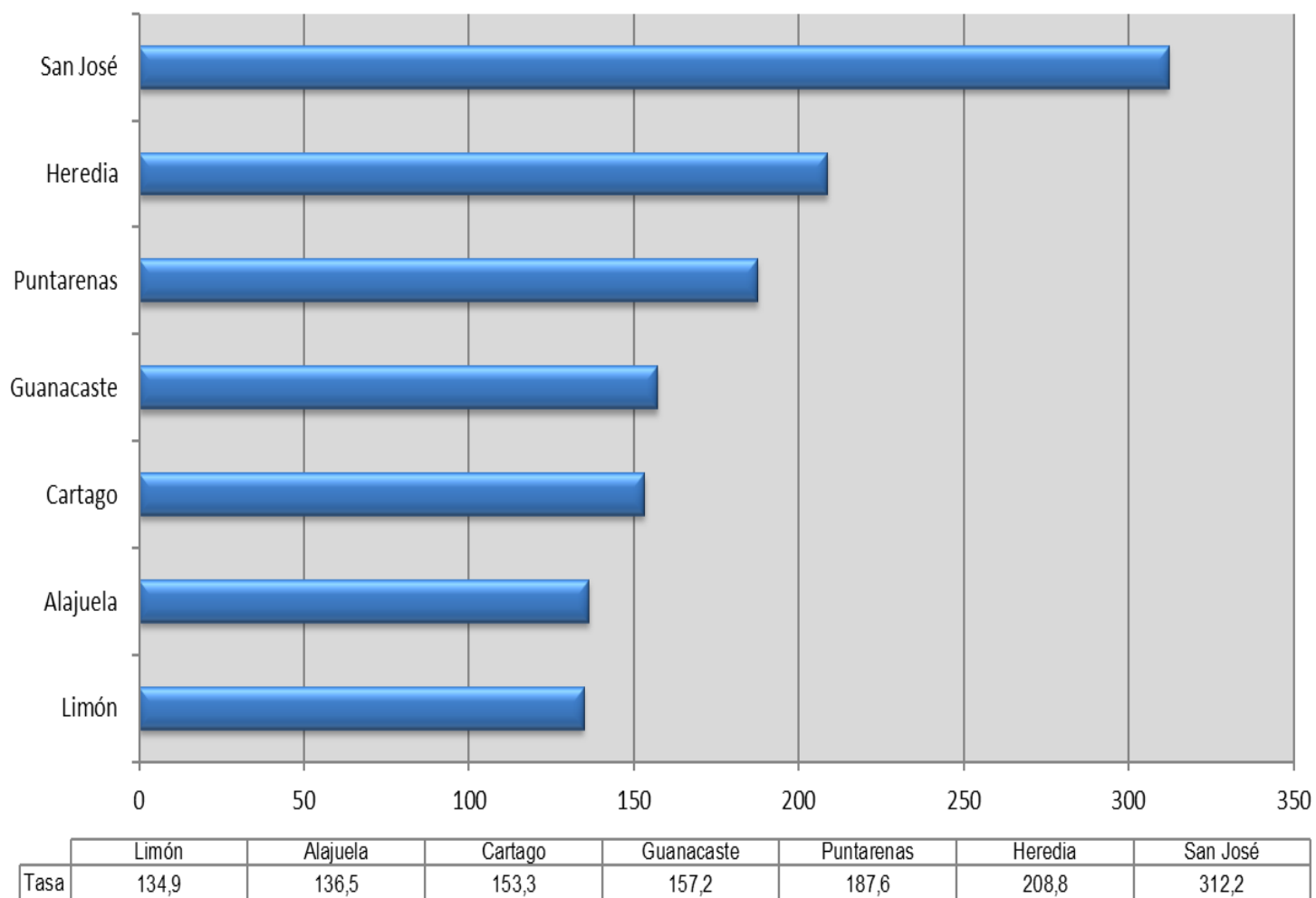
La tasa para el 2014 fue de 3.2 por 10 000 habitantes, siendo la tasa de mortalidad masculina (4.9/100 000 habitantes) mayor que la nacional, donde el 81,1% de las muertes se presentaron en personas de sexo masculino. El grupo de edad, donde se registró el mayor número de defunciones, fue el de 30 a 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 especulación, y el 4.5% a tumores malignos. (Ministerio de Salud, 2016).

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



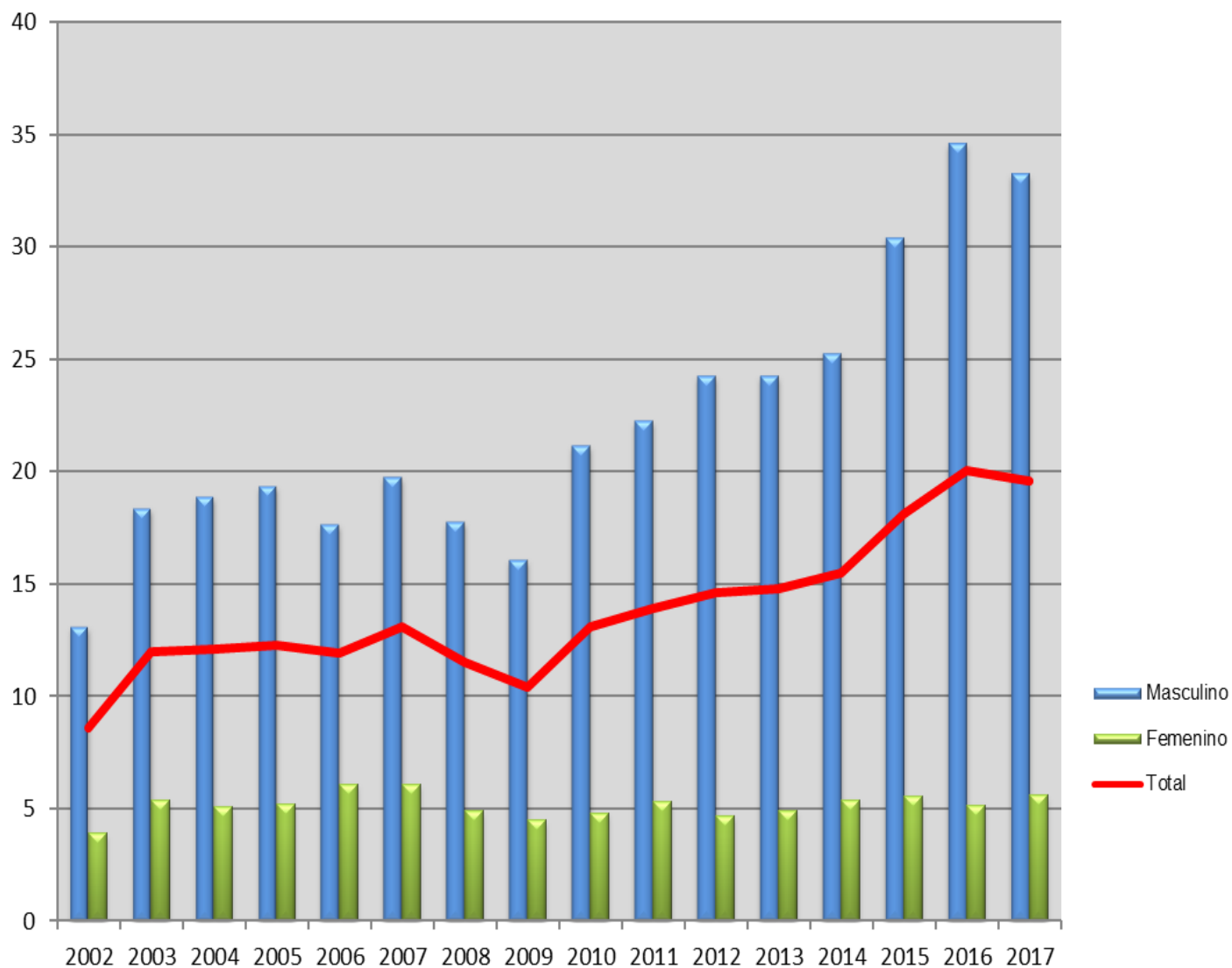
Nota: OMS (2019).

Figura 7. Incidencia de nuevos diagnósticos de VIH y Sida Por Provincia, Costa Rica 2002-2017, tasa /100 000 habitantes



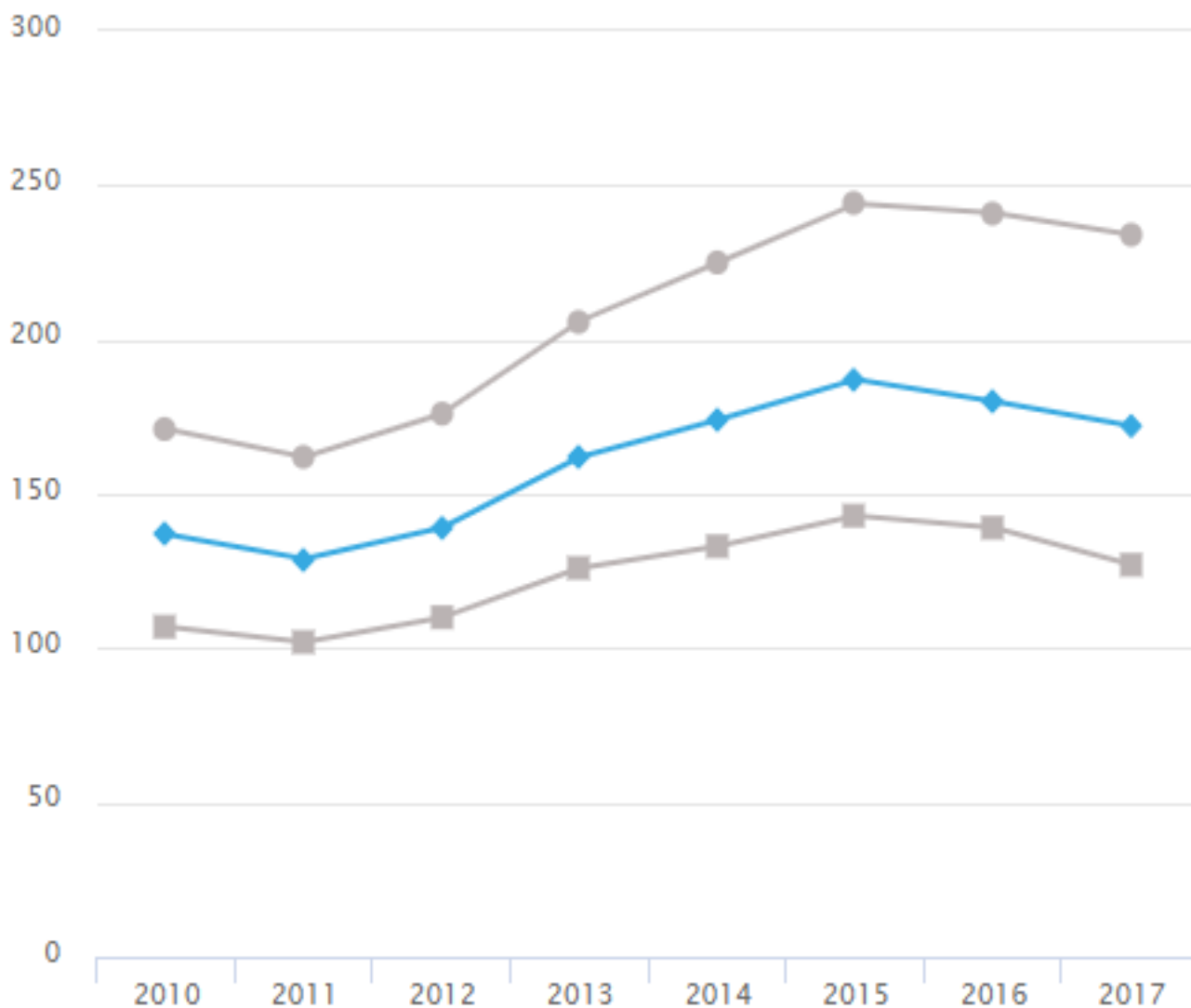
Nota: Vigilancia de Salud, Ministerio de Salud (2017).

Figura 8. Incidencia de nuevos diagnósticos por VIH y Sida según sexo



Nota: Vigilancia de Salud, Ministerio de Salud (2017).

Figura 9. Número de muertes debidas al Sida en Costa Rica, periodo 2010-2017

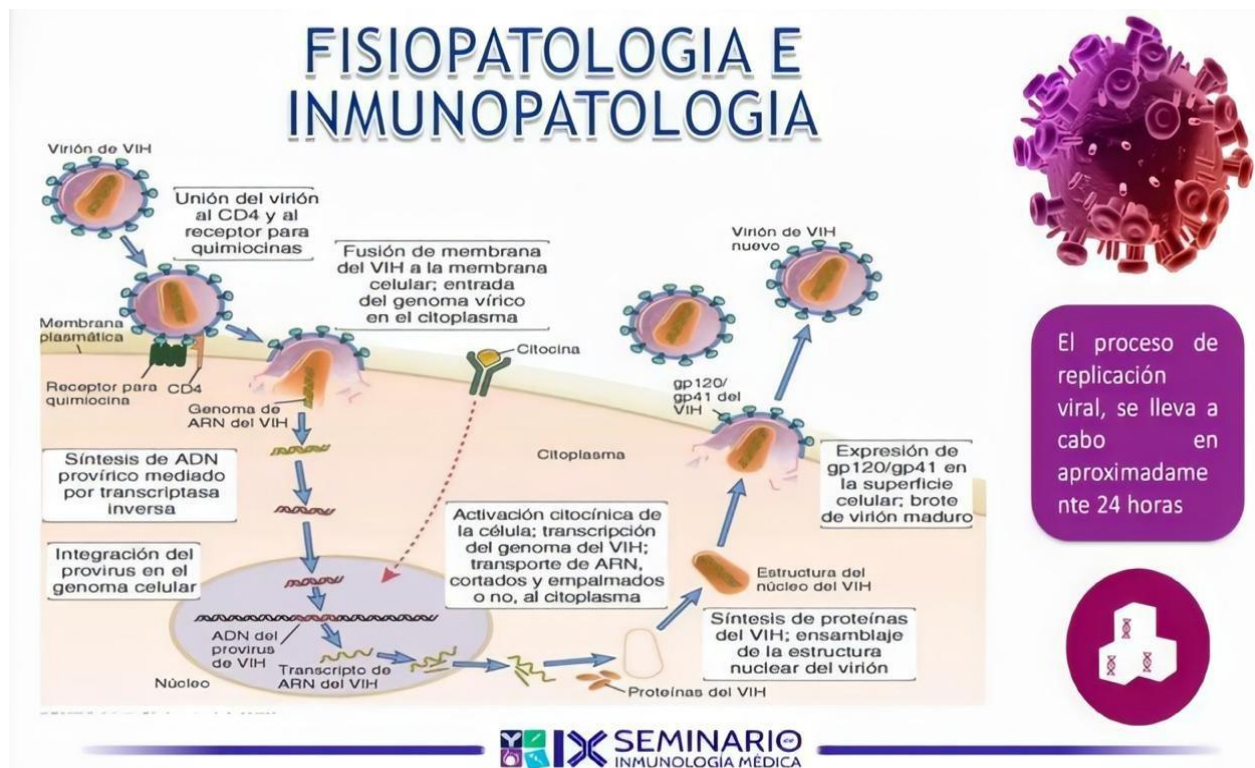


Nota: OMS (2019).

En Costa Rica, para el año 2017, cerca de 13 000 personas vivían con VIH ahí; de estos casos, 3 500 correspondían a mujeres mayores de 15 años y menos de 100 casos de niños entre los 0 y 14 años. Así mismo, se estimó que 1 100 casos fueron nuevas infecciones por VIH. 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. (OMS, 2019).

Fisiopatología

Figura 10. Fisiopatología e inmunopatología del VIH.



Nota: Armienta (2018).

El sistema inmunitario consiste en órganos linfoides y tejidos, incluidos médula ósea, timo, ganglios linfáticos, bazo, amígdalas, adenoides, apéndice, sangre y vasos linfáticos. Los linfocitos B y linfocitos T se producen a partir de células madre, ubicados en la médula ósea, donde permanecen en la médula ósea para completar la maduración del 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; después se multiplican y llegan a ser más diferenciados. (Calles, Evans & Terlonge, 2010).

Según Calles, Evans & Terlonge (2010), entre las células del sistema inmune, pueden mencionarse a los linfocitos B, cuya función principal es la inmunidad o anticuerpos; cada célula B puede reconocer objetivos antigénicos específicos y liberar anticuerpos para atacar los antígenos. Los anticuerpos son moléculas de proteínas séricas altamente especializadas, que se

pueden dividirse en cinco clases: inmunoglobulina IgG, IgA, IgM, IgE y IgD, de las cuales cada una tiene una respuesta específica, produciendo una degradación de los antígenos, debilitándolos para poder ser eliminados mediante fagocitos.

Los linfocitos T regulan el sistema inmune, y las funciones que llevan a cabo directamente por las células, o por intermedio de anticuerpos o citoquinas, producen la muerte de antigénico. Cada célula T tiene un marcador de superficie, como CD4+, CD8+ y CD3+, que la distingue de otras células. Las células CD4+ son células auxiliares, que activan las células NK, las B y macrófagos cuando hay presencia de un antígeno. En cuanto a los CD8+, hay dos tipos principales: células CD8+ citotóxicas y células T supresoras, que son de importancia en la destrucción de células infectadas. (Calles, Evans & Terlonge, 2010).

Las células T pueden secretar citocinas, como el interferón; se unen a las células blanco y activan el proceso inflamatorio. Promueven el crecimiento celular, la activación de fagocitos y la destrucción de células diana. Los fagocitos son células del sistema inmune, e incluyen monocitos, macrófagos y glóbulos blancos grandes. Los neutrófilos son fagocitos granulocíticos, importantes en la respuesta inflamatoria. El sistema del complemento puede inducir una respuesta inflamatoria cuando, en conjunto con los anticuerpos, favorecen la fagocitosis o debilitan la membrana celular bacterianas. (Calles, Evans & Terlonge, 2010).

Los macrófagos se originan de los promielocitos en la médula ósea, y después de la maduración de los monocitos en la circulación, se establecen tejidos con diferentes nombres, tales como: las células de Kupffer, que se ubican en el hígado, los histiocitos en el tejido conectivo, los macrófagos alveolares, los macrófagos pleurales, los osteoclastos, las células mesangiales del glomérulo, las células gigantes multinucleadas, los macrófagos de la membrana basal de los vasos sanguíneos, entre otros. Son fagocitos profesionales, pero, a diferencia de los neutrófilos, tienen una larga vida. Son relativamente abundantes en la mayoría de los tejidos, y funcionan como fagocitos centinelas contra antígenos extraños, por medio de receptores especializados. (Boza, 2017).

Las células blanco del VIH son los linfocitos T (CD4+), Cuando se da una infección por otros tipos de células, el virus llega a los macrófagos a través de las células dendríticas (CD), las cuales son extensiones que facilitan la penetración de los epitelios y poseen receptores CD4+. Cuando los virus alcanzan las células CD4+ y los macrófagos en las mucosas, se dividen en diez días aproximadamente, alcanzando los ganglios linfáticos locales, donde la infección es magnificada de manera significativa, causando la diseminación sistémica en un periodo de tiempo de treinta días, después de iniciada la infección viral. Los linfocitos T (CD8+) comienzan su función de defensa para controlar la replicación viral, a través del efecto citolítico directo sobre linfocitos CD4+ infectados, indirectamente por citoquinas y otros factores solubles. (Boza, 2017).

Según Boza (2017), el porcentaje normal de linfocitos CD4+ es del 15%. El porcentaje de CD4+ es de utilidad para el seguimiento clínico en niños, y si los conteos absolutos son mayores de 200 células/mm³. Los conteos absolutos son los más utilizados, a pesar de variables como: la hora del día, el estrés y otras infecciones. En la evolución del VIH/Sida hay cambios significativos en el porcentaje o en el número absoluto de los linfocitos CD4+. La disminución entre dos determinaciones del 30% del número absoluto o del 3% del porcentaje es importante. De esta forma, una adecuada respuesta al tratamiento se define como un incremento entre 50 y 150 células por año.

De acuerdo con Alcamí & Coiras (2011), la evolución del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus que se ha adaptado a infectar linfocitos CD4, en los que se replica con una cinética muy agresiva, causando una significativa inmunosupresión en el huésped, debido tanto a la destrucción de linfocitos CD4 como a diferentes mecanismos de interferencia con el sistema inmunitario. Como consecuencia, puede causar infecciones oportunistas por gérmenes, el desarrollo de tumores y la afectación neurológica, que caracterizan al síndrome de inmunodeficiencia adquirida/Sida.

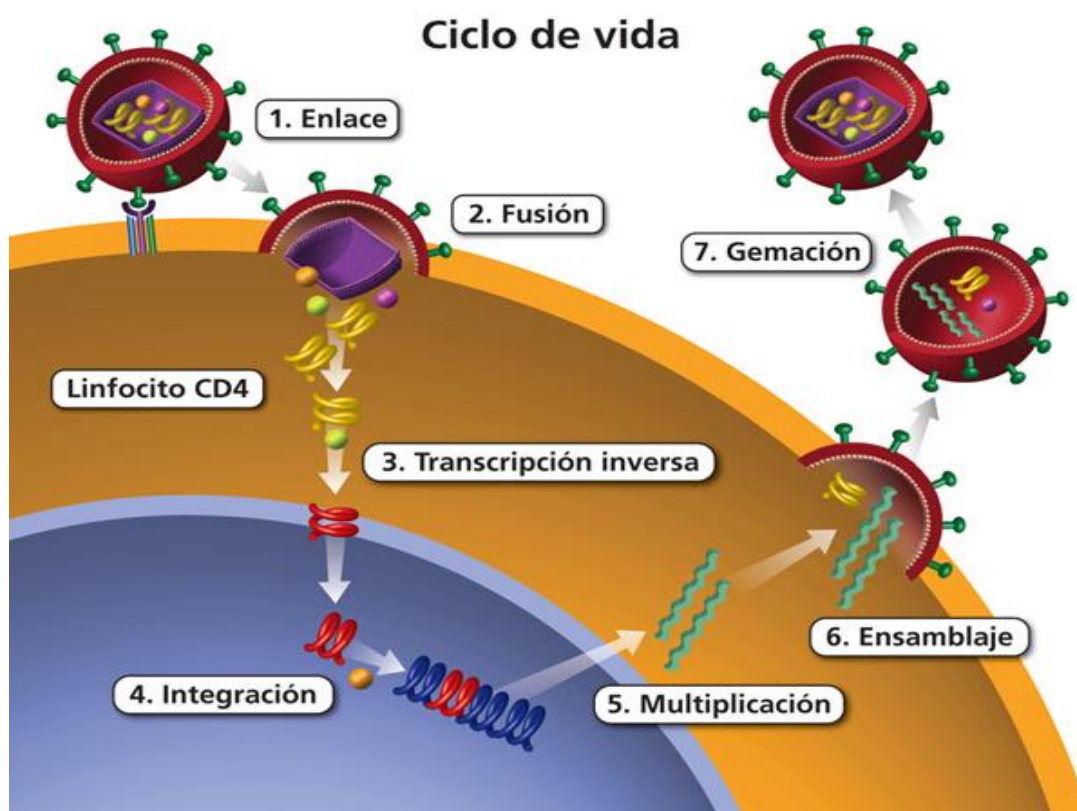
La entrada del VIH en la célula se produce mediante la interacción secuencial con dos receptores, CD4, y los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. En la segunda interacción induce nuevos cambios en la estructura de la gp41, que expone en la región N-terminal un dominio altamente hidrofóbico, donde se ancla en la membrana plasmática. En estos receptores virales las células dendríticas cuentan con una superficie, la de las lectinas DC-SIGN y L-SIGN4,

donde se unen el VIH y el virus de la hepatitis C. La unión a estas lectinas facilita e incrementa enormemente la infección de los linfocitos circundantes. (Alcamí & Coiras, 2011).

Durante las condiciones normales del epitelio de la mucosa oral, desempeña un rol fundamental en la protección del hospedero contra los agentes o patógenos que provocan infecciones. En personas diagnosticadas de VIH/Sida el epitelio de la boca presenta alteraciones en su forma, que provoca un aumento y susceptibilidad a contraer algún tipo de otra infección. Algunas de las manifestaciones se pueden expresar como lesiones de la cavidad bucal, que son de gran importancia. En algunos estudios realizados en todo el mundo, indicaron que estas lesiones pueden presentarse hasta en un 50% de las personas con infección por VIH, y un 80% de las personas con un diagnóstico de Sida. (Donoso, 2016).

Ciclo de Vida del VIH

Figura 11. Ciclo de vida del VIH. Sus siete etapas



Nota: Glosario del VIH/Sida (2018).

La intensa pérdida de linfocitos T CD4+, que presentaban los pacientes infectados por VIH, es precisamente la célula diana principal del virus, y expresa en la superficie los dos receptores fundamentales para lo que sería la entrada: la propia molécula CD4 y un receptor de quimiocinas, generalmente CCR5 en las primeras fases de la infección. El virus también puede utilizar CXCR4 como receptor alternativo en algunos pacientes, en fases avanzadas de su evolución, en lo que se conoce como cambio de tropismo. La molécula de gp120 manifiesta un cambio estructural al interactuar con CD4, y se produce entonces una segunda interacción con el receptor de quimiocinas CCR5 o CXCR4. El doble reconocimiento de los receptores produce la exposición de la zona fusogénica amino terminal de gp41, y el otro componente de la envoltura, que permite la fusión de las membranas viral con la célula y la entrada de la partícula. (Delgado, 2011).

El VIH-1 se caracteriza por una elevada heterogeneidad genética, lo que favorece que en la población del virus de un mismo individuo haya genomas relacionados entre ellos mismos, pero no idénticos, y que se conocen como cualquier especie vírica. La existencia de especies es la consecuencia del proceso continuo de mutación, competición y selección de los genomas mejor adaptados a las condiciones con las que el virus se rodea, como puede ser la presión selectiva ejercida por el sistema inmune o la presencia de fármacos. Estas variantes circulantes pueden integrarse en forma de provirus en las células, y estar representadas en el repertorio de células latentemente infectadas. (Delgado, 2011).

Delgado (2011) menciona que la principal transmisión del VIH es por contacto sexual, a través de la gran concentración de partículas en semen y fluidos genitales. Hay un gran interés en aclarar los mecanismos que determinan la transmisión del virus en la superficie de las mucosas genitales. Sin embargo, este acontecimiento es muy difícil de analizar, ya que la infección es imposible de detectar hasta por lo menos de 1-2 semanas después de contraerla. Mediante un seguimiento y la obtención de muestras periódicas de cohortes de parejas discordantes principalmente, se ha confirmado que la infección se produce a expensas de una sola partícula (secuencia) en más del 80% de los casos estudiados, siendo el resto producido por un número muy reducido de secuencias.

De las características de replicación de los retrovirus, y en particular del VIH-1, es su gran capacidad de variabilidad. El proceso de la retrotranscripción tiene una alta tasa de error, uno por cada 10⁴ nucleótidos, a lo que se le facilita la recombinación de fragmentos genómicos si varias partículas infectan la misma célula. Si se considera que en un paciente infectado se producen 10¹⁰-10¹² partículas diarias, las posibilidades de que ocurra un cambio en una posición determinada son muy altas. El VIH-1 cuenta con una elevada heterogeneidad genética, lo que favorece que en la población de virus de un mismo individuo haya genomas relacionados entre sí, sin ser idénticos, y que se conocen como especies víricas. (Delgado, 2011).

La existencia de múltiples especies es el producto del proceso de las constantes de mutación, debido a la competición y genomas mejor adaptados a las condiciones que envuelven el virus; esto se puede atribuir a la presión que ejerce el sistema inmune, o a la presencia de fármacos. Estas variantes mencionadas son circulantes; pueden integrarse en forma de provirus en las células y estar representadas en el reservorio de células latentemente infectadas. Al presentarse alguno de estos cambios, causa una desventaja, produciendo la evasión de respuesta inmune o resistencia a los antirretrovirales. (Delgado, 2011).

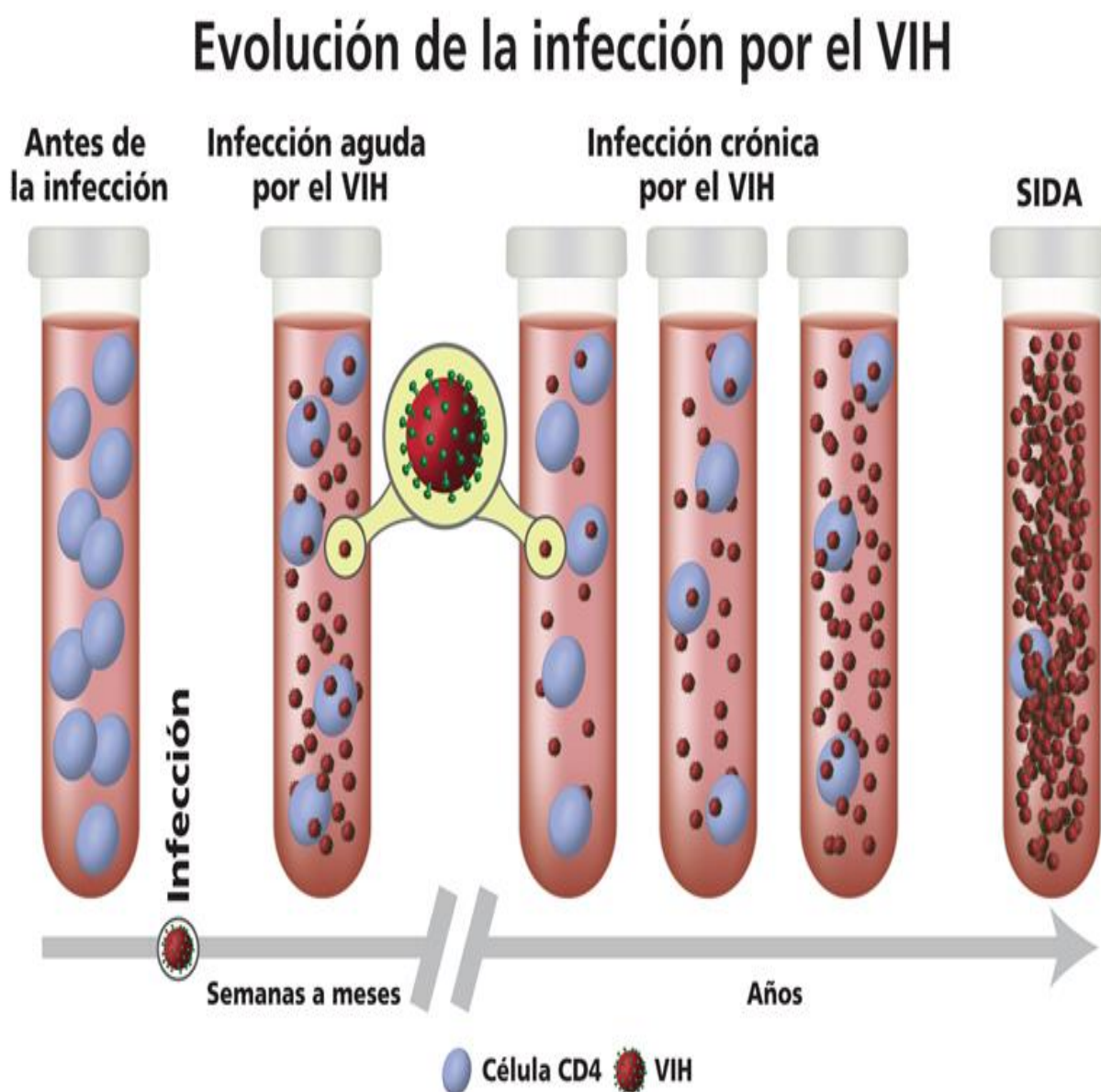
Según Boza (2017), la gp 120, la envoltura del virus se une al órgano diana CD4+ en la membrana de los linfocitos T CD4+, y en general a cualquier célula que exprese en su superficie al receptor CD4+, causando que la envoltura viral se una con la membrana de la célula, favoreciendo, de esta forma, el ingreso de la cápside viral. Una vez dentro de la célula, las proteínas de la cápside, que están unidas al ARN viral, se copian en una cadena de ADN, por medio del ADN polimerasa, dependiente de ARN/ADN y de la transcriptasa reversa. Los provirus integrados se pueden mantener durante un tiempo indefinido, o convertirse en más ARN viral, el cual puede ser usado para la producción de proteínas virales, las que, con el genoma del virus, generan nuevos viriones.

Carga Viral

Según InfoSida (2018), define la carga viral como la cantidad de virus del VIH presente en una muestra sanguínea de una paciente, y la determinación de la cantidad de número de copias

de ARN viral del VIH en milímetro de sangre. Esta medida se utiliza para trazarle la ruta a una de las metas del tratamiento antirretroviral, la que es sumamente importante para evitar el progreso natural de la enfermedad, y se logra reduciendo la concentración de carga viral de una persona hasta niveles indetectables, que son demasiado bajos para ser detectados con una prueba de la carga viral.

Figura 12. Evolución de la infección por el VIH, en relación con la carga viral



Nota: InfoSida (2019).

Diagnóstico de la Enfermedad y Efectos de la Enfermedad

Álvarez (2017), menciona que el uso de pruebas de laboratorio es fundamental para el diagnóstico de la infección por VIH. De todas las manifestaciones clínicas causadas por el VIH, es lo suficientemente precisa para ratificar la enfermedad; es por esta razón que este tipo de pruebas permite identificar si la persona se encuentra en el estadio del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida). También tiene la limitante de que, al ser estandarizadas *in vitro*, aunque se ejecute en condiciones óptimas, se pueden obtener resultados que no se alejen la realidad. En la infección por VIH, algunas veces causa una respuesta inmune después de un periodo inicial de intensa replicación viral, en el cual aparecen un alto nivel de ARN y antígeno p24, que son causados por el incremento de los anticuerpos anti-VIH, primero del tipo IgM y luego del tipo IgG.

Las pruebas de laboratorio más empleadas para el diagnóstico demuestran la respuesta inmunitaria del infectado; pruebas rápidas como ELISA de tercera generación, IFI y Western Blot son empleadas por métodos directos, que determinan la presencia del virus o sus componentes, tales como: antigenemia p24, ELISA de cuarta generación y pruebas rápidas Ag/Ac. Tienen una especificidad y sensibilidad. Los parámetros de más importancia son la sensibilidad, que es la capacidad del ensayo para detectar eficazmente los sueros que contienen anticuerpos contra el VIH, y la especificidad, que es la capacidad para detectar correctamente los sueros que no contienen anticuerpos contra el virus. (Álvarez, 2017).

La prueba de ELISA se caracteriza por una alta sensibilidad, cercana al 100%, y una buena especificidad (99,5%), que aún es superior a la de las pruebas rápidas, e inferior a la de las confirmatorias. Su especificidad se relaciona con la calidad del antígeno contenida en la prueba; esto es el componente que define su generación, y al día de hoy son aceptables los ELISA de tercera y cuarta generación. Por eso se deben considerar los mecanismos con los que los ELISA capturan los anticuerpos, la diferencia en diversos tipos, haciendo posible encontrar pruebas de una misma generación con distintos mecanismos de acción. Los principales mecanismos son: 1) indirecto: tiene alta sensibilidad, pero una menor especificidad, lo que puede ocasionar falsos reactivos, 2) competitivo: es altamente específico, 3) sándwich: tiene una mejor sensibilidad, sus

resultados pueden ser más precoces y son altamente específicos, y por último 4) de captura: tiene buena sensibilidad y una alta especificidad. (Álvarez, 2017).

Según Álvarez (2017), ELISA también se utiliza como prueba inicial y, si resultara reactivo, se procede de manera análoga, y su interpretación será igual. En estos casos, la confirmación definitiva del diagnóstico requiere de una prueba confirmatoria. En los casos que el ELISA resulta no reactivo, en cualquiera de las fases, se considerará que el individuo no está infectado, salvo que exista la presunción de que esté en el periodo de ventana. Cuando se presenta esta eventualidad, la prueba debe repetirse. Estas pruebas diagnósticas tienen como limitantes que se ven a través de los falsos positivos (falsos reactivos) y negativos (falsos no reactivos). Los falsos negativos se dan cuando un individuo infectado con VIH tiene pruebas diagnósticas negativas o no reactivas, aunque esto ocurre cada vez con menos frecuencia, por la alta sensibilidad de las pruebas más nuevas de tamizaje.

La antigenemia p24 es una prueba altamente específica; sin embargo, su sensibilidad no es óptima, presentando falsos negativos, limitándose su uso al diagnóstico precoz durante el periodo de ventana, cuando hay signos clínicos de preinfección o posible exposición. Debido a esto, se prefiere y recomienda incorporarla a los ELISA de cuarta generación, con los que se puede detectar de once a trece días después de la infección; su concentración permanece alta e identificable en sangre un mes y medio aproximadamente y, después de la infección, en la manifestación de los anticuerpos anti-VIH, su concentración disminuye y aumentan los complejos p24/ anti-p24. En cuanto a la etapa de Sida, la replicación viral aumenta nuevamente, y la p24 alcanza niveles muy altos. (Álvarez, 2017).

En el caso de la inmunofluorescencia indirecta, tiene una sensibilidad y especificidad similar al Western Blot; su positividad puede ocurrir antes que el WB y tiene la ventaja de ser mucho más barata, de diez a once veces aproximadamente menor. Su tiempo de ejecución es menor, y la técnica es mucho más simple. Debido a esta razón, está sustituyendo al WB en el 95% de las confirmaciones. Su positividad confirma su diagnóstico por la infección por el VIH y la negatividad; en general también es definitiva de no infección, excepto cuando existe evidencia

de exposición reciente y reiterada; en tales circunstancias se recomienda repetir la prueba de tres a seis meses respectivamente. (Álvarez, 2017).

Western Blot es una prueba altamente específica, pero por su alto costo se utiliza solo para corroborar los resultados. El resultado positivo confirma, de manera definitiva, la infección, y el negativo la descarta, excepto en casos de exposición recientemente. En los indeterminados pueden ocurrir en las fases tempranas o etapas avanzadas de la infección, con un deterioro grave del sistema inmune; en los recién nacidos de madre VIH+; en sueros hemolizados que contienen el factor reumatoide o niveles altos de bilirrubina; en las reacciones cruzadas con otros retrovirus, tales como (HTLV-I y HTLV-II); en la hipergammaglobulinemia secundaria; en multitransfundidos y enfermedades autoinmunes. (Álvarez, 2017).

Según Noda, Vidal, Pérez & Cañete (2013), el número de linfocitos T CD4+ es fundamental en la atención médica, y es un parámetro clínico para estadificar la enfermedad; esto permite clasificar el estado de la infección, y se consideran como marcadores pronósticos, lo que sirve para la elección del tratamiento farmacológico. 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 emplea una luz láser para contar y clasificar las células, según sus características morfológicas y la presencia de biomarcadores.

El conteo o rango normal de las células CD4+ en un adulto se encuentra en un rango de 800 a 1 050 cel/mL de sangre; la variación es de 500 a 1 400 cel/mL. Generalmente, se reporta la relación CD4 y CD8, que en el individuo normal es superior a 1. En los pacientes infectados de VIH, el laboratorio puede informar un enlace entre CD4 y CD8 menor que 1. Por esta razón, 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 seis años de la siguiente manera (Noda, Vidal, Pérez & Cañete, 2013):

- Primer estadio: Conteo total de células CD4+ > 500 células/mL, más de 29%.

- Segundo estadio: Conteo total de células CD4+ entre 200 y 499 células/mL, entre 14 y 28%.
- Tercer estadio: Conteo total de células CD4+ < 200 células/mL, menos del 14%.

La infección por VIH/Sida se puede clasificar en tres fases: 1) La infección aguda por el VIH es la etapa más temprana de infección y, por lo general, se manifiesta en un periodo de dos a cuatro semanas después de adquirirla. Algunas personas tienen síntomas similares en la fase aguda a una gripe; también fiebre, dolor de cabeza y erupción en la piel. Durante esta fase, el virus se reproduce muy rápidamente y se propaga en todo el cuerpo. El virus ataca y destruye una clase de glóbulos blancos (linfocitos CD4). 2) Infección crónica por el VIH, o la segunda etapa de la infección por el VIH, que es la infección crónica, también conocida como infección asintomática por el VIH o latencia clínica. Durante esta etapa, el VIH continúa multiplicándose en el organismo, pero en concentraciones muy bajas. Las personas con infección crónica por el VIH pueden no tener síntoma alguno relacionado con este. (InfoSida, 2019).

A la última etapa de la enfermedad se le conoce como Sida, que es la fase final y más grave de la infección por el VIH. Una vez el virus logra destruir el sistema inmunitario, el cuerpo no puede luchar contra las infecciones oportunistas y el cáncer. La aparición de infecciones oportunistas es la de infecciones y tipos de cáncer relacionados con infecciones, que se presentan con más frecuencia o son más graves en las personas con inmunodeficiencia que en las personas con un sistema inmunitario sano. A las personas con el VIH se les diagnostica Sida si tienen un recuento de linfocitos CD4 por debajo de 200/mm³, y se pueden manifestar ciertas infecciones oportunistas. Cuando una persona es diagnosticada con Sida, puede tener una carga viral sumamente alta y transmitir el VIH a otros con facilidad. Sin tratamiento, por lo general las personas con Sida tienden a sobrevivir un aproximado de 3 años. (InfoSida, 2019).

Efectos de la Enfermedad

Según Cydulka *et al.* (2018), la infección por el VIH se caracteriza por gran variedad de fases clínicas, que cuentan con sus respectivas manifestaciones. En la fase I de infección aguda, con la llegada del virus, en el organismo de la persona, y viéndolo desde el punto de vista clínico, se pueden mostrar varias situaciones: ser de características asintomáticas, como en la gran

mayoría de los casos, o se pueden presentar síntomas leves o graves. El cuadro clínico puede llegar a ser muy variable; los síntomas son completamente inespecíficos, siendo el más característico asociado a una gripe fuerte, la cual posteriormente se pasa sin mayor complicación. Otros de los más comunes son: fiebre, con una prevalencia mayor al 90%, fatiga, con un 70 al 90%, cefalea, del 30 al 80%, dolor de garganta, que es muy común, con más del 70%, erupciones entre el 40 y el 80%, e inflamación de los ganglios linfáticos o glándulas, de un 40 al 70%. Se cree que el 90% de las personas recién infectadas manifiestan síntomas al momento de una infección aguda por VIH.

Estos síntomas se pueden manifestar entre dos y cuatro semanas después de la infección, y pueden durar de dos a diez semanas. En los anticuerpos contra el VIH, por lo general el proceso tiene una duración de entre tres y ocho semanas después de la radiación; en algún caso, hay hasta once meses de evolución de una infección asintomática. En la infección sintomática temprana, la que es la fase III, presenta condiciones que son más comunes e intensas en presencia de la infección por VIH, una definición de Sida; esto es cuando las CD4 se encuentran en un rango de 200 a 500 células/ μ l. En esta etapa aparecen los primeros síntomas o enfermedades relacionadas con una inmunodeficiencia. Incluyen neuropatía periférica, aftas, herpes zóster recurrente, candidiasis vulvovaginal persistente, displasia del cuello uterino, púrpura trombocitopénica idiopática, tos seca, dermatitis, entre otros. (Cydulka *et al.*, 2018).

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 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. Los síntomas inespecíficos, generalmente, simulan una gripe y pasan desapercibidos. Entre los más comunes se encuentran: mayor del 90% fiebre, 70-90%, fatiga mayor al 70%, dolor de garganta del 40 al 80%, erupción del 30 al 80%, cefaleas 80% entre otras manifestaciones. (Cydulka *et al.*, 2018).

Según Cydulka *et al.* (2018), el 90% de las personas recién infectadas tiene síntomas en el momento de una infección aguda por VIH. Estos síntomas generalmente se desarrollan de dos a cuatro semanas después de la exposición, y pueden mantenerse de dos a diez semanas. Cuando aún no existen los anticuerpos contra el VIH o seroconversión, por lo general este proceso tiene una duración de entre tres y ocho semanas después de la infección; también se evidencia que algún caso se ha reportado con once meses de evolución, por un largo periodo de infección asintomática.

En la región de América Central y del Sur, el Sida sigue siendo una epidemia para personas afectadas tanto desde la introducción, como en la incidencia. Los fármacos antirretrovirales se acceden de una manera muy diferente en todos los países; uno de ellos es Brasil, que cuenta con el mejor abordaje y acceso universal. En cuanto a las manifestaciones clínicas, no ha existido un patrón homogéneo; en Brasil, antes de la llegada del tratamiento antirretroviral de gran actividad, las infecciones oportunistas se presentaban más en las regiones de descendencias africanas o haitianas, a diferencia del resto de América, lo cual evidenció un aumento a las infecciones por micobacterias, hongos y la neumonía por *P. jiroveci*, o las infecciones virales. (Iribarren, González, Prous & Arribas, 2008).

Según Garza, González & Ocampo (2014), la infección inicial por VIH el 50% de los pacientes infectados con VIH presentan signos y síntomas clínicos de infección aguda después de un periodo de incubación es muy variado de dos a seis semanas y mantiene a lo largo de dos semanas aproximadamente. Los síntomas se han descrito en pacientes de todos tipos de poblaciones de riesgo para el VIH. Se ha identificado un síndrome viral similar de la mononucleosis infecciosa, reportado por primera vez en 1985 y conocido como síndrome retroviral agudo. Los síntomas que se presentan son poco específicos y variables: fiebre de 39C°, mialgias, astenia, adinamia y artralgias.

También se han evidenciado tonsilitis, úlceras en la cavidad oral y en diferentes partes del cuerpo. Cuando ocurren en la mucosa oral pueden causar disfagia severa, provocando pérdida de peso. En caso de que esta sintomatología persistiera durante más de dos semanas, se relaciona con un pronóstico desfavorable. Otros signos y síntomas menos frecuentes son: adenopatías no

dolorosas, presentes en el 50% de los casos, y síntomas gastrointestinales tales como, dolor abdominal transitorio, anorexia, náusea, diarrea y vómito. El VIH se ha aislado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) durante la infección primaria, manifestándose con síntomas neurológicos como: cefalea, dolor retroorbitario, fotofobia, radiculopatías y encefalitis. (Garza, González & Ocampo, 2014).

El VIH-1 facilita la adquisición y reactivación del herpes entre otros tipos de este, y también facilita la adquisición y replicación del VIH; en los pacientes con deterioro del sistema inmunológico, las lesiones herpéticas ocurren con mayor frecuencia. Las cuales son anormales y tienen una menor probabilidad de autolimitarse, en relación con las lesiones presentes en pacientes inmunocompetentes, aumentando, por lo tanto, la transmisión del VIH-1. El virus del herpes simple se transmite a través del contacto de las membranas mucosas, asociándose comúnmente a enfermedad labial en el tipo 1 y anogenital en el tipo 2, aunque el número de casos de infección cruzada ha ido en aumento secundario a la exposición sexual. (Garza, González & Ocampo, 2014).

La tuberculosis es una manifestación oportunista, que sucede en el 20% de los pacientes con el VIH, donde las formas extrapulmonares son muy frecuentes. En cuanto a los parásitos intestinales, se ha identificado un aumento de *Isospora sp.*, *Cryptosporidium sp.* En otros países, por *Strongyloides sp.* y *Giardia sp.*, *Cyclospora sp.*, que son patógenos intestinales emergentes en diversos países latinoamericanos. La estrongiloidiasis se asocia con gran frecuencia a síndromes de hiperinfección en pacientes con el VIH, y se han descrito casos de diseminación asociada a reconstitución inmunitaria tras el inicio del TARGA. (Iribarren, González, Prous & Arribas, 2008).

Prevención

El Sida continúa siendo uno de los problemas sanitarios más grandes a nivel mundial, por lo que se necesita realizar acciones y programas de salud para la prevención del VIH/Sida y enfermedades de transmisión sexual, especialmente al nivel de atención primaria. Se hacen grandes esfuerzos especiales para llegar hasta quienes no tienen acceso a los programas de

atención de la salud reproductiva. Se ha buscado la igualdad, el desarrollo y la paz de las mujeres, reconociendo que la transmisión del VIH en muchas ocasiones es consecuencia de violencia sexual, vulnerabilidad social, y existe desigualdad de género, que es una limitante para prácticas de sexo seguro, por lo cual esta emergencia requiere una acción inmediata, resoluciones y recomendaciones programáticas y de políticas públicas para ayudar a los líderes en su abordaje. (Sánchez & Antinori, 2017).

La epidemia del VIH, o el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Sida), se ha convertido en un problema prioritario de salud pública en todo el mundo, con repercusión de impactos sociales en lo económico, político, familiar, psicológico y ético. La Organización de las Naciones Unidas para la prevención del Sida estimó que existían, en el mundo, aproximadamente 62 millones de personas que vivían con el virus del VIH, con afecciones predominantes en individuos de 10 a 24 años. Aunque la prevalencia en la población general es menor al 1%, la epidemia se concentra en grupos específicos. En el 2011, la prevalencia estimada era: en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (17.1%) en hombres trabajadores del sexo (16.6%) y en usuarios de drogas inyectables (5.77%). El crecimiento de casos de VIH/Sida es causante de múltiples problemas de tipo familiar, social, económico y de salud. (Sánchez & Antinori, 2017).

Osorio *et al.* (2017) mencionan varios factores de protección en situaciones sexuales de riesgo, que son el asertividad sexual, la autoeficacia para prevenir el VIH/Sida, la capacidad para el inicio de actividades sexuales, rechazarlas si son no deseadas y negociar las conductas sexuales deseadas, el empleo de métodos anticonceptivos y los comportamientos sexuales más saludables. El segundo punto se define como la percepción que el joven tiene de su competencia para desarrollar una conducta sexual eficaz, y así prevenir el Sida. Existe literatura que señala como conductas sexuales de riesgo al sexo casual, la actividad sexual sin protección, bajo el efecto del alcohol y/o drogas, no usar condón, tener múltiples parejas sexuales, iniciar la vida sexual de manera temprana, entre otras.

El Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América (2019), manifiesta que cualquier persona se puede infectar por el VIH. Existen métodos para evitar la infección, tales como: se deben realizar pruebas periódicamente con la pareja, hacerse la

prueba antes de tener relaciones sexuales. El VIH se transmite principalmente por vía sexual, ano o vagina, sin método de barrera como el condón, o al no tomar los medicamentos para prevenir o tratar la infección. El uso de condón correctamente es vital durante las relaciones sexuales. El limitar el número de parejas sexuales es fundamental, ya que cuantas más parejas se tengan, se corre mayor riesgo de alguna otra enfermedad de transmisión sexual (ETS), y esto pueden incrementar el riesgo de transmisión del VIH.

Al realizarse pruebas y los tratamientos para otras enfermedades de transmisión sexual, tener una ETS puede incrementar el riesgo de infección por el VIH, o para evitar propagación a otras personas. PrEP es una profilaxis de preexposición; es una opción para prevenir el VIH para las personas que no tienen el virus, pero que corren un alto riesgo de contraerlo. Este tratamiento implica ingerir un medicamento especial contra el VIH; su toma es todos los días, para disminuir el riesgo de contraer el VIH a través del sexo o el uso de drogas inyectables. La PrEP se tiene que combinar siempre con otras alternativas de prevención, como el uso de condones. No se deben utilizar drogas inyectadas, pero se debe emplear solamente equipo de inyección y agujas esterilizadas, y nunca compartir el equipo con otras personas. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América, 2019).

Antirretrovirales

Según Flexner (2019). El tratamiento para la infección por el VIH se le conoce como el de fármacos antirretrovirales (TAR), el cual es una combinación de varios medicamentos contra la infección, que se debe tomar a diario. El TAR no cura el VIH, pero los medicamentos contra este les ayudan, a las personas que lo tienen, a llevar una vida más larga y sana; de esta manera se evita el desarrollo de enfermedades oportunistas, debido al debilitamientos del sistema inmune por causa del virus. Los medicamentos contra el VIH evitan que se continúe reproduciendo, lo que reduce su concentración en el cuerpo, y los medicamentos contra él también reducen su riesgo de transmisión.

Las personas que ya conocen su estado seropositivo deben iniciar la toma de medicamentos específicos contra el VIH lo más pronto posible, para poder controlar la

replicación de este, y se restaure la inmunidad de ellas al aumentar los linfocitos T CD4+. Por las características fisiopatológicas de la enfermedad, así como por los agentes terapéuticos que afectan al virus y al huésped, es necesario desarrollar una terapia racional y efectiva. Es sumamente importante, que quienes tengan complicaciones, que son características del Sida, o estén en la etapa temprana de la infección por el VIH, comiencen a tomar inmediatamente los medicamentos para combatirlas. (Flexner, 2019).

Historia de los Antirretrovirales

Para el año 1964, el científico estadounidense Jerome Phillip Horwitz logró sintetizar, por primera vez, la molécula de Zidovudina o Azidotimidina (AZT), gracias a una subvención del US National Institutes of Health. Durante 1981 se reportaron los primeros casos de Sida en Estados Unidos de América, hasta 1983, cuando se identificó por primera vez el virus de la Inmunodeficiencia Humana como causa de la infección directa. Una colaboración en conjunto de un grupo de científicos de GSK y de colegas de los institutos nacionales del cáncer de EE.UU., hizo posible que en 1986 se demostraran los primeros resultados positivos, durante un ensayo clínico de pacientes con Sida, que recibieron tratamiento con el primer antirretroviral. Ochenta y cinco países en todo el mundo le habían informado sobre la existencia de casos de Sida a la Organización Mundial de la Salud, donde EE.UU. encabezó con más de 42 000 casos registrados. (GSK, 2018).

Tan solo después de cuatro años del descubrimiento del virus, en 1987, el AZT fue aprobado de manera excepcional por la agencia reguladora estadounidense, la FDA, siendo así la primera terapia antirretroviral contra la infección por VIH, que tiene consecuencias devastadoras en diferentes partes del planeta. Es por esto que la sensibilización de la sociedad y la concienciación pública sobre la infección del VIH comenzó a ser prioritaria, impulsando en 1988 las primeras campañas educativas para VIH y el uso del preservativo en España bajo un lema: “Sí da, no da”. La Conferencia Internacional sobre el Sida de Vancouver marcó el inicio de lo que sería la gran e importante mejora de la terapia antirretroviral. (GSK, 2018).

Clasificación de Antirretrovirales

Según Ribera, Tuset, Martín & Del Cacho (2011), existe gran variedad de fármacos contra el VIH, que modifican significativamente el proceso evolutivo de la infección, con una reducción de su mortalidad. Actualmente, la combinación adecuada de diferentes fármacos antirretrovirales permite controlar la replicación viral y mantener o restaurar el sistema inmune, en la gran mayoría de pacientes, de manera que la esperanza de vida aumenta. Sin embargo, hay importantes desafíos como: no se ha podido eliminar el virus del organismo; se debe tomar el tratamiento de por vida; la complejidad de algunos esquemas y sus efectos adversos, que afectan la adherencia terapéutica y causan la no deseada resistencia a diferentes fármacos, lo cual ha elevado el costo de estos medicamentos, causando la dificultad de ser administrados en los países en vías de desarrollo.

Ribera, Tuset, Martín, & Del Cacho (2011) manifiestan que, durante el 2010, se habla de las características de los fármacos antirretrovirales de la siguiente manera:

En noviembre de 2010 se encuentran comercializados en España 22 fármacos antirretrovirales (ARV), que pertenecen a 6 clases según su mecanismo de acción: 1) inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN) (abacavir, didanosina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, zidovudina y tenofovir), 2) inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) (efavirenz, etravirina y nevirapina), 3) inhibidores de la proteasa (IP) (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir), 4) inhibidores de la entrada (enfuvirtide), 5) inhibidores de los correceptores CCR5 (maraviroc) y 6) inhibidores de la integrasa (raltegravir). Todos ellos se encuentran indicados en el tratamiento de la infección por el VIH-1, en combinación con otros ARV. (párr. 1).

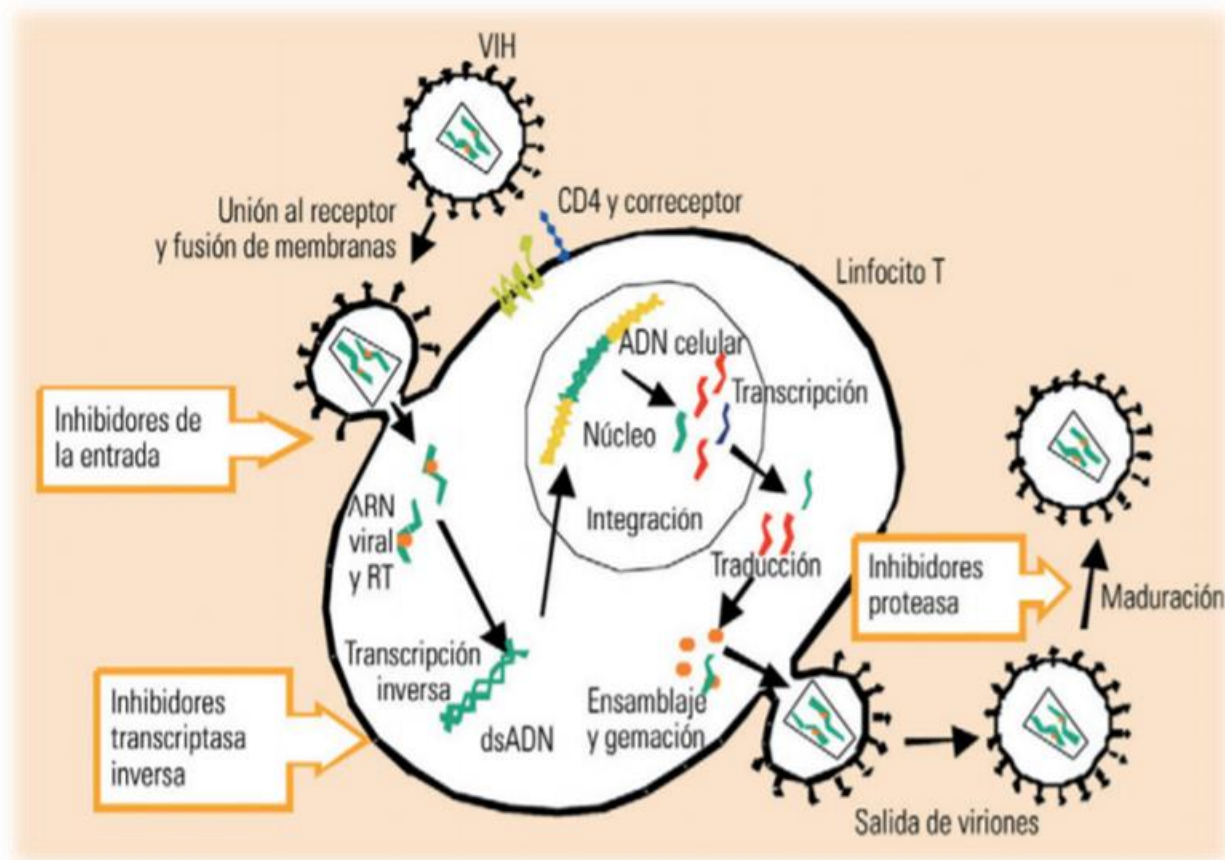
Estos medicamentos, en general, mostraron ser efectivos contra el VIH-2, excluyendo a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. Enfuvirtide, maraviroc y algunos son activos frente al virus de la hepatitis B, tales como: lamivudina, emtricitabina y tenofovir. Las características de estos medicamentos son propias de cada familia, y diferentes a

otros fármacos de la misma familia. lo que logró identificar diferentes regímenes terapéuticos eficaces en función de los estilos de vida y características de los individuos: la tolerabilidad, simplicidad, adaptación al estilo de vida y al escenario clínico: simplificación, rescate y resistencias. (Ribera, Tuset, Martín, & Del Cacho, 2011).

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

El grupo de los ITIAN fue la primera familia de fármacos antirretrovirales que se desarrolló. En concreto, la zidovudina (ZDV) fue la pionera de todos ellos, siendo aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del Sida en 1987. Este grupo de fármacos actúa inhibiendo la enzima transcriptasa inversa, evitando, con ello, la transformación del ARN viral en ADN viral y, por tanto, su integración en el genoma de la célula hospedadora, y el consecuente inicio de la replicación. Los ITIAN se incorporan a la cadena del DNA viral actuando como “falsos” nucleósidos, impidiendo la elongación de esta y como consecuencia de la replicación viral. En el primer grupo se encuentran didanosina y abacavir. Dentro del segundo grupo están zidovudina y estavudina, que son análogos de timidina y lamivudina, emtricitabina y zalcitabina, análogos de citidina. En la actualidad solo siete de estos ocho ITIAN se encuentran disponibles. (Bernal, 2013).

Figura 13. Ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y dianas terapéuticas. RT: transcriptasa inversa de cadena doble.

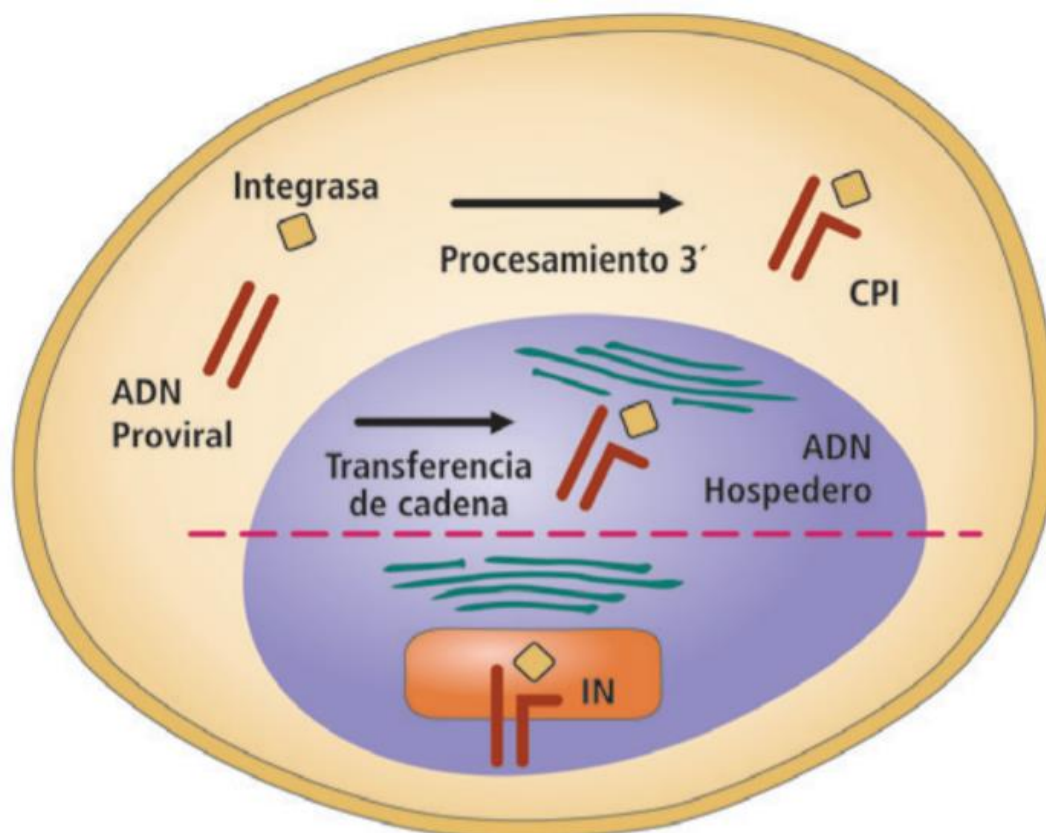


Nota: García, Simarro, & Nóvoa, (2006).

Inhibidores de la Integrasa

Guevara, Blanco & Arredondo (2010) mencionan que los inhibidores de la integrasa constituyen la familia de medicamentos antirretrovirales más recientemente aprobada para su uso clínico. Raltegravir es un medicamento más nuevo, con atributos importantes, que lo hacen una herramienta que se debe tener en cuenta en esquemas de rescate, terapia de cambio y acorde con la consideración de paciente naive; es decir, se pasó a un periodo en el que la supervivencia es cada vez mayor y las infecciones oportunistas tienden a disminuir. También se comenzaron a reconocer problemas que inicialmente existían, como: los efectos secundarios y la toxicidad de la medicación.

Figura 14. Mecanismo de acción de los inhibidores de transferencia de la Integrasa (INSTI).



Nota: Gualtero, et al, (2019).

Las alteraciones, efectos propios de los pacientes con las enfermedades crónicas, y la aparición de resistencia a los medicamentos disponibles, cada vez hacen que se cuente con menos opciones terapéuticas para tratar a algunos de estos pacientes. Actualmente, se ha hecho necesaria la búsqueda de nuevas alternativas de medicamentos antirretrovirales, dentro de las familias de medicamentos conocidas, pero aún más importante es la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos sobre los cuales incidan fármacos a los que no ha sido expuesto al virus, y que no han desarrollado resistencia. (Guevara, Blanco & Arredondo, 2010).

Esquemas Simplificados

El tratamiento antirretroviral simplificado consiste en el cambio de régimen de un TAR eficaz por otro más sencillo, que mantenga la efectividad. La simplificación del tratamiento

antirretroviral se realiza mediante la disminución del número de pastillas, reduciendo el número de dosis o reduciendo el número de fármacos activos. La simplificación permite evitar los efectos adversos. Las interacciones o restricciones alimentarias mejoran la adherencia, permiten disminuir los costes de la terapia antirretroviral y, eventualmente, reservan familias de fármacos para el futuro, en caso de presentarse la resistencia al tratamiento; por eso la adherencia es un elemento clave para el éxito del TAR. Antes, los regímenes terapéuticos iniciales eran tomas de hasta veinte comprimidos diarios distribuidos en tres dosis, lo cual afectaba la adherencia al tratamiento a lo largo del tiempo. (Pérez, 2017).

Las estrategias simplificadas iniciales buscan la disminución del número de tabletas diarias. El efecto de la adherencia en la supresión viral también varía según el tipo de paciente, siendo más evidente en pacientes nuevos. Otra estrategia de simplificación, que permite disminuir el número de tomas diarias, es el cambio a fármacos dentro de la misma o distinta clase, que tengan una farmacocinética mejor, que permita, a su vez, disminuir el número de tomas diarias. La simplificación del tratamiento, mediante la disminución en el número de pastillas o de tomas diarias, es una herramienta eficaz y plenamente establecida en los tratamientos actuales, incluso de terapias de inicio. (Pérez, 2017).

La simplificación, a través de la reducción del número de fármacos activos, responde a un esfuerzo de la comunidad científica, para evitar efectos adversos, mejorar adherencia, reservar familias de fármacos para tratamiento a futuro, y hacer más sostenible el tratamiento. En la monoterapia se realiza con IP potenciados, lo que es necesario con condiciones fundamentales, pues los medicamentos que se emplean como monoterapia poseen una barrera genética alta, para no favorecer la resistencia o fracasos virológicos secundarios, y que permitan mantener la supresión viral en plasma. Los inhibidores de proteasa potenciados con dosis bajas de ritonavir favorecen niveles más adecuados y, por tanto, han sido los fármacos con esta estrategia. (Pérez, 2017).

Tabla 1. Medicamentos antirretrovirales en un solo comprimido

Combinación	Nombre
Efavirenz, emtricitabina, y fumarato de disoproxilo de tenofovir	Atripla®
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, y alafenamida de tenofovir	Genvoya®
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, lamivudina, y fumarato de disoproxilo de tenofovir	Symfi®
Efavirenz, lamivudina, y fumarato de disoproxilo de tenofovir	Symfi Lo®
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®

Nota: Elaboracion propia, recuperado de Department of Health and Human Services USA (2019).

Atripla

Deeks & Perry (2010) mencionan las características farmacológicas de las tabletas de Atripla de la siguiente manera:

El inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, efavirenz, y los dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) ahora están disponibles como un régimen de un solo comprimido (efavirenz / emtricitabina / tenofovir DF 600 mg / 200 mg / 300 mg; Atripla®). El régimen de comprimidos únicos de efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir DF es la primera formulación de terapia antirretroviral triple (TAR) de un solo comprimido una vez al día disponible para el tratamiento de la infección por VIH y, en la UE, está indicado para su uso en adultos infectados con VIH-1 que han sido suprimidos virológicamente durante > 3 meses con su régimen de TAR actual. (párr. 1).

Indicaciones y Dosificación

Atripla es un medicamento antiviral, empleado como tratamiento para pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1). Se utiliza solo en pacientes que tienen una concentración de virus en sangre constante por debajo de 50 copias/ml durante más de tres meses, con su tratamiento combinado actual para el VIH. No se debería administrar en pacientes que no hayan respondido, o que hayan dejado de responder al tratamiento combinado previo para el VIH. (European Medicines Agency, 2018).

Según European Medicines Agency (2018), Atripla no se debe iniciar en pacientes que presentan resistencia a cualquiera de los tres principios activos contenidos en él. Es un medicamento que solo se podrá dispensar con receta médica, y el tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por el VIH. La dosis recomendada de Atripla es de un comprimido una vez al día, siempre a la misma hora. Se recomienda tomarlo con el estómago vacío (dos horas), y al acostarse preferentemente. Los pacientes deben tomar el medicamento, sin saltarse ninguna dosis.

Farmacocinética

Horberg & Klein (2010), en una publicación sobre la actualización sobre el uso de Atripla® en el tratamiento del VIH en los Estados Unidos. VIH/Sida, mencionan sobre su farmacocinética de la siguiente manera:

Atripla está disponible para administración oral y se encontró que es bioequivalente a la combinación de preparaciones de un solo fármaco en un estudio cruzado de etiqueta abierta de 48 sujetos sanos. Como producto coformulado, los valores de C_{max} con alimentos, en relación con el estado de ayuno, se redujeron para emtricitabina (29%), aumentaron moderadamente (14%) para tenofovir y aumentaron considerablemente (39% -79%) para efavirenz con aumento Valores del área bajo la Curva (AUC) tanto para tenofovir como para efavirenz. Los valores de AUC son relativamente similares a los niveles de un solo fármaco para los medicamentos individuales cuando se administran en combinación. Debido a la C_{max} valores con alimentos, se recomienda tomar efavirenz con el estómago vacío (generalmente antes de acostarse), y la misma recomendación se aplica a Atripla, para aumentar los niveles en sangre de emtricitabina y reducirlos para efavirenz. (p.136).

Mecanismo de Acción

Garzón & Romero (2017) manifiestan que el efavirenz es un inhibidor análogo de la transcriptasa inversa no nucleósido del virus de la inmunodeficiencia humana VIH. El mecanismo de acción de los nucleósidos no análogos es interferir con el ciclo de vida del VIH, y así mismo evitan su replicación, debido a que estos bloquean a la enzima retrotranscriptasa o transcriptasa inversa en las células que están infectadas, deteniendo la replicación del VIH en el material genético de la célula. La enzima transcriptasa reversa favorece la conversión del ARN del VIH en ADN, utilizando el ADN de los linfocitos T-CD4, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

En la enzima evitan la adherencia del ARN del VIH que se transforme en ADN; debido a esto, el virus no fija su información genética en las células del organismo que están sanas y, asimismo, evita su duplicación. El Efavirenz (EFV) induce al citocromo P450 3A, del citocromo P450 2B6 e inhibidor de citocromo P450 2C9, del citocromo P450 2C19; también del citocromo P450 3A4. El efavirenz evidenció una reducción importante de la carga viral del VIH, que retarda o previene el daño al sistema inmunológico, y reduce el riesgo de desarrollar Sida en relación con

otros fármacos antirretrovirales. Además de esto, el EFV, al ser inductor de la actividad del sistema del citocromo P450, acelera su propio metabolismo. (Garzón & Romero, 2017).

Horberg & Klein (2010) mencionan que el mecanismo de acción de tenofovir y emtricitabina se basa en la conversión intracelular de estos fármacos a sus metabolitos activos, que luego inhiben, competitivamente, la actividad de la transcriptasa inversa del VIH, y la replicación viral. Atripla es muy eficaz cuando se prescribe adecuadamente. En los estudios clínicos de no inferioridad inicial de la formulación conjunta Atripla, no solo era la no inferioridad demostrada, en comparación con el dos veces al día efavirenz/combivir (zidovudina más lamivudina como combinación de fármacos fijo; GlaxoSmithKline plc, Middlesex, Inglaterra), pero la eficacia era también superior. Se observó el 71% de ARN del VIH <400 / ml con equivalente de Atripla, frente al 58% con el régimen basado en zidovudina, $P = 0,004$).

Se informaron menos efectos adversos, así como una mejor adherencia y eficacia al comparar truvada-efavirenz con tenofovir más lamivudina más efavirenz (dos píldoras, en comparación con tres una vez al día). En una revisión sistemática de los ensayos clínicos basados con efavirenz, se encontró que Atripla (o tenofovir más lamivudina con efavirenz) tuvo una mayor respuesta virológica y menos interrupciones que otras combinaciones de NRTI/NtRTI con efavirenz. La respuesta del recuento de células CD4 para Atripla es similar a la de sus medicamentos constituyentes. Sin embargo, los estudios iniciales indicaron una mejor respuesta de las células CD4 con Atripla que combivir más efavirenz (190 / μL frente a 158 / μL ; $P = 0,002$). (Horberg & Klein, 2010).

Posología y Forma de Administración

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (s.f.) anota que el tratamiento tiene que iniciarse por un médico con experiencia en el abordaje de la infección por VIH. En la posología en adultos, la dosis es de un comprimido, tomado vía oral, una vez al día. Si algún paciente olvida una dosis de Atripla por más de doce horas de la hora normal de su administración, debe tomar Atripla lo más antes posible, y continuar la pauta habitual de administración. En casos de olvido de una dosis de Atripla por más de doce horas, y es casi la

hora de la siguiente dosis, se tiene que tomar la dosis omitida y continuar el horario habitual de administración.

En casos en que la persona vomita en un plazo de una hora después de tomar Atripla, tiene que tomar otro comprimido. Si vomita más de una hora después de tomar Atripla, no es necesario que tome otra dosis. Se recomienda la administración de Atripla con el estómago vacío, puesto que los alimentos pueden aumentar la exposición a efavirenz, lo que puede producir un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas. Con el fin de mejorar la tolerancia a efavirenz con respecto a las reacciones adversas en el sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse. Atripla se debe tomar con el estómago vacío, a diferencia del componente individual tenofovir disoproxil, si se toma con alimentos. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, s.f.).

En los pacientes virológicamente suprimidos, puede esperarse que la relevancia clínica de esta reducción sea limitada, en caso de que esté indicada la suspensión del tratamiento con uno de los componentes de Atripla, o de ser necesario modificar la dosis. Si se suspende el tratamiento con Atripla, se debe prestar atención a la semivida prolongada de efavirenz y a las semividas intracelulares prolongadas de tenofovir y emtricitabina, por las variabilidades entre los pacientes en estos parámetros y las inquietudes relacionadas con el desarrollo de resistencia. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, s.f.).

En los pacientes de edad avanzada se administra Atripla con precaución. En la insuficiencia renal, Atripla no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina ($CrCl < 50$ ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste del intervalo de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxil, que no puede conseguirse con el comprimido de combinación. En la insuficiencia hepática, las personas con enfermedad hepática leve se pueden tratar con la dosis de Atripla recomendada, pero deben ser monitorizadas cuidadosamente por si acaso ocurriesen reacciones adversas. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, s.f.).

Si se interrumpe el tratamiento de Atripla en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB, estos se deben monitorizar estrechamente, para controlar si aparecen evidencias de agudización de la hepatitis. En cuanto a la población pediátrica, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Atripla en menores de 18 años, y la forma de administración es de comprimidos de Atripla, que se beben enteros, con agua, una vez al día. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, s.f.).

Contraindicaciones

ATRIPLA[®] está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa, demostrada previamente (por ejemplo: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas) al efavirenz, un componente de ATRIPLA[®].

Tabla 2. Contraindicaciones de Atripla.

Tipo de fármaco: nombre del fármaco	Comentario clínico
Antimicótico: voriconazol	Efavirenz reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y la administración concomitante puede disminuir la eficacia terapéutica del voriconazol. Asimismo, el voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz, lo que puede aumentar el riesgo de efectos secundarios asociados al efavirenz. Debido a que ATRIPLA [®] es un producto de combinación de dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede alterarse (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).
Derivados del cornezuelo de centeno (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina)	Posibilidad de reacciones graves o que pueden poner en peligro la vida del paciente, como toxicidad aguda por el cornezuelo, que se caracteriza por vasoespasmo periférico e isquemia

	de las extremidades y otros tejidos.
Benzodiacepinas: midazolam, triazolam	Posibilidad de reacciones graves o que pueden poner en peligro la vida del paciente, como aumento o prolongación de la sedación o depresión respiratoria.
Bloqueantes de los canales del calcio: bepridilo	Posibilidad de reacciones graves o que pueden poner en peligro la vida del paciente, como arritmias cardíacas.
Fármaco para la motilidad gastrointestinal: cisaprida	Posibilidad de reacciones graves o que pueden poner en peligro la vida del paciente, como arritmias cardíacas.
Neuroléptico: pimozida	Posibilidad de reacciones graves o que pueden poner en peligro la vida del paciente, como arritmias cardíacas.
Hipérico o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Puede causar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia al efavirenz o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNRT).

Nota: PLM[®] (2020).

Interacciones

Según PLM[®] (2020), en este apartado se explican las interacciones medicamentosas clínicamente importantes observadas con ATRIPLA[®].

Se ha comprobado que el efavirenz induce *in vivo* el CYP3A. Otros compuestos que son sustratos del CYP3A pueden presentar una disminución de las concentraciones plasmáticas cuando se administran simultáneamente con efavirenz. En los estudios *in vitro*, se ha demostrado que el efavirenz inhibe las isoenzimas 2C9, 2C19 y 3A4 del CYP, dentro de los límites de las concentraciones plasmáticas observadas de efavirenz. La administración concomitante de efavirenz con fármacos que son metabolizados

principalmente por estas isoenzimas puede producir una alteración de las concentraciones plasmáticas del fármaco administrado concomitantemente. Por lo tanto, puede ser necesario ajustar adecuadamente las dosis de estos fármacos. Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, fenobarbital, rifampicina, rifabutina) aumenten la depuración del efavirenz, produciéndose una disminución de las concentraciones plasmáticas. (párr.2).

PLM[®] (2020) menciona que la emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente vía renal. La administración simultánea de ATRIPLA[®] con otros fármacos disminuye la función renal, o los que compiten por la secreción tubular activa pueden aumentar las concentraciones séricas de la emtricitabina, el tenofovir o de otros fármacos eliminados por vía renal, tales como: aciclovir, dipivoxilo de adefovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir y valganciclovir. La administración concomitante de tenofovir y didanosina debe realizarse con precaución, y se debe controlar estrictamente a los pacientes que reciben esta combinación, a fin de detectar reacciones adversas asociadas a la didanosina; la dosis deberá suspenderse en los pacientes que presenten reacciones adversas relacionadas con este medicamento.

Se ha observado la supresión de los recuentos de linfocitos CD4⁺ en los pacientes que recibieron tenofovir con 400 mg de didanosina diariamente. Se evidenció que la combinación de lopinavir y ritonavir aumenta las concentraciones de tenofovir. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Se tiene que vigilar la manifestación de reacciones adversas asociadas al tenofovir en los pacientes que reciben la combinación de lopinavir y ritonavir con Atripla. La administración se debe suspender en las personas que presenten reacciones adversas relacionadas con el tenofovir, y no se recomienda la administración concomitante de atazanavir con Atripla[®], debido a que se ha comprobado que la administración de atazanavir con efavirenz o tenofovir disminuye las concentraciones plasmáticas de atazanavir. (PLM[®], 2020).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas mayores, a menudo informadas, probablemente relacionadas con Atripla, en los pacientes tratados hasta un máximo de 48 semanas, en el estudio AI266073, fueron: los trastornos psiquiátricos (16%), los trastornos del sistema nervioso (13%) y los

trastornos gastrointestinales (7%). Las reacciones cutáneas graves fueron: el síndrome de Stevens-Johnson y el eritema multiforme. Las reacciones adversas neuropsiquiátricas abarcaron la depresión moderada a grave, la muerte por suicidio, el comportamiento similar a una psicosis, y las convulsiones. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, s.f.).

También se identificaron episodios hepáticos graves. Se han notificado pancreatitis y acidosis láctica en algunos casos mortales, y hasta mortales. También se han notificado raros casos de insuficiencia renal, fallo renal y acontecimientos poco frecuentes de tubulopatía proximal renal (incluyendo síndrome de Fanconi), que a veces llevan a anomalías óseas, que podrían llegar hasta a fracturas, pero es poco común. Se debe monitorear y controlar la función renal de los pacientes que reciben Atripla. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, s.f.).

Efectos Adversos

Según Horberg & Klein (2010), los efectos adversos de Atripla se relacionan con los componentes constituyentes del medicamento. Es probable que los efectos adversos de efavirenz se produzcan antes que otros similares. Los efectos adversos agudos, en las seis semanas posteriores al inicio del uso de efavirenz, suelen estar relacionados con el sistema nervioso central, como alteración del sueño, trastornos neuropsicológicos (falta de concentración o cambios de humor), o erupción cutánea. La erupción suele ser maculopapular eritematosa generalizada, relacionada con el fármaco de apariencia típica. Sin embargo, se ha informado la progresión al síndrome de Stevens-Johnson, y una erupción grave requiere la interrupción del medicamento. A menudo, la erupción responde al tratamiento con esteroides, si se comienza poco después del inicio, y es posible que no requiera la interrupción del medicamento.

Las alteraciones del sueño pueden ser profundas. Se cree que las alteraciones son autolimitadas, y la mayoría de los pacientes se acostumbra a los sueños intensos. Estas alteraciones del sistema nervioso central pueden ocurrir incluso más tarde en el curso del tratamiento, y se han asociado con una adherencia y un rebote viral más deficientes; aunque los efectos neuropsiquiátricos del efavirenz pueden persistir incluso durante dos años de terapia. Por

esta razón, los efectos metabólicos perjudiciales a largo plazo no se observan generalmente con efavirenz, excepto la hipertrigliceridemia (aunque menos que con los regímenes que contienen IP), pero este efecto puede requerir tratamiento. (Horberg & Klein, 2010).

En cuanto a los efectos adversos del tenofovir, generalmente están relacionados con los efectos renales del medicamento. Los efectos adversos renales pueden ser tanto agudos como a largo plazo. Tenofovir se ha asociado con insuficiencia renal (43,3 / 100 000 personas-año en bases de datos de seguridad de acceso ampliado y postcomercialización) y disfunción tubular renal (22,4 / 100 000 pacientes-año). Varios informes de casos han descrito el desarrollo de disfunción tubular proximal en pacientes que toman tenofovir. El Swiss Cohort Study tenofovir, encontrado originalmente, es asociado con la disminución de la función renal, aunque otros estudios no han hallado aumento de la incidencia de la disfunción renal con tenofovir. (Horberg & Klein, 2010).

Algunos pacientes pueden requerir un ajuste de la dosis de tenofovir. Si es así, Atripla necesita ser reemplazado con sus componentes individuales, con una reducción de dosis apropiada basada en el aclaramiento de creatinina. Cabe señalar que, aunque los estudios han encontrado que la disminución de la función renal es mayor si se administra tenofovir con IP, aún existe una reducción significativa con efavirenz. El tenofovir se asocia, además, con el síndrome de Fanconi, un trastorno del túbulo renal proximal, que se caracteriza por la pérdida de proteínas, glucosa, aminoácidos, fosfato y bicarbonato en la orina. Además, se han descrito pérdida de densidad ósea y osteomalacia con el uso de tenofovir, pero se debate la incidencia exacta. (Horberg & Klein, 2010).

Beneficios del uso de Atripla

European Medicines Agency (2018) manifiesta que los beneficios han demostrado tener, mediante un estudio importante en el que se contó con 300 pacientes, cuya infección por el VIH ya se trataba con éxito con diversas combinaciones de antirretrovirales. En estudios, se ha comparado la eficacia del cambio a los comprimidos de Atripla con la del mantenimiento de su tratamiento combinado para el VIH, en el que estaba dando resultado el criterio de eficacia, cuya

meta principal fue la proporción de pacientes que obtuvieron una viremia inferior a 200 copias/ml después de 48 semanas.

Se mostró que la sustitución del tratamiento por Atripla fue tan eficaz como la continuación con el tratamiento combinado previo. En 48 semanas, el 89% de los pacientes que tomaron Atripla (181 de 203) y el 88% de aquellos que continuaron con el tratamiento anterior (85 de 97) presentaban cargas virales por debajo de 200 copias/ml. También, se estudió cómo se absorbía el comprimido combinado en el organismo, y se demostró que el comprimido combinado se absorbía del mismo modo que los medicamentos por separado, cuando se tomaban con el estómago vacío. (European Medicines Agency, 2018).

Genvoya

Es el primer tratamiento basado en tenofovir alafenamida, el cual demostró una alta eficacia virológica, con una importante disminución de los efectos adversos óseos y renales, en comparación con los tratamientos basados en TDF (tenofovir disoproxil fumarato). Genvoya está conformado por elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir alafenamida, o E/C/F/TAF. Es empleado en un solo comprimido, y de solo una dosis diaria para la infección por VIH. Es una nueva opción de tratamiento para una amplia variedad de pacientes con VIH. Está indicado para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de doce años, y mayores que son tratados sin tratamiento previo, o como terapia de reemplazo para pacientes que son virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 menos de 50 copias/ml) en terapia antirretroviral estable (ART), durante al menos seis meses. (Angione, Cherian & Özdener, 2018).

Indicaciones y Dosificación

Es un medicamento con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA), para el tratamiento de la infección por el VIH en adultos y niños con un peso mínimo de 25 kilogramos para pacientes que no hayan tomado antes medicamentos contra el VIH, o para reemplazar el régimen de tratamiento en curso

de la infección por el VIH. Genvoya es un esquema muy completo para el tratamiento para el VIH, que contiene cuatro medicamentos diferentes: elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, alafenamida de tenofovir, que también reducen el riesgo de transmisión del VIH a otras personas. (InfoSida, 2019)

Antes de consumir este medicamento, es importante realizarse pruebas para la infección por el virus de la hepatitis B. Se debe saber si los pacientes presentan alguna enfermedad renal crónica, y evaluar también el fósforo sérico. La dosis recomendada: una tableta por vía oral una vez al día con alimentos en pacientes con un peso corporal de al menos 25 kg, y un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 ml por minuto, o en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml por minuto, que están recibiendo hemodiálisis crónica. En los días de hemodiálisis, administrar genvoya después de esta, y en pacientes con insuficiencia hepática no se recomienda. (InfoSida, 2019).

Farmacocinética

La toma de Genvoya® con una comida ligera, o con una comida grasa, no afectó los valores globales de exposición a tenofovir alafenamida (TAF) en un grado clínicamente importante, porque se hidroliza en las células producir tenofovir, que es el metabolito principal, fosforilado al metabolito activo tenofovir difosfato. En Genvoya hay una dosis de 10 mg de TAF, dando concentraciones intracelulares de tenofovir difosfato más de cuatro veces superiores y una concentración del 90% menor en plasma, en comparación con una dosis oral de 245 mg de tenofovir disoproxil, administrado en elvitegravir/cobiscistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil (Stribild®: E/C/F/TDF). (Terapéutico, 2016).

En los datos farmacocinéticos del estudio GS-US292-0106, en pacientes adolescentes naive, se sugiere que las exposiciones plasmáticas a TAF y Tenofovir (TFV) son equivalentes en adultos y adolescentes. La unión a proteínas plasmáticas (UPP) es del 98-99%, que es elevada para elvitegravir, y de cobicistat es del 97-98%. Para ex vivo tenofovir alafenamida mostró una unión del 80%, y la eliminación de EVG/r y Cobicistat es mayormente por heces, y en menor medida, por orina. En cambio, emtricitabina (FTC) se elimina por orina y en menor medida por

heces, y otros se eliminan por filtración glomerular y secreción activa en orina. (Terapéutico, 2016).

Mecanismo de Acción

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (s.f.), en la ficha técnica de Genvoya, menciona características tales como su mecanismo de acción, que es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa del VIH, la cual es una enzima codificada por el VIH-1 necesaria para la replicación viral. Una vez inhibida, esta bloquea la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) del VIH en el ADN genómico del huésped, con el consiguiente bloqueo de la formación de provirus del VIH-tipo I y de la propagación de la infección viral.

Cobicistat es un inhibidor muy selectivo del mecanismo de enzimas del citocromo P450 y de la subfamilia CYP3A. La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A, mediante el cobicistat, aumenta la presencia sistémica de los sustratos de CYP3A, como elvitegravir, cuya biodisponibilidad resulta limitada, y su semivida acortada por el metabolismo dependiente de CYP3A. (La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, s.f.).

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa, análogo de nucleósidos (ITIAN), y un análogo nucleósido de 2-desoxicitidina. Emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe la replicación del VIH a través de su incorporación en el ADN viral, mediante la transcriptasa inversa del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Emtricitabina muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y la Hepatitis B. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, s.f.).

Tenofovir alafenamida y un profármaco fosfonamidato de tenofovir (análogo de 2-desoxiadenosina monofosfato): tenofovir alafenamida es permeable en las células, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular, mediante hidrólisis por la catepsina. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la TI del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Tenofovir muestra actividad

frente al VIH-1, al VIH-2 y al VHB. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, s.f.).

Posología y Forma de Administración

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (s.f.) dice que la posología en los adultos y pacientes pediátricos de seis años o mayores es con un peso de al menos 25 kg. Se debe consumir un comprimido que se debe tomar una vez al día con alimentos. En caso de olvidar alguna dosis de Genvoya, en el plazo de 18 horas de la hora normal de administración, se debe tomar Genvoya lo antes posible con alimentos, y continuar la pauta habitual de administración. Si se olvida una dosis de Genvoya por más de 18 horas, no se debe tomar la olvidada, y se tiene que continuar el horario habitual de toma.

De haber insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis de Genvoya en pacientes mayores de doce años y de más de 35 kg de peso corporal. El aclaramiento de creatinina (ClCr) normal es de ≥ 30 ml/min. Genvoya sí se debe suspender en los pacientes con un ClCr que descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento, y no se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque, en general, se debe evitar si se puede utilizar en estos pacientes si se consideran los beneficios de la terapia asociados a los posibles riesgos. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, s.f.).

En casos de insuficiencia hepática, no se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado Genvoya en pacientes con esta patología; por tanto, no se recomienda el uso de Genvoya en pacientes con insuficiencia hepática grave, y en la población pediátrica no se cuenta todavía con la seguridad y eficacia de Genvoya en niños menores de seis años o con un peso corporal menor de 25 kg. Los tratamientos con cobicistat y elvitegravir, durante el embarazo, producen una menor exposición a elvitegravir. No se debe iniciar el tratamiento con Genvoya durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Genvoya se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, s.f.).

Contraindicaciones

Según en el vademécum de P.R. (2020), menciona las principales contraindicaciones de Genvoya de la siguiente manera:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Administración concomitante con fármacos altamente dependiente de la CYP3A, debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves o potencialmente mortales o pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a GENVOYA®: antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina, antiarrítmicos: amiodarona, quinidina. Antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína. Antimicobacterianos: rifampicina. Derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina. Fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal: cisaprida. Medicamentos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Inhibidores de la HMG Co-A reductasa: lovastatina, simvastatina. Neurolépticos: pimozida. Inhibidores de la PDE-5: sildenafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam. (párr.5).

Interacciones

Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (s.f.), Genvoya no se debe administrar con otros antirretrovirales. Las interacciones que se han estudiado se han realizado solo en adultos. No se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo, lamivudina o adefovir dipivoxil, empleados en el tratamiento de la infección por hepatitis B. Elvitegravir lo metaboliza por CYP3A, principalmente, por lo que los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden alterar la exposición a elvitegravir. La administración con medicamentos inductores de CYP3A puede llevar a concentraciones plasmáticas disminuidas de elvitegravir, y un efecto terapéutico reducido de Genvoya.

Cobicistat es un potente inhibidor del mecanismo de CYP3A, y también es un sustrato de CYP3A. Cobicistat es también un inhibidor débil de CYP2D6 y se metaboliza, en menor grado, a través de CYP2D6. Los medicamentos que bloquean CYP3A reducen el aclaramiento de cobicistat, causando concentraciones plasmáticas aumentadas de cobicistat. Los medicamentos que son altamente dependientes del metabolismo de CYP3A, y tienen un elevado metabolismo de primer paso, son los más susceptibles a aumentos grandes en la exposición, cuando se administran de forma concomitante con cobicistat. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios s.f.).

Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (s.f.), Genvoya, con ciertos medicamentos, principalmente metabolizados por CYP3A, puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo que se asocia con la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves o potencialmente mortales, como vasoespasmos periféricos o isquemia (dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina), o miopatía, incluidas rabdomiólisis (simvastatina, lovastatina), o sedación prolongada o aumentada, o depresión respiratoria (midazolam administrado por vía oral o triazolam).

Genvoya y otros medicamentos son metabolizados por CYP3A, tales como: amiodarona, quinidina, cisaprida, pimozida, lurasidona, alfuzosina y sildenafil para la hipertensión arterial pulmonar. Genvoya está contraindicado con medicamentos inductores del CYP3A, tales como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, que pueden causar una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, ocasionando una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de posible resistencia. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, s.f.).

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3. Reacciones adversas Genvoya

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	Anemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Sueños anormales.
Poco frecuentes:	Ideas de suicidio e intento de suicidio (en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica preexistente), depresión.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas.
Frecuentes:	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia.
Poco frecuentes:	Dispepsia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción.
Poco frecuentes:	Angioedema ^{3, 4} , prurito, urticaria ⁴ .
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Fatiga.

Nota: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (s.f.).

Efectos Adversos

En cuanto a los efectos secundarios de Genvoya, puede causar muchos, como: náuseas o mareo ocasional, los cuales son manejables. El ácido láctico en la sangre, también conocido como acidosis láctica, es uno de los efectos más graves. Hay trastornos de hígado y nuevos trastornos de los riñones o empeoramiento de los existentes, incluso insuficiencia renal. Otro efecto secundario es un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria o IRIS. El IRIS es una enfermedad que a veces ocurre cuando el sistema inmunitario comienza a recuperarse, después

del tratamiento con un medicamento contra el VIH. Una vez el sistema inmunitario se fortalece, puede tener una reacción más fuerte a una infección oculta. (InfoSida, 2019).

Varios medicamentos contra el VIH pueden causar diversos efectos secundarios. Además, las personas que toman el mismo medicamento contra el VIH pueden tener efectos secundarios, que pueden durar solo algunos días o semanas. Por ejemplo, fatiga y dificultad para dormir son algunos de esos efectos secundarios a corto plazo, y otros efectos secundarios de algunos medicamentos contra el VIH pueden causar problemas que no se manifiestan en meses o años después de tomarlos; por ejemplo: una alta concentración de colesterol, que puede desencadenar enfermedades cardíacas. (InfoSida, 2019).

Beneficios del Uso de Genvoya

European Medicines Agency (2018) dice que se ha investigado el uso, en estudios principales, en los que participaron adultos infectados por VIH-1, quienes no habían recibido tratamiento anteriormente. Genvoya se comparó con otro medicamento antivírico, que contenía los principios activos elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil. El principal de valoración de la eficacia se basó en la reducción de los niveles de VIH-1 en sangre; se consideró que la infección había respondido al tratamiento si la carga vírica en la sangre del paciente era inferior a 50 copias/ml de ARN del VIH.

Después de 48 semanas, se observó una carga viral por debajo de 50 copias por ml de sangre en el 97% de los pacientes que cambiaron a Genvoya, y en el 93% de los pacientes que mantuvieron su tratamiento habitual. En un estudio, participaron 23 niños con un rango de 8 a 11 años, que pesaban al menos 25 kg, y se mostró que después de 48 semanas de tratamiento con Genvoya, la carga vírica se reducía a menos de 50 copias/ml en todos los pacientes. Otros indicaron que Genvoya puede utilizarse de forma segura en niños de seis años. (European Medicines Agency, 2018).

Guía de Recomendaciones Internacionales

Inicio de la Terapia Antirretroviral

La Organización Panamericana de la Salud (2018) manifiesta que se debe iniciar el TAR una vez confirmado el diagnóstico de infección por el VIH. Durante este período previo a la administración del TAR, se observó que la mortalidad y la pérdida durante el seguimiento eran importantes, sobre todo en las personas con infección avanzada por el VIH; esto motivó que las investigaciones se centraran en evaluar si los enfoques para apoyar el inicio rápido del TAR, incluido el inicio de este el mismo día en que se diagnosticó la infección por el VIH, o se determinó que se cumplían las condiciones para el tratamiento, podrían reducir la pérdida de contacto durante la atención, antes de que comenzara el TAR y mejoraran los resultados clínicos. (Organización Panamericana de la Salud, 2017).

A las personas que acuden por primera vez, o que regresan en busca de atención, se les deben hacer un historial y exploración clínicos, para evaluar si presentan alguna infección oportunista importante, tal como tuberculosis o meningitis, antes de proponerles el inicio rápido del TAR. La determinación de la cifra de linfocitos CD4 ya no es un requisito para comenzar el TAR; debería hacerse este recuento para determinar si el paciente tiene una infección avanzada por el VIH. Con las personas sin signos ni síntomas de tuberculosis, o de otras infecciones oportunistas, y cuyos resultados en la prueba de detección del antígeno criptocócico sean negativos, se podría comenzar el TAR el mismo día. (Organización Panamericana de la Salud, 2017).

Según World Health Organization (2016), en adultos y adolescentes mayores de diez años con VIH, se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR) sin importar la etapa clínica ni el recuento de células CD4. El TAR debe iniciarse en VIH severo o avanzado, estadio clínico en fase 3 o 4. El recuento de $CD4 \leq 350$ células/mm³, en ensayos controlados, evidencia que el inicio temprano de la TAR aumenta la probabilidad de restaurar la inmunología, teniendo como resultado una reducción en la mortalidad, la morbilidad y la transmisión del VIH. En cuanto a las mujeres embarazadas o en lactancia con el VIH, la recomendación indica iniciar el TAR independientemente de la etapa clínica, en cualquier recuento de células CD4, y continuar con el tratamiento de por vida.

En los beneficios hay mejores resultados de salud general de las personas, una tasa baja de transmisión de madre a hijo, y el potencial de reducción de la transmisión horizontal del VIH. Para niños menores de diez años, la OMS menciona que el tratamiento antirretroviral tiene que iniciarse en todos los niños diagnosticados por la infección de VIH, independientemente de la etapa clínica y en cualquier recuento de células CD4. Como prioridad, el TAR debe iniciarse en todos los niños ≤ 2 años o niños menores de cinco años con recuento clínico en estadio 3 o 4, o recuento de CD4 ≤ 750 células/mm³, o porcentaje de CD4 $<25\%$, y niños de cinco años y mayores con la enfermedad, etapa 3 o 4, o recuento de CD4 ≤ 350 células /mm³. (World Health Organization, 2016).

Personas sin Tratamiento Previo

Department of Health and Human Services USA (2019) manifiesta que el tratamiento general de inicio, recomendado para la mayoría de las personas con VIH, quienes no han iniciado un pretratamiento antirretroviral previo, consta de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), combinados con un tercer fármaco ARV activo de una de las tres clases de fármacos: un inhibidor de la integrasa (II), un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) o un inhibidor de la proteasa (IP), más un potenciador farmacocinético (cobicistat y ritonavir). En las mujeres de edad fértil, se debe realizar una prueba de embarazo previa. Para el caso de adultos y adolescentes, el régimen recomendado es: bictegravir/tenofovir alafenamida/emtricitabina, dolutegravir/abacavir/lamivudina, solo para pacientes con un HLA-B*5701 negativo (Dolutegravir/tenofovir /emtricitabina) y (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 4. Tratamiento de primera línea para adultos, adolescentes, niños, mujeres embarazadas y en lactancia

TAR de primera línea	Regímenes preferidos	Regímenes de primera línea alternativos
Adultos	Tenofovir + Lamivudina/ 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/ Emtricitabina + Efavirenz.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zidovudina + Lamivudina ○ + Efavirenz o Nevirapina. ○ Tenofovir + Lamivudina /Emtricitabina + Nevirapina.
Adolescentes	Tenofovir + Lamivudina/ 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. ○ 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 +	<ul style="list-style-type: none"> ○ Abacavir o zidovudina + Lamivudina + Nevirapina.

	Lopinavir.	
--	------------	--

Nota: Elaboración propia, recuperado de World Health Organization (2016).

Tratamiento de Segunda y Tercera Línea

En la recomendación, por parte de la OMS, para el régimen de segunda línea, está utilizar dos ITIAN y un IP. Los fármacos empleados en la primera línea son los que determinan la estructura de la segunda. Los pacientes en un régimen de segunda línea, que falla y sin nuevas opciones de medicamentos ARV, deben continuar el esquema tolerado, y en 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. (World Health Organization, 2016).

Tabla 5. Tratamiento de primera, segunda y tercera línea para adultos, adolescentes, niños, mujeres embarazadas y en lactancia

Población	Régimen de primera	Régimen de segunda	Régimen de tercera línea
Adultos y adolescentes Mayores de 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.
Mujeres embarazadas y en lactancia	2 ITIAN + Efavirenz.	2 ITIAN + Atazanavir o lopinavir.	Darunavir + Dolutegravir o raltegravir ± 1-2 ITIAN.
		2 ITIAN + Darunavir.	
Niños De 0-10	2 ITIAN + Lopinavir.	< de 3 años: 2 ITIAN + Raltegravir.	2 ITIAN + Raltegravir.

años		>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: Elaboración propia, recuperado de World Health Organization (2016).

Infección Aguda y Reciente (Temprana) por VIH

La prueba genotípica de resistencia tiene, como finalidad, saber si el paciente ha sido infectado por virus que han desarrollado mutaciones de resistencia frente a uno o más FARV. Se debe evitar la inclusión de estos en el régimen inicial de TAR. La recomendación unánime de esta prueba se basa en que la prevalencia de resistencia primaria del VIH se mueve en torno al 10%, y en que es coste-efectiva. La determinación del tropismo del VIH por los correceptores celulares antes de iniciar el TAR solo se exige si uno de los FARV elegidos es un antagonista del CCR5-6. Hasta ahora no se recomienda como práctica habitual. (Lozano & Domingo, 2011).

Se debe conocer el estado actual acerca del virus de la hepatitis B. Antes de prescribir el TAR, es preciso saber si existe o no coinfección por él, pues en caso afirmativo aquel debe incluir TDF y emtricitabina o lamivudina, que son también fármacos muy eficaces contra el VHB, y constituyen la terapia de elección para la hepatitis B en los pacientes infectados por el VIH. Por otro lado, ya que la nefrotoxicidad por tenofovir resulta mucho más frecuente en pacientes con enfermedad renal previa, y que es factible prevenirla detectando la existencia oculta de esta, y evitando el uso de TDF, antes de iniciar el TAR debe efectuarse, también, una estimación del filtrado glomerular renal. (Lozano & Domingo, 2011).

Combinaciones de Dosis Fija y Regímenes de Una Vez al Día

El avance y uso de equivalentes o genéricos, de algunos de los fármacos utilizados en combinaciones de antirretrovirales, a una dosis fija, plantean el riesgo potencial de romper estas

combinaciones y administrar los componentes por separado, para incorporar, así, la administración de nuevos genéricos, los cuales tienen precios más cómodos y accesibles. Esto se representa como un paso atrás, en todos los avances conseguidos, en simplicidad y adherencia al tratamiento, comportando un incremento en el riesgo de incumplimiento selectivo de alguno de los fármacos administrados por separado, excluyendo casos en que se requiera un ajuste de dosis. (Libre *et al.*, 2010).

Cambio de la Terapia Antirretroviral

Las causas más importantes llevan a un cambio de la terapia antirretroviral de gran actividad de primera línea y, por tanto, la principal limitante en el seguimiento a largo plazo de los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento. Se determinaron las reacciones adversas de medicamento (RAM) al 47,5% de todas las causas de cambio. El factor común global de TARGA fue el de las anemias en un 34,3%, reacciones de hipersensibilidad en el 20,2% y la intolerancia gastrointestinal en un 13,1%. En un estudio de regresión, se permitió determinar que el aumento del riesgo de RAM, los eventos adversos, las interacciones farmacológicas y alimentarias, la carga de píldoras, 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 el cambio de tratamiento. (Subiela & Dapena, 2016).

Falla Viroológica

Drummond, Rodríguez & Troncone (2015) definen el fracaso clínico como la aparición de nuevas infecciones oportunistas, o tumores malignos, alteración de la tasa de crecimiento de un niño que había mostrado inicialmente una respuesta adecuada, o la pérdida de los hitos del desarrollo neurológico, excluyendo casos debidos a una nutrición inadecuada o la tuberculosis. La falla inmunológica (FI) es la incapacidad para incrementar el conteo de linfocitos T CD4 sobre el nivel basal, en un rango entre 50 a 100 cel/mm³, en un período de tiempo determinado, generalmente de un año, a pesar de mantener una carga viral (CV) menor de < 50 copias.

Es fundamental el considerar el valor porcentual del conteo de linfocitos T CD4 y CD8 antes de diagnosticar una falla virológica, debido a que en los pacientes pediátricos hay variaciones significativas en el número total de leucocitos y linfocitos, dependiendo del grupo etario, que se demuestran en una disminución del número absoluto del conteo de linfocitos T CD4, pero que no expresan una verdadera disminución de estos. La falla virológica (FV) es la incapacidad para lograr o mantener la supresión de la replicación viral por debajo del límite de detección del ensayo. (Drummond, Rodríguez & Troncone, 2015).

Abordaje a Nivel Nacional

El Ministerio de Salud de Costa Rica (2016) menciona que la respuesta nacional se da en un marco legal, basado en la Ley General sobre VIH-Sida vigente, de 1998, y llevó un proceso de estudio y negociaciones de organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, acerca de la necesidad de un marco legal para enfrentar la problemática del VIH/Sida. Esta ley estableció una serie de aspectos, tales como: la educación, la promoción de la salud, la prevención, el diagnóstico, la vigilancia epidemiológica, los cuidados de la salud y la investigación sobre el VIH/Sida. El reglamento de esta ley fue aprobado durante 1999, y en él se creó el Consejo Nacional de Atención Integral al VIH, conformado por el Ministerio de Salud y los representantes del Ministerio de Educación Pública, Ministerio de Justicia y Gracia, CCSS y UCR.

En conformidad con el artículo 162 de la Ley No. 5395 del 30 de octubre de 1973, "Ley General de Salud", en el 2015 la CCSS emitió dos lineamientos, uno para efectuar la prueba rápida de detección de VIH a poblaciones de alto riesgo, y otro dirigido a la Dirección General de Hospitales y Áreas de Salud de la Caja Costarricense del Seguro Social, para el acceso al condón masculino, para promover y reorientar el abordaje preventivo de las infecciones de transmisión sexual, con un enfoque basado en Atención Primaria Renovada, en los escenarios ambulatorio, domiciliario y comunitario, haciendo énfasis en la promoción y prevención desde el primer nivel de atención. (Ministerio de Salud Costa Rica, 2016).

Requisitos y Criterios de Inicio para la Terapia Antirretroviral

Según Solano *et al.* (2012), la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) plantea y establece una serie de requisitos y criterios, que son fundamentales para el inicio del TARV, con el propósito de considerar el inicio de la TARV a personas infectadas por VIH. La evaluación de la condición para el inicio de la TARV es un factor relacionado con la adherencia y toma de decisiones, los cuales se clasifican en dos:

- Relacionados con el Paciente: con antecedentes de depresión, uso de alcohol o drogas ilícitas, problemas cognitivos de memoria y bajo nivel educativo.
- Relacionados con el Sistema: desabastecimientos de los ARV, distancia del centro de salud y memoria Red de apoyo.

Inicio de la Terapia Antirretroviral

Solano *et al.* (2012) mencionan que el inicio del tratamiento antirretroviral se debe realizar lo más pronto posible en personas con un conteo de $CD4 \leq 350$ células/mm³, previo examen en laboratorio. La carga viral y meta que se desean alcanzar son los parámetros que, utilizados para el seguimiento, se espera que en un aproximado de seis meses de haber iniciado el tratamiento lleguen a indetectabilidad, que es la meta (>50 copias de virus/mL), lo cual quiere decir que logra detectar el virus en sangre. Para el tratamiento de adultos y adolescentes se utilizarán esquemas basados en el uso de al menos tres medicamentos antirretrovirales en conjunto. Los esquemas de primera elección para iniciar TARV están de la siguiente manera:

- Primer esquema: Efavirenz + Lamivudina + Zidovudina.
- Segundo esquema: Efavirenz, + Lamivudina + Tenofovir.
- Tercer esquema: Efavirenz + Lamivudina + Abacavir.
- Cuarto esquema: Lopinavir/Ritonavir + Lamivudina + Zidovudina o Tenofovir o Abacavir.

Monitoreo y Seguimiento

Para el inicio del tratamiento siempre se debería evaluar al paciente, al pasar un mes aproximadamente de iniciado el tratamiento, para monitorear, evaluando la adherencia, efectos secundarios, interacciones farmacológicas, toxicidades y restauración del sistema inmune. Se recomienda una evaluación clínica y de laboratorio, por efectos secundarios, a las cuatro semanas de inicio, con un hemograma, especialmente en los casos que inician zidovudina, y pruebas de función renal y hepáticas. Los pacientes deberían tener seguimiento médico cada cuatro meses, para evaluar: carga viral, conteo de linfocitos T CD4+, hemograma, glucosa en ayunas, pruebas renales, perfil lipídico, pruebas de función hepática, electrolitos, aclaramiento endógeno de la creatinina y examen general de orina. (Solano *et al.*, 2012).

Una vez el paciente ha obtenido varias dos cargas virales indetectables, aproximadamente, el seguimiento será cada seis meses, según criterio médico. En todas las consultas médicas se debe evaluar la adherencia del paciente, como también las interacciones farmacológicas y toxicidades. Se debe dar el seguimiento por los otros miembros del equipo interdisciplinario, para énfasis a la adherencia, apoyo emocional, nutrición, intervención social, y será individualizado. En cualquier sospecha de toma inadecuada del medicamento, se debe originar una evaluación del caso a cargo del equipo interdisciplinario. (Solano *et al.*, 2012).

Pacientes Sintomáticos con Infección Crónica

InfoSida (2019) menciona, en su visión general de la infección por el VIH en las etapas de la infección, a la infección crónica de la siguiente manera:

La segunda etapa de la infección por el VIH es la infección crónica (conocida también como infección asintomática por el VIH o latencia clínica). Durante esta etapa, el VIH continúa multiplicándose en el organismo, pero en concentraciones muy bajas. Las personas con infección crónica por el VIH pueden no tener síntoma alguno relacionado con el VIH. Sin el tratamiento antirretroviral, la infección crónica por el VIH generalmente se convierte en SIDA en el transcurso de 10 o más años, aunque en algunas personas puede avanzar más rápido. Las personas que reciben TAR pueden estar en esta etapa durante varias décadas. Si bien todavía es posible transmitir el VIH a otras

personas durante esta etapa, las personas que reciben TAR exactamente como se lo prescribieron y mantienen una carga viral indetectable no tienen riesgo alguno eficaz de transmitir el VIH a su pareja VIH negativa a través del sexo. (párr.3).

Pacientes Asintomáticos con Infección Crónica

Según el Ministerio de Salud de Costa Rica (2014), en los pacientes asintomáticos con infección crónica, en estos casos se establecen los siguientes criterios para tomar en cuenta, con el fin de definir el inicio del tratamiento antirretroviral, de esta manera:

- CD4+ < 350 células /mm³: se debe iniciar lo más antes posible.
- CD4+ 350-500 células /mm³: se iniciará después de hablar con el paciente sobre los pros y contras de los antirretrovirales.
- CD4+ >500 células /mm³: se debe considerar el inicio de tratamiento en situaciones tales como: embarazada; carga viral >100 000 copias/ml; descenso en el conteo de linfocitos T CD4+ \geq 100 células/mm³ en un año, edades mayores a cincuenta años, coinfección con virus de hepatitis B, y neoplasias no definitivas.

Cambio de Terapia en Personas con o sin Adecuada Supresión Viroológica

Solano *et al.* (2012), en las “Recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica”, anota los cambios de terapia en personas con adecuada supresión virológica, que se refieren de la siguiente manera:

Los cambios en el esquema de TARV cuando el paciente se encuentra con carga viral no detectable, se indican debido a circunstancias especiales: toxicidad, efectos adversos, embarazo planeado o inesperado, simplificación de esquema, interacciones potenciales y comorbilidades. Para efectuar estas modificaciones se siguen algunos principios generales: cambios dentro de la misma familia de ARV tienen un efecto drogo específico; reducción de las dosificaciones en los INTR; cambio de IP/r a INNTR, que solo es posible si no hay historia de falla virológica previa, si los INTR están plenamente

activos. No se deben realizar: interrupciones programadas o no programadas del tratamiento, terapia secuencial, biterapia o 3 INTR sin IP. (p.265)

En caso de alguna sospecha de falla terapéutica, que se evidencia con el avance de la enfermedad, después haber iniciado la TARV, o sin presentar alguna mejoría clínica en tres meses después del inicio de antirretrovirales, una falla virológica se define como la imposibilidad de llegar o mantener suprimida la replicación viral; se requiere carga viral > 1000 copias/ml para considerarse una falla virológica y mientras el paciente está recibiendo el TAR fallido, o máximo durante las cuatro semanas siguientes a su suspensión. (Solano *et al.*, 2012).

Si esto ocurre, deberían considerarse los estudios de resistencia antes de interpretar algún nuevo resultado de genotipo. Se debe valorar la solicitud de una prueba de tropismo. Si la carga viral está en valores entre 20 y 1000 copias/ml, es pertinente, antes de modificar la terapia, reevaluar cuán exitosa es la adherencia terapéutica y otros escenarios donde la carga viral, después de uno a dos meses, se mantiene en estos valores, si se debiesen valorar otras opciones, tales como: optimizar el esquema y simplificar, reducir la cantidad de comprimidos, o modificar el intervalo de dosificación. (Solano *et al.*, 2012).

Terapia antirretroviral simplificada

Astuti & Maggiolo (2014) dicen que la terapia antirretroviral es también conocida como la TAR de una tableta diaria, o por sus siglas en inglés, STR, que significa *Single-Tablet Regimens*. Son regímenes que han logrado evolucionar hasta simplificar la frecuencia de dosificación y reducir la cantidad de comprimidos, con el fin de mejorar la adherencia, conteniendo las dosis fijas de dos o tres fármacos antirretrovirales de más de una clase. El tratamiento simplificado se convirtió en una herramienta muy importante para controlar la infección crónica por VIH.

Las guías de Estados Unidos de América mencionan que cuando se debe escoger entre dos esquemas de antirretrovirales que son muy similares en eficacia y bien tolerables, se recomienda comenzar con un tratamiento de dosis única, de una sola tableta diaria, en personas

que van a comenzar el tratamiento antirretroviral, y en personas que tienen experiencia relacionada con fármacos antirretrovirales, los cuales son complejos y mal tolerados, son excelentes candidatos para realizar el cambio a un régimen de dosis única. Se considera este esquema ventajoso, ya que mejora la durabilidad de la supresión virológica, reduce el riesgo de resistencia y de posibles fallas virológicas. (Astuti & Maggiolo, 2014).

Factores que Influyen en el Cambio de Terapia Antirretroviral

Después de la infección por VIH, la homeostasis de los linfocitos T CD4 y CD8 se regula con base en los recuentos absolutos de linfocitos T. Los recuentos de CD8 + aumentan a medida que disminuyen los recuentos de CD4 hasta las etapas avanzadas de la enfermedad, cuando el recuento de CD8 también disminuye. La mayoría de los pacientes, que reciben una terapia antirretroviral eficaz, son aquellos que logran mantener niveles indetectables de partículas de VIH en plasma, y se nota un aumento significativo en los CD4, que son las principales células de defensa. Un recuento de células T CD4 + superior a 500 células/mm³ es sinónimo de la reducción en mortalidad; sin embargo, una cantidad importante de pacientes que comienzan la terapia con recuentos de células T CD4 mayor a 350 células / mm³ logra este objetivo; se cree que alrededor de un 25-30% de los pacientes no lo logra, y por eso es fundamental el inicio temprano de la terapia antirretroviral, para evitar la evolución de la enfermedad. (Torti *et al.*, 2012).

Falla Virológica

La cobertura del tratamiento antirretroviral se basa en las directrices establecidas por la OMS, en el 2010, que muestra una gran variabilidad en América Latina. Se toma como denominador el número promedio de personas con infección por el VIH avanzado, que necesita tratamiento antirretroviral según lo establecido por la OMS en el 2010. El promedio regional es del 51%; supera la cobertura promedio de todas las regiones con países de ingresos medios y bajos, que estaba estimada, en el 2009, en un 36%. La gran diferencia que existe en el porcentaje de personas en tratamiento, entre la población que se reporta por los servicios de salud, puede

estar asociado con las metodologías de estimaciones, el bajo porcentaje de personas con VIH; esto se puede deber a las pocas personas que se han realizado la prueba y que conocen su estado serológico; así mismo, la limitante del acceso a los servicios de salud, orientados a la atención del VIH y su tratamiento farmacológico. (Tercero, 2016).

Según Tercero (2016), en su tesis “Situación Viroológica-Immunológica y causas de falla virológica en pacientes con VIH/Sida en TARRA en el hospital ‘Antonio Lenin Fonseca’ de enero 2009 a noviembre 2014”, menciona las causas de fracaso virológico de la siguiente manera:

El fracaso virológico en un paciente se puede producir por varias razones. Los datos de cohortes de pacientes de mayor edad sugieren que la adherencia subóptima e intolerancia y toxicidad a las drogas representaron el 28%-40% de fracaso virológico y de interrupciones de régimen. Los datos más recientes sugieren que el mayor fracaso virológico en regímenes de primera línea se produjo debido a ya sea resistencia preexistente (transmitida) a los medicamentos o la adherencia subóptima. (p.19).

En los factores asociados con el fracaso virológico se incluyen:

Características de los pacientes

- Niveles altos pretratamiento o nivel basal de ARN del VIH elevados.
- Niveles pretratamiento inferiores o nadir de células T CD4.
- Diagnóstico previo de Sida.
- Comorbilidades; por ejemplo: el abuso de la sustancia activa, la depresión.
- Presencia de virus resistente a los medicamentos, ya sea transmitida o adquirida.
- Fracaso del tratamiento previo.
- Adherencia a la medicación incompleta y citas médicas perdidas.

Características del régimen ARV

- Efectos secundarios de los medicamentos y toxicidades.

- Farmacocinética subóptima (variable absorción y metabolismo o en teoría de la absorción en los depósitos).
- Interacciones adversas entre fármacos con medicamentos concomitantes.
- Potencia virológica subóptima.
- Errores de prescripción.

Resistencia a los Antirretrovirales

Los antirretrovirales tienen una gran variedad, lo que colabora con muchos individuos infectados y tratados con antirretrovirales, para que logren una supresión viral exitosa, pero existe un número importante de pacientes, quienes no logran esta supresión, dada la aparición de cepas resistentes al tratamiento antirretroviral, lo cual puede depender de diferentes factores, tanto del hospedero como del virus; la mala adherencia al tratamiento es una de las principales causas, y son fuertemente asociadas con la aparición de mutaciones de resistencia específicas para las diferentes clases de medicamentos. Otro factor que ayuda a la resistencia es una segunda infección por otra cepa de VIH, conocida como super infección, siendo uno de los factores que más contribuyen a la generación de virus modificados, favoreciendo la resistencia a estos medicamentos. (Vanegas, Acevedo, Díaz & Velilla, 2014).

En los factores virales se han evidenciado mutaciones relacionadas con la resistencia propia de algunos tipos y subtipos de virus; este fenómeno se denomina resistencia natural, que se debe a que casi todos los fármacos antirretrovirales se crearon para cepas de VIH tipo 1. La merma en susceptibilidad de los virus contra agentes antirretrovirales es causada por una o varias mutaciones, ya sea que disminuya de forma directa la afinidad del fármaco con su molécula blanco, conocida como mutación primaria, para compensar la pérdida de la eficacia biológica del virus o mutación secundaria, que ocurren después de las mutaciones primarias. (Vanegas, Acevedo, Díaz & Velilla, 2014).

La resistencia a medicamentos puede estar presente desde antes de iniciar el tratamiento, o puede ser adquirida posterior al inicio del tratamiento. Esto ocurre fundamentalmente por una

infección iniciada por una cepa de VIH, previamente resistente a uno o varios antirretrovirales. En Estados Unidos de América y Europa, en varios y recientes estudios, se registró el riesgo de transmitir un virus resistente a medicamentos antirretroviral, que es del 6% y del 16%, aunque generalmente es menor a un 5% de los virus transmitidos, que exhiben resistencia a más de una clase de TAR. Por otra parte, en Colombia, las frecuencias de resistencia primaria reportadas recientemente fueron de: 5,8 % y 11,8 %. (Vanegas, Acevedo, Díaz & Velilla, 2014).

Adherencia al Tratamiento Antirretroviral

Betancourt (2018) menciona que aún no se ha establecido una definición como tal, de manera universalmente aceptable, para definir la adherencia; por esto se propuso la siguiente para los pacientes con infección por VIH: adherencia es la capacidad del paciente para aplicarse correctamente en el inicio y control del tratamiento antirretroviral, considerando que, como una actitud de la persona, se ve que existe un compromiso con el medicamento. La mala adherencia incluye aspectos como el olvido de tomas, disminución de dosis, el no respetar los intervalos o frecuencias de administración correctas, o no ajustarse a los requerimientos de toma, asociados con comidas u otras circunstancias.

De los avances más significativos en la lucha contra la epidemia del VIH/Sida, están el desarrollo y las mejoras de la terapia antirretroviral de gran actividad, la cual evita o retarda el proceso natural de la enfermedad, evitando su evolución natural a Sida, que es la etapa final. Con el gran avance, de lograr disminuir la carga viral en sangre de los pacientes infectados, se va logrando una restauración del sistema inmunológico, y hay mejoría significativa de la calidad de vida. Al hacer a un lado lo controvertido que aún es el tema de esta enfermedad en la sociedad, existen sólidas evidencias de que la terapia antirretroviral altamente activa ha revolucionado los horizontes de estos pacientes. (Betancourt, 2018).

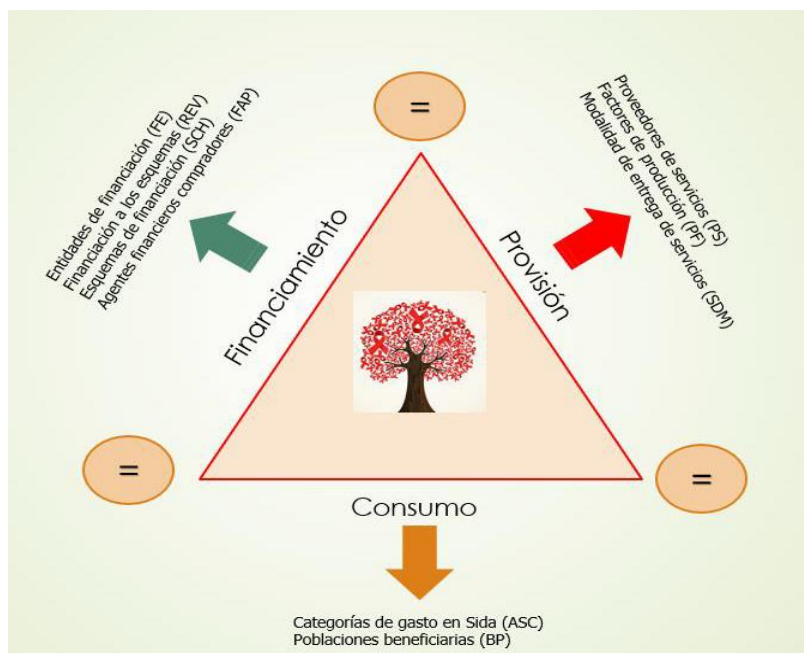
Medición del Gasto de la Respuesta Nacional ante el VIH y Sida

En cuanto a la respuesta nacional al VIH/Sida, en Costa Rica tiene como prioridad buscar nuevas estrategias para erradicar la epidemia para el año 2030. Esto se realiza mediante una serie estrategia de ONUSIDA (2016-2021), la cual es una de las primeras del sistema de las Naciones Unidas que tienen como objetivo el desarrollo sostenible para el 2030, con el fin de disminuir de forma drástica las nuevas infecciones y cambiar la trayectoria de la enfermedad. Estas estrategias es una llamada de acciones para alcanzar los objetivos de tratamiento 90-90-90, los cuales se habían establecido para el año 2020 y son los siguientes:

- El 90% de las personas con VIH deben conocer su estado serológico.
- El 90% de las personas que son diagnosticadas con VIH deben recibir terapia antirretroviral continua.
- El 90% de las personas que reciben terapia antirretroviral deben llegar a la supresión viral.

Para calcular el gasto aproximado se han incurrido 3 agentes; entre los cuales están el sector público, empresas privadas, agencias de cooperación internacional y sociedad civil durante la epidemia del año 2018 en Costa Rica. Con el fin de lograr los objetivos de la respuesta nacional al VIH y Sida. Permitiendo medir en términos económicos para generar un insumo para poder optimizar la asignación de recursos destinados a lograr este objetivo en el país a nivel internacional como las metas establecidas en el Plan Estratégico Nacional (PEN) en VIH/Sida para 2016-2021.

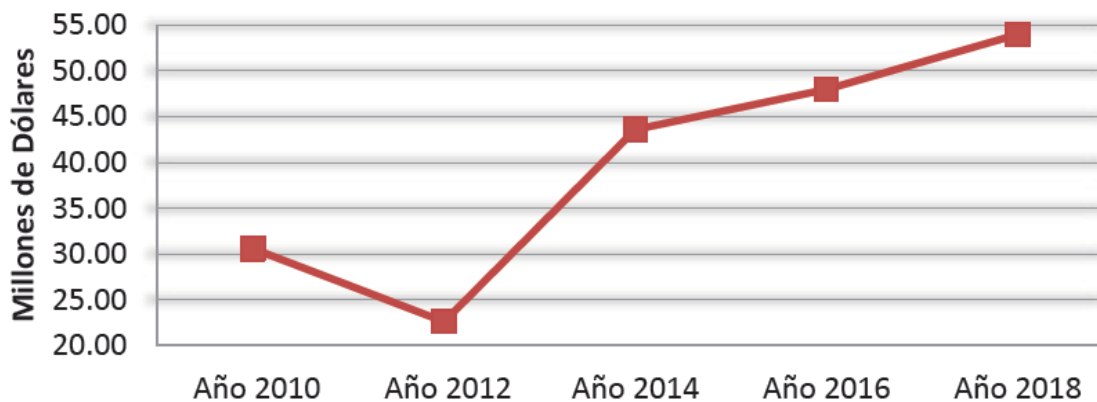
Figura 15. Dimensiones y categorías de la metodología medición del gasto en Sida, para 2018.



Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica, (2018).

De acuerdo con el Ministerio de Salud de Costa Rica, (2018). Gracias a los estudios previos que se han realizado en el país podemos tener una noción de cómo y cuánto se está gastando en la respuesta a la enfermedad del VIH a través, de los estudios MEGAS (medio del gasto Sida), permite al país disponga de información financiera que use como referencia para conocer el comportamiento del gasto para VIH en una trayectoria de tiempo.

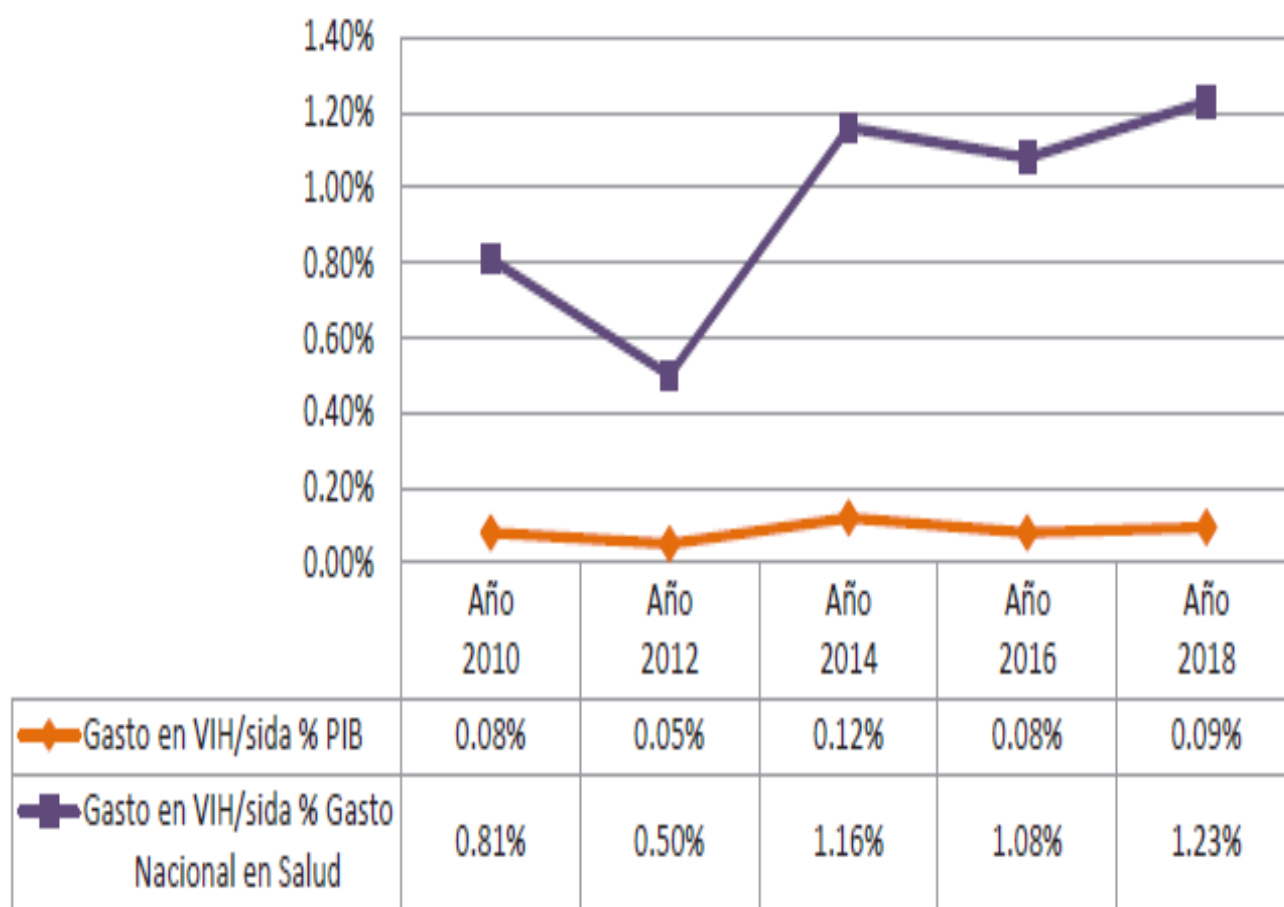
Figura 16. Gasto en VIH a través de los años, Costa Rica 2010-2018.



Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica, (2018).

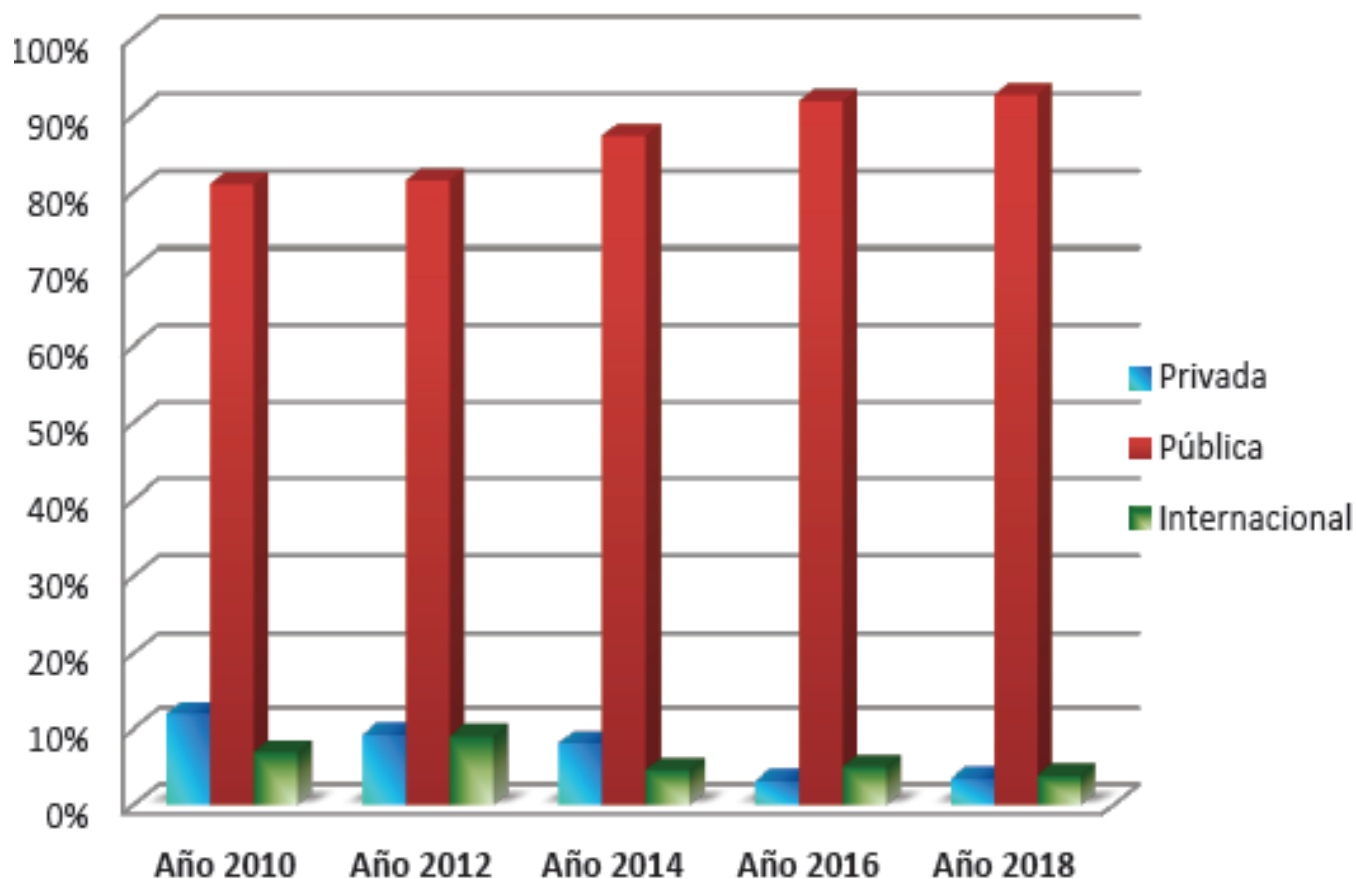
Mediante el gráfico anterior se puede apreciar un incremento importante del gasto por VIH a partir del 2012 presenta un comportamiento al alza de \$6 millones con respecto al 2016, lo cual representa un crecimiento de 12,5%. El gasto en VIH como porcentaje del PIB (producto interno bruto) y del gasto nacional en salud creció para el 2018 en 0,01 % a 0,15% con respecto al 2016. Por su parte, no se muestra una tendencia clara entre el gasto en VIH como porcentaje del PIB y del gasto nacional en salud para el periodo 2010-2018. Ministerio de Salud de Costa Rica, (2018).

Figura 17. Gasto en VIH como porcentaje del PIB y gasto en Salud, Costa Rica 2010-2018.



Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica, (2018).

Figura 18. Gasto en VIH por entidad de financiamiento, Costa Rica 2010-2018.



Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica, (2018).

De acuerdo con el Ministerio de Salud de Costa Rica (2018). Durante el año 2018 se más reciente consultado para el gasto total en VIH para el 2018 fue de “\$54.000.00”, lo cual equivale al 0,09% del PIB y 1,23 % del gasto total en el sector salud y entidades públicas, lo cual lo hace la mayor participación en el financiamiento de la respuesta nacional ante el VIH, con 92,6%. Costa Rica no es considerado prioritario para contribuciones económica internacional, razón por la cual, solo un 3,92% del total del gasto en VIH es del sector externo. La principal fuente de financiamiento del gasto en VIH para el 2018 fueron las contribuciones a la seguridad social con 89%. Los organismos gubernamentales son el principal proveedor de servicios con 92,1% participación.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la Investigación

El trabajo de investigación se realizará desde un enfoque cualitativo de tipo revisión bibliográfica. Según Hernández, Fernández & Baptista (2014), las características que presenta este tipo de enfoque son la utilización, la recolección y el análisis de los datos, para mejorar las preguntas de investigación o evidenciar 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.

Diseño de la Investigación

En una investigación de diseño descriptivo, se 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, Fernández & Baptista, 2014).

Según 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 esta enfermedad, y se indaga en las variables que intervienen en dicho tratamiento; las mismas serán descritas en forma individual, y posteriormente comparadas, con el fin de mostrarle al lector la factibilidad que conlleva el uso de estas terapias antirretrovirales.

Según Hernández, Fernández & Baptista (2014), un diseño correlacional-causal puede limitarse a dos categorías, conceptos o variables, o incluso abarcar modelos o estructuras muy complejas. Así mismo, en ocasiones los diseños correlacionales-causales describen relaciones en

uno o más grupos o subgrupos, y suelen describir primero las variables incluidas en la investigación, para luego establecer las relaciones entre estas (son descriptivos de variables individuales, pero luego van más allá de las descripciones, y establecen relaciones).

En lo anteriormente mencionado, estos diseños describen las relaciones determinadas entre dos o más variables en determinado momento. Este tipo de diseño puede limitarse a establecer relaciones entre variables, sin precisar el sentido de causalidad, o pueden analizar relaciones de causalidad. Con respecto al diseño, será de tipo de investigación no experimental transaccional correlacional, ya que solo se analizarán y describirán las relaciones que existen entre las variables.

Criterios de Inclusión

Esta investigación se basa en artículos, revistas, protocolos, entre otros, con un rango de no más de diez años de antigüedad, comprendiendo el periodo del 2010 al 2020, tanto en idioma inglés como en español. Se utilizarán aquellos artículos u otras fuentes de información que estén dentro de este periodo, y que contengan toda la información relacionada con el virus de inmunodeficiencia humana y Sida, así como de la terapia antirretroviral en estos pacientes, donde se consideran documentos que contemplen diversas poblaciones, tales como niños, adultos y adultos mayores.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron los artículos y publicaciones que sobrepasan ese periodo de tiempo. Igualmente, se excluyeron aquellos documentos de otros idiomas que no fueran inglés o español, a nivel internacional. Así mismo, se excluyeron los artículos que mostraban información del tratamiento antirretroviral en otros pacientes que no eran VIH positivos.

Tabla 6. Unidades de análisis de la investigación

Objetivo	Unidad de Análisis	Definición Conceptual	Instrumento
-----------------	---------------------------	------------------------------	--------------------

<p>Determinar la efectividad y seguridad de la terapia antirretroviral con Atripla en el abordaje farmacológico en pacientes VIH positivos.</p>	<p>Efectividad.</p>	<p>Un 84% de pacientes que estaban en TARV. El 94,5% adaptaba bien el TARV a su vida diaria, siendo adherente el 64,3%, según el cuestionario SMAQ. En cuanto a la CVRS, los pacientes con inhibidores de proteasa obtuvieron peores calificaciones, en cuatro de las once dimensiones del cuestionario MOS-HIV.</p>	<p>Revisión de artículos científicos.</p>
	<p>Seguridad.</p>	<p>Las personas manifestaron adaptarse bien al TARV; presentaron mejores puntuaciones en cuatro de las once dimensiones y en la valoración global del MOS-HIV. (Briongos, Bachiller, Palacios, & Eiros 2011).</p>	
<p>Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia antirretroviral con Genvoya, para su administración en personas VIH positivas.</p>	<p>Seguridad y seguridad.</p>	<p>La terapia antirretroviral simplificada o esquemas simplificados 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 para mejorar significativamente la adherencia y cumplimiento del tratamiento, ya que este es de por vida. (Buitrago, 2017).</p>	<p>Revisión de artículos científicos.</p>

<p>Comparar los esquemas antirretrovirales de terapia Atripla y Genvoya, con el fin de definir cuál de las dos terapias es la más conveniente para el paciente con VIH.</p>	<p>Riesgos.</p>	<p>Los riesgos más importantes asociados al tratamiento antirretroviral son la ideación suicida y la tentativa de suicidio, en pacientes que tienen depresión o problemas de salud mental anteriores. El plan de gestión de riesgos incluye un estudio postautorización prospectivo de los casos de ideación o tentativa de suicidio. También incluyen otros estudios, como uno observacional sobre embarazo y estudios <i>in vitro</i>, para identificar interacciones potenciales fármaco/fármaco. (Terapéutico, 2016).</p>	<p>Revisión de artículos científicos.</p>
	<p>Beneficios.</p>	<p>El tratamiento del VIH es la clave para la supervivencia, e impedir que el VIH se propague y debilite el sistema inmune de la persona, para que ninguna infección oportunista pueda afectar al paciente y se llegue al Sida. Para que este objetivo se cumpla, el paciente debe llegar a tener una carga viral indetectable; es decir, tener menos de 200 copias del virus en un mililitro de sangre; esto solo se logra cuando los pacientes siguen el tratamiento sin fallar. (Juárez & Pozo, 2010).</p>	

Nota: Elaboración propia (2020).

Procedimiento de Recolección y Análisis de Datos

El procedimiento de recolección y análisis de los datos se basó en tres fases fundamentales, donde se contempló la recolección de información hasta la presentación del informe final.

En la llamada primera fase, se realizó el planteamiento del tema de investigación, la definición de los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos, y la búsqueda bibliográfica extenuante, tanto en bibliotecas virtuales como físicas.

Durante la segunda etapa se valoró la información obtenida, mediante una aplicación de los criterios de exhaustividad y los criterios de acuerdo con el proceso investigativo.

En la tercera fase, se analizaron los datos con base en los objetivos específicos del estudio, se analizaron e interpretaron, para posteriormente realizar la valoración general de la investigación, planteando conclusiones y finalizar con la presentación del reporte final.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se presentarán los resultados que se obtuvieron de artículos científicos, los cuales fueron estudiados con su respectivo análisis, y ordenados según las categorías de análisis establecidas en el capítulo I, para la elaboración de esta tesis.

Categoría 1. Efectividad y seguridad de Atripla en el manejo farmacológico de los pacientes diagnosticados de VIH/Sida

Eficacia de Atripla

De acuerdo con Horberg & Klein (2010), mencionan que a finales de la década de los años noventa fue cuando se desarrolló un potente inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, que era de una toma al día, efavirenz, que inicialmente era una dosis de 200mg; después se aumentó a 600mg al día. Atripla, además de contener efavirenz, contiene tenofovir disoproxil fumarato en dosis única de 300mg y emtricitabina, que se combinaron en un comprimido de dosis única al día, lo que redujo la cantidad de comprimidos diarios, lo cual lo convirtió en un medicamento novedoso para el abordaje del virus de inmunodeficiencia humana.

Se analizó el mecanismo de acción de tenofovir y de emtricitabina, que se basa en la conversión intracelular de esos fármacos en sus metabolitos activos, causando una inhibición competitiva del VIH inverso, que activa la transcriptasa y replicación vital. En cuanto al Efavirenz, es la inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa del virus, lo cual ha convertido a Atripla en un medicamento muy eficaz, siempre y cuando se prescriba correctamente. En los estudios clínicos iniciales de no inferioridad de la coformulación de Atripla, demostró no ser inferior, en comparación con el Efavirenz/Combivir, que era dos veces al día. También, obtuvo una eficacia sobre otras combinaciones de antirretrovirales; la eficacia más significativa fue del 71% de ARN del virus 400/ml para Atripla, en comparación con el 58% en regímenes basados en Zidovudina. (Horberg & Klein, 2010).

Al continuar con lo anterior, Atripla presentó menos efectos adversos, lo cual permite mejorar la adherencia farmacológica, donde eso es fundamental para evitar el desarrollo final de la enfermedad. Se deben hacer pruebas de resistencia antes de iniciar el régimen, con el objetivo de identificar el desarrollo de resistencia al virus del VIH, y el paciente no puede presentar susceptibilidad a ninguno de los tres componentes del medicamento. En este estudio, las mutaciones de resistencia más comunes, que conducirían a una disminución de la eficacia de Atripla, son: M184V/I que produce resistencia a emtricitabina, K103N, resistencia a efavirenz y K65R, resistencia a Tenofovir; de mostrarse alguna de estas mutaciones, no se debe utilizar Atripla. La frecuencia de estas mutaciones, entre los pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales, varía según la ubicación geográfica, pero puede llegar a más del 17%. (Horberg & Klein, 2010).

Del mismo modo, Horberg & Klein (2010), en el estudio inicial de Atripla, dicen que el K103N fue la mutación de resistencia más común que se desarrolló con su uso, continuando con la segunda, la mutación más frecuente, que es M184V y, por último, pocos pacientes desarrollaron la mutación K65R. Es probable que estas mutaciones afecten el uso de Atripla entre pacientes con experiencia en antirretrovirales. Las mutaciones de resistencia no son la única consideración de prescripción para Atripla. Tenofovir se ha asociado con una función renal disminuida, y los pacientes con función renal deteriorada, incluidos aquellos de edad avanzada, con valores de creatinina aparentemente normales. o los pacientes con nefropatía temprana asociada al VIH, a menudo requieren un ajuste de la dosis de tenofovir y emtricitabina. o excluyen el uso de tenofovir.

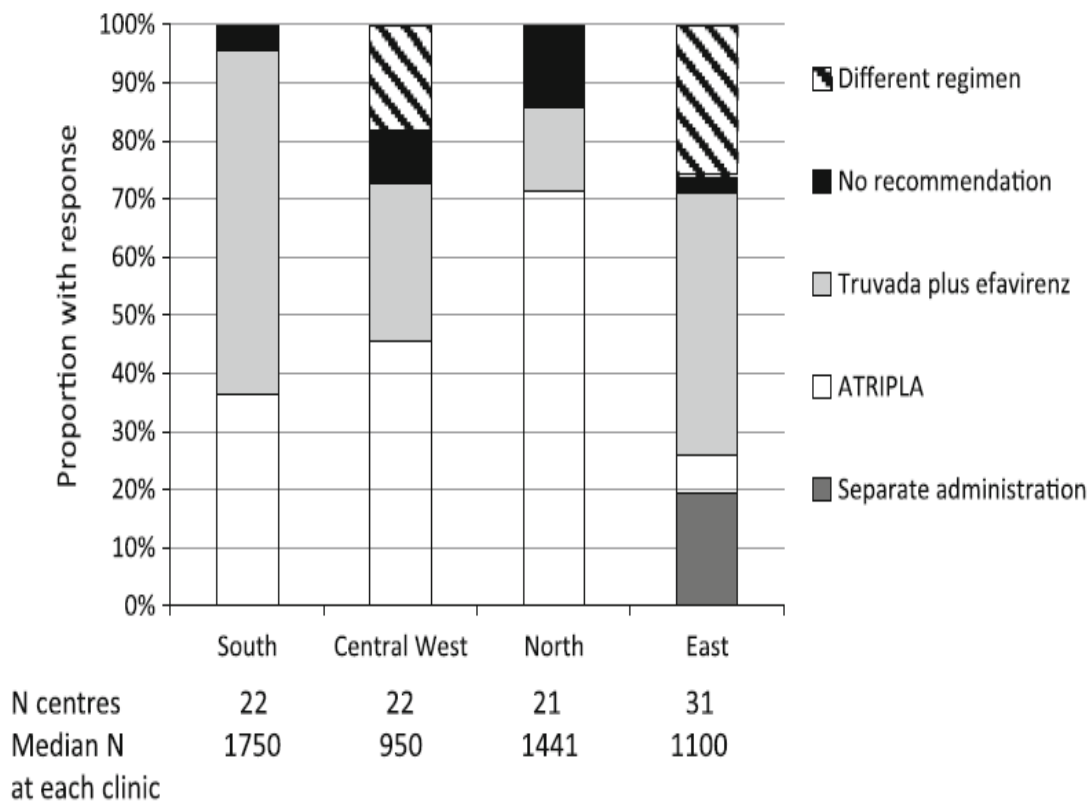
Por todo lo anteriormente mencionado, Atripla es una buena alternativa para el inicio de tratamiento antirretroviral para pacientes con diagnósticos recientes, o pacientes que están en esquemas triples, dado que la simplificación de los esquemas mejora significativamente la adherencia terapéutica, lo que es primordial para el retraso, o evitar la evolución natural de la enfermedad de VIH a Sida. También se demostró que, al simplificar los regímenes antirretrovirales, no solo mejora la adherencia, sino también la manifestación de efectos secundarios, o los vuelve más controlables.

De los efectos secundarios más significativos de Atripla a nivel del sistema nervioso central debido al Efavirenz, por sus propiedades farmacológicas, permite atravesar la barrera hematoencefálica, lo que en varias publicaciones indica que los pacientes tienden a manifestar depresiones leves a moderadas, y también trastornos del sueño, los cuales han evidenciado que pueden persistir durante un periodo de doce a veinticuatro meses, y en algunos casos hasta persisten después de ese periodo, pero con menor intensidad. Sin duda, por ser uno de los primeros regímenes TAR, es sumamente eficaz, donde consigue una correcta supresión viral por debajo de 50 a 20 copias de partículas virales en mililitro de sangre, en periodos de seis a doce meses de iniciado el tratamiento, donde influye mucho la parte de la adherencia por parte del paciente.

De no conseguirse una correcta supresión viral, se deberían analizar otros factores, tales como una adherencia deficiente, que puede ser por persistencia de efectos adversos, mutaciones o falla terapéutica, que puede estar asociada a una mala administración, ya que Atripla tiene la desventaja de que no se puede ingerir con alimentos en periodos de dos horas antes y dos horas después de la toma; es por eso que este medicamento se debe indicar tomando en cuenta, además de los antecedentes clínicos de la persona, su rutina diaria, para que no se vea afectada la biodisponibilidad del fármaco en sangre.

De acuerdo con Mocroft *et al.* (2014), en una encuesta transversal realizada vía web, en las clínicas de VIH tratantes, que son parte de EuroSida, se menciona que la terapia debería comenzar con Atripla, y no con sus componentes, de manera individual, como lo recomiendan las etiquetas. Los centros que tratan a personas con VIH acatan, por lo general, las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos. Esta publicación tuvo como objetivo evaluar el uso de Atripla como terapia de primera línea en el tratamiento de las personas, infectadas por el VIH, en toda Europa (Sur, Centro Oeste, Norte y Este), mediante una encuesta a los pacientes, la cual se completó utilizando REDCap TM, donde un total de 96/112 clínicas la completaron, con pocas diferencias entre los sitios participantes y no participantes.

Figura 19. Recomendaciones para la primera línea de antirretrovirales



$P < 0.0001$ from chi-squared test

Nota: Mocroft, Reiss, Rakhmanova, Banhegyi, Phillips, De Wit & Kirk (2014).

Esto representa que 36 clínicas indicaron que la recomendación actual, al iniciar la terapia antirretroviral de primera línea, era: tenofovir y emtricitabina, que se administraran en solo un solo comprimido, y efavirenz administrado por aparte. Treinta y cinco clínicas dijeron que Atripla era la recomendación actual, 12 clínicas indicaron que usaban un régimen de primera línea diferente, otras 7 de las 35 clínicas indicaron que la decisión dependía del médico tratante, sin una recomendación en general. Todos los centros de salud de Europa del Este, que eran 7, dijeron que los tres componentes de Atripla se administraron por separado, debido a factores económicos. (Mocroft *et al.*, 2014).

De las 35 clínicas que utilizaron Atripla como régimen de primera línea, 18 de ellas afirmaron que era una decisión local, 15 que se hacía acatando a las guías nacionales, 8 indicaron que era por guías europeas y 4 por otras razones. También hubo ciertas razones, que les permitió, a los centros de salud, indicar más de una opción de tratamiento, que se debía tanto a las

directrices nacionales como a una decisión local, la de Atripla como tratamiento inicial. De las 18 clínicas, en las que se basó en una decisión local, declararon la viabilidad como el motivo de uso, y una afirmó que era una decisión financiera. Entre las 15 clínicas que declararon que utilizaron Atripla debido a las directrices nacionales, 14 dijeron que esto se debía a la viabilidad, 4 clínicas a que el factor económico desempeña un punto clave. (Mocroft *et al.*, 2014).

Según esta encuesta, de 96 de 112 clínicas que participan con EuroSida, fue evidente que una proporción importante de los centros de salud no sigue el etiquetado recomendado para Atripla, debido a que las clínicas que respondieron la utilizan como primera línea de terapia, principalmente por razones de viabilidad. Las diferencias regionales observadas, probablemente, se basen en cierta medida en la disponibilidad de Atripla y en el costo de la tableta combinada en la región de Europa del Este. Un tercio de las clínicas participantes eligieron Atripla como terapia antirretroviral de primera línea, a pesar de que la EMA autorizó el régimen a personas VIH positivas, con supresión viral durante al menos tres meses previos. (Mocroft *et al.*, 2014).

Las principales directrices internacionales no incluyen una recomendación específica con respecto a la información de este producto, pero sí destacan la coformulación de los agentes y la disponibilidad de un régimen de un solo comprimido, como una ventaja importante de este régimen. También, en los resultados del 2012 al 2013, mostraron la respuesta virológica como una terapia antirretroviral de primera línea, administrada con el estómago vacío, que fue similar a la de un régimen de primera línea de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir una vez al día, y fue igualmente efectivo en personas con cargas virales basales por encima de 100 000 copias / ml. (Mocroft *et al.*, 2014).

Un tercio de las clínicas están usando Atripla como terapia antirretroviral de primera línea, a pesar de las recomendaciones de que este régimen solo se use en personas VIH+ con tres meses de supresión virológica por debajo de 50 copias/ml en su actual régimen. Los sitios, en muchos países europeos, informan que no se adhieren al resumen de las características del producto de Atripla en el 2012, y las implicaciones regulatorias y legales para los sitios individuales o para los individuos no están claras. El uso de Atripla fue más alto en el norte de

Europa, mientras que el este y el sur de Europa usaron más comúnmente truvada más efavirenz. (Mocroft *et al.*, 2014).

Como se aprecia en lo anteriormente mencionado, Atripla es muy popular, tanto para el personal médico como para los pacientes. En cuanto a su efectividad, se puede decir que es un régimen igualmente efectivo, tanto en un comprimido de dosis única como en la forma individual de sus componentes; esto ya ha sido establecido por las recomendaciones por parte de la FDA. Sin embargo, no todos los países tienen acceso a este régimen en su forma de unidosis por diferentes factores, donde el que más influye es la parte económica, debido a que tiene un alto costo, y la cantidad de pacientes aumenta más sus costos para los sistemas de Salud.

Se puede ver que no solo este factor influye en la elección de Atripla, ya que también hay otros factores involucrados, como el criterio médico y la disponibilidad por regiones. El criterio médico se puede deber por los antecedentes clínicos de los pacientes, pues, al ser un tratamiento de una única toma diaria, favorece enormemente la adherencia, mejorando resultados deseados en la supresión viral. Pero, al ser así, y aunque la mayoría de las personas lo toleran bien, no quiere decir que sea el caso para todos, y por esa razón se adaptan estrategias farmacológicas diferentes a las establecidas, con el fin de estabilizar al paciente y no se dé un deterioro significativo de su sistema inmunológico.

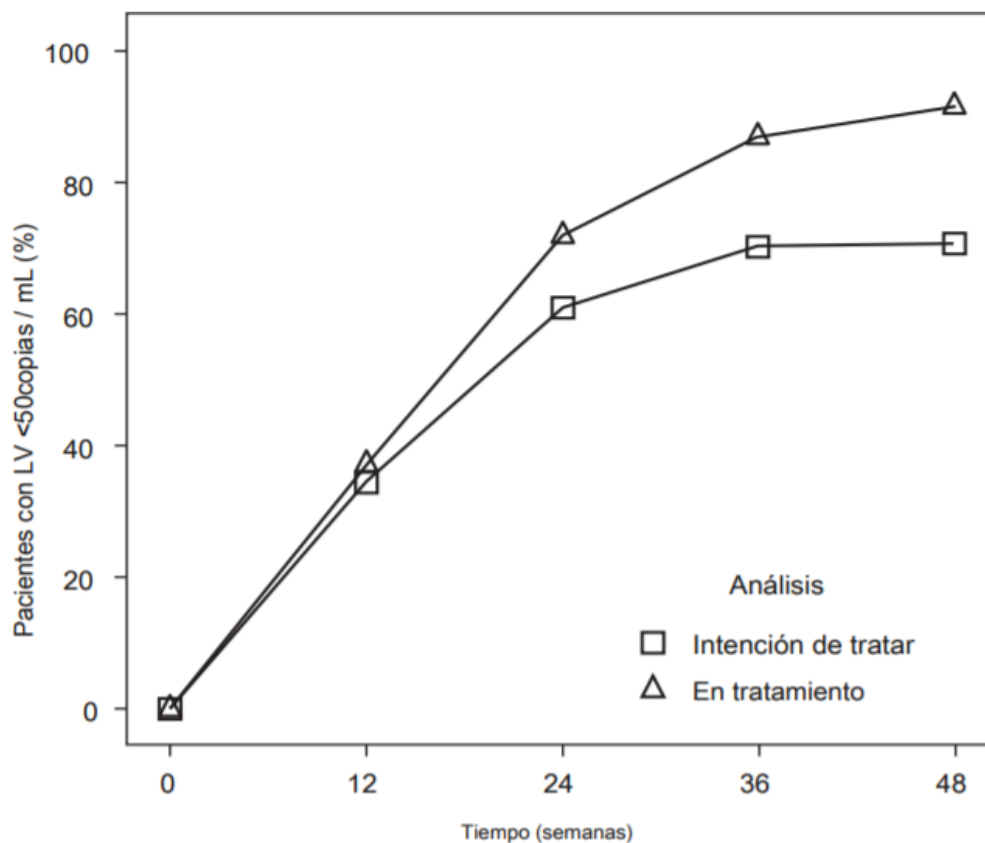
Atripla, en esto, demostró ser muy eficaz, en comparación con otros regímenes; tal es el caso de truvada más efavirenz y regímenes basados en la combinación de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir, que también son esquemas utilizados como primera línea para el abordaje farmacológico de las personas VIH positivas. Atripla, en los resultados obtenidos de los años 2012-2013, logró demostrar una correcta supresión viral en personas con una alta carga viral mayores a 100 000 copias de ARN viral por mililitro de sangre, lo que indica que son personas que desconocían ser VIH+ de hace mucho tiempo, y donde se podría decir que su sistema inmunológico estaba muy deteriorado. Pero Atripla logró suprimir esa carga viral por debajo de 50 copias/mL, restaurando la inmunidad de las personas.

Por otra parte, Swartz *et al.* (2015), en un estudio, mencionan que en el tratamiento del VIH-1 existen esquemas formados por: tenofovir disoproxilo fumarato (tenofovir) y efavirenz combinados más lamivudina o emtricitabina. Son los recomendados de la OMS para esquemas terapéuticos, para iniciar el control de la infección por VIH, y se recomiendan como TAR de primera línea, tanto en las guías europeas como americanas. Emtricitabina solo se diferencia de la molécula de lamivudina en una agregación de un átomo de flúor, y se ha demostrado una actividad antiviral similar en ensayos *in vitro*, con el fin de reducir el recuento de comprimidos diarios, y mejorar la adherencia de este.

Atripla se encuentra disponible en países ricos económicamente, desde el 2005 y el 2008, respectivamente. Su eficacia de TELE (número de personas que se desea tratar con retrovirales) se ha estudiado ampliamente en muchos ensayos de registro clínico; se ha notificado una eficacia del 76% al 84%, con cargas de ARN de VIH por debajo de 50 copias / ml a las 48 semanas, mediante diferentes análisis, como el análisis por ITT (población con intención a tratar), y el fracaso virológico que tuvo fue del 5%-16% de los pacientes. En cuanto a los eventos adversos informados en los ensayos clínicos, incluyen toxicidad del sistema nervioso central, como depresión, sueños anormales, trastornos de atención y mareos. En un estudio reciente se demostró que estos eventos son también los principales efectos de toxicidad asociados con Atripla. (Swartz *et al.*, 2015).

En este estudio se analizaron los datos de 1 608 pacientes con VIH, pertenecientes a 13 centros europeos. El 81% de los pacientes eran hombres, y la edad media era de 38,5 años. El 50% de los pacientes pertenecían al grupo de riesgo de hombres que tienen sexo con otro hombre. El 74% de los pacientes nacieron en Europa, mientras que el 13,1% nació en África. Se observó coinfección del virus de hepatitis B al inicio del estudio (HBsAg positivo) en el 12,8% de los participantes. El 20% fue diagnosticado con Sida, en el momento del inicio de la terapia. La mediana del recuento de CD4 al inicio del estudio fue de 234 células / mm³. (Swartz *et al.*, 2015).

Figura 20. Proporción de pacientes con una carga viral de 50 copias/ml, según los análisis ITT y OT



Nota: Swartz, Vandekerckhove, Ammerlaan, De Vries, Begovac, Bierman & Levy (2015).

Para la semana 48, se lograron altas tasas de supresión virológica con una carga de 50 copias/mL; esto fue alcanzado por el 91,5% de los pacientes, según el análisis durante el tratamiento OT. Durante la semana 48, la supresión virológica fue de 50 copias / mL, que alcanzó un 91,3% (848 pacientes de 929 vía OT) y un 71,8% (848/1181 por ITT). Las razones de la interrupción se registraron para 288 pacientes. La toxicidad fue el principal motivo de la interrupción (121/288, 42,0%). Esto se relacionó predominantemente con la toxicidad del SNC, que es un conocido efecto adverso. (Swartz *et al.*,2015).

En un 71% de pacientes (848/1 194) en regímenes que contienen emtricitabina, se registró si usaban emtricitabina, tenofovir y efavirenz, truvada más efavirenz o atipla como un régimen de un solo comprimido al inicio del estudio y en cualquier momento durante el seguimiento, lo que da una idea de la simplificación del tratamiento. En este análisis de subgrupos, solo se

incluyeron los pacientes que comenzaron el tratamiento en julio de 2007 o después, porque Atripla fue aprobado en el 2007. Al inicio, el 76,3% de los pacientes utilizaron un régimen que comprendía truvada y efavirenz, y el 8,3% utilizó Atripla. En la semana 48, la proporción de pacientes tratados con Atripla había aumentado al 58,8%.

Atripla, como se ha conocido, se volvió un tratamiento muy popular y cotizado, por lo novedoso que fue en su momento, por el hecho de ser una única dosis al día; no cabe duda de que es un régimen farmacológico muy eficaz, prácticamente en muchos pacientes de diferentes etnias y diferentes valores iniciales, lo cual lo ha destacado en la comunidad, pero su acceso fue limitado por el hecho de ser un medicamento muy caro. Aun siendo un medicamento muy eficaz en diferentes escenarios, tanto en pacientes iniciales como en aquellos previamente tratados, se han reportados efectos adversos, que pueden perjudicar su calidad de vida; aun así, es más eficaz por encima de otros regímenes de primera línea.

De acuerdo con Amariles, Galindo, Mueses, Héctor & Castañeda (2019), en un estudio, la efectividad del esquema genérico no aleatorizado, en el periodo del 2012 al 2014, en pacientes infectados por VIH sin experiencia, de edades desde los 18 años y previos a recibir TAR, quienes fueron tratados con el esquema genérico: Lamivudina (3TC) / Tenofovir (TDF) / Efavirenz (EFV). que fue estudiado durante 12 meses. Se evaluaron los parámetros clínicos, inmunológicos y de laboratorio al inicio, a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento. El estudio constó de 40 pacientes, donde 30 cumplieron los 12 meses de tratamiento, y de quienes el 80% alcanzó una carga viral indetectable <40 copias/mL, y el 83,3% una carga viral <50 copias/mL. También se notó un aumento importante de células/mm³ en la mediana del recuento de linfocitos T CD4.

En los resultados del hemograma, creatinina y transaminasas, se mantuvieron dentro de los rangos normales y sin cambios en el tratamiento. En los efectos secundarios potenciales de los fármacos antirretrovirales, se produjeron en menos del 10% de los pacientes sin complicaciones graves. Al final del estudio, 24 de 40 pacientes lograron una carga viral menor de 40 copias ARN por mililitro de sangre. También se notó que, a los 12 meses, hubo un incremento en la mediana de linfocitos (LT) CD4; además, el recuento de LT CD4/mm³ aumentó en promedio $207,5 \pm 129,6$ cel/ mm³. Entre el inicio y 12 meses, se vio un incremento del 11,0% en la mediana del

porcentaje de LT CD4. Al final del seguimiento, el 53% de los pacientes presentaron una carga viral por debajo de 40 copias ARN/mL y Linfocitos T CD4 menos de 350 cel/mm³. (Amariles *et al.*, 2019).

Durante los 12 meses de seguimiento no hubo cambios importantes en la función hepática, renal o hematológica en los pacientes. Los valores de hemoglobina se incrementaron significativamente, manteniéndose dentro de los rangos aceptables en todos ellos. Los valores de creatininemia mostraron una disminución significativa ($p = 0,0013$). Los 40 pacientes incluidos en el estudio se caracterizaron por condiciones socioeconómicas muy adversas, casi precarias, habitantes de la calle, con informalidad laboral, abuso de sustancias y violencia social; situación que podría explicar la tasa alta de abandonos (25%), mientras que solo uno (10%) se asoció al TAR, específicamente con intolerancia a efavirenz. (Amariles *et al.*, 2019).

Relacionado con la efectividad, en el análisis por protocolo, en 30 pacientes que completaron los 12 meses, el esquema genérico 3TC/TDF/EFV generó una reducción significativa de la CV. En este sentido, de los 30 pacientes, el 80% y el 83,3% alcanzaron valores de carga viral por debajo de 40 y 50 copias ARN viral por mL. En el análisis de intención por tratar, se incluyeron solamente los fallos; solo un paciente se retiró por problemas de seguridad; la efectividad del TAR sería del 77,4% (24/31). Adicionalmente, en el grupo de 30 pacientes hubo un incremento significativo de 173 cel/mm³, en la mediana del recuento de linfocitos CD4 de: 443,5 versus 270,5 cel/mm³, que fue el valor inicial antes de iniciar el tratamiento con Atripla. (Amariles *et al.*, 2019).

En lo anteriormente mencionado, se puede ver que la terapia con Atripla es eficaz y tolerable por la mayoría de las personas, tanto para pacientes previamente tratados con algún antirretroviral como para pacientes próximos a iniciar su tratamiento. Es importante, siempre, conocer los antecedentes clínicos de los pacientes, tanto con insuficiencia renal como con trastornos a nivel del sistema nervioso central; por ejemplo, cuadros severos de depresión. De ser el caso que estos cuadros se presenten, se debe suspender el tratamiento y cambiar el esquema, ya que se ha visto que el efavirenz tiende a manifestar estas complicaciones asociadas.

Atripla sigue siendo una de las mejores opciones para el abordaje farmacológico por su eficacia, hasta en personas con una carga viral por encima de 100 000 copias de virus por mililitro de sangre. Estas cargas tan altas se asocian a pacientes que desconocían su estado serológico; sin embargo, su eficacia es tanta, que eso no es problema para este medicamento. Con una adherencia adecuada se puede llegar a niveles de carga viral por debajo de 50 copias, que es el rango establecido por la mayoría de los países como meta de indetectable (la cantidad de virus en sangre de la persona es tan baja que no puede transmitir el virus de VIH), pero con todos los avances, tanto en equipos de laboratorio como en mejoras de los medicamentos, se han establecido otras metas para el estado de indetectable, que es el de las 20 copias/mL.

Otra razón por lo que Atripla es de las primeras líneas en el abordaje de personas diagnosticadas por la infección de VIH, es la rentabilidad económica del medicamento, por ser uno de los primeros fármacos desarrollados para esta enfermedad, lo que ha abierto las puertas para su comercialización en forma de medicamentos genéricos. Esto lo hace sumamente rentable, más que todo en los países en vías de desarrollo, mejorando la respuesta a la enfermedad para acercarse al plan 90-90-90 de ONUSIDA, que tiene como objetivo controlar la epidemia de VIH a nivel mundial. En este estudio, que se realizó en Cali, Colombia, también se puede ver que el constante monitoreo, en las personas que toman este tipo de terapias, es fundamental para llegar a metas de cargas virales indetectables.

El monitoreo constante, por parte del equipo médico, es muy importante para evitar que los pacientes presenten abandono del tratamiento, o identificar factores que influyan en el abandono de este medicamento, pues no se llegaría a las metas deseadas, y no habría una restauración de la inmunidad, por no haber un aumento total de linfocitos CD4; esto aumentaría la longevidad de los pacientes. Además de detectar complicaciones asociadas al medicamento, se evitan complicaciones que pueden llegar a ser graves para los pacientes, pero este monitoreo debería ser cumplido sin excepción, más por el tipo de fármacos que son, y las múltiples interacciones farmacológicas que pueden presentar y afectar la calidad de vida de la persona.

Seguridad de Atripla

En casos de embarazo, el efavirenz es potencialmente teratogénico y no debe emplearse en mujeres en edades fértiles que no usan un método anticonceptivo eficaz, ni durante el embarazo, por estar considerado de clase C por la FDA de EE.UU. La contraindicación también se aplica a las madres lactantes. Pero faltan suficientes estudios para confirmar el uso de tenofovir en el periodo de embarazo. Sin embargo, por lo general no es considerado contraindicado durante el embarazo y en pacientes infectados por el VIH, que además presentan otra infección, como el virus de la hepatitis B (VHB). Porque se tienden a beneficiar de las propiedades de tenofovir, emtricitabina de Atripla. (Horberg & Klein, 2010).

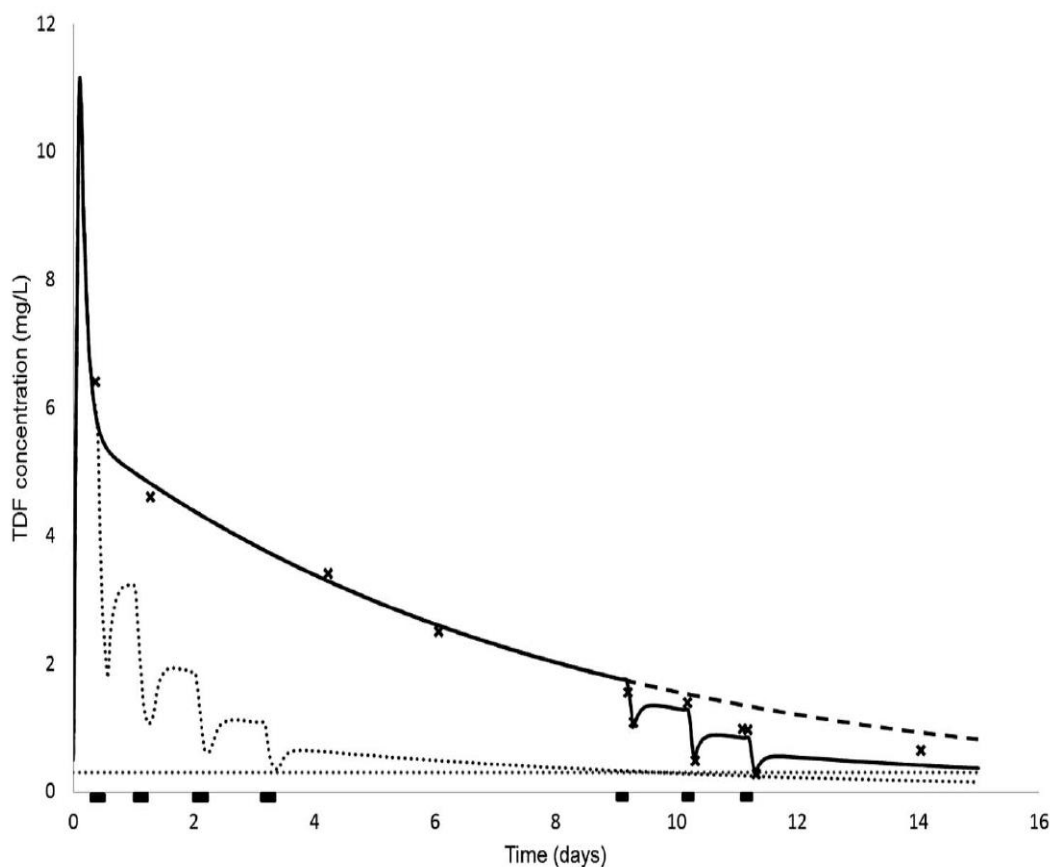
Como se puede ver, Atripla es un medicamento sumamente seguro en mujeres, independientemente de su edad, por su control virológico. Sin embargo, este tratamiento no se debe utilizar en pacientes que quieran ser madres o planeen tener un hijo, debido a las propiedades farmacológicas del efavirenz, ya que puede atravesar la barrera hematoencefálica, y podría también atravesar la placenta y afectar el desarrollo del feto en gestación, y por esta razón se debe reemplazar el tratamiento por otro esquema que no vaya a presentar complicaciones en el embarazo.

En un estudio de un paciente de 50 años, quien ingresó al servicio de urgencias después de ingerir una sobredosis de Atripla, realizado por Havenith, Burger, Visschers, Schippers & Lashof, (2017), fue un intento de suicidio; a él lo habían diagnosticado en los centros para el control y la prevención de enfermedades del VIH. La terapia antirretroviral (TAR), que contiene efavirenz, emtricitabina y tenofovir, inició cuatro meses después del diagnóstico, donde la concentración plasmática inicial de creatinina, al iniciar el antirretroviral (TAR), estaba dentro del rango normal, que es de 91 mol/L, glomerular, con una velocidad de filtrado de 83 mL/min. En el historial médico no se mencionó ninguna enfermedad mental, y un mes antes de la admisión, informó que padecía un cansancio creciente.

El paciente se había negado a realizar un cambio de TAR a uno diferente, como cambiar el Efavirenz (EFV) a un inhibidor de la integrasa. Él informó haber ingerido 86 tabletas de Atripla, que representan 52,6g de EFV, 17,2g de Tenofovir (FTC) y 21g de Emtricitabina (TDF). La ingestión fue de 12 horas antes del ingreso, y la persona se quejaba de náuseas, diarrea y un

aumento en la concentración de creatinina; esto se determinó al tomarle varias muestras sanguíneas a las 12:30 horas, y durante los días cuarto, sexto y decimocuarto después de la intoxicación; se le extrajeron muestras de sangre adicionales al comienzo, y al final de tres sesiones de hemodiálisis de manera consecutiva. (Havenith, Burger, Visschers, Schippers & Lashof, 2017).

Figura 21. Curva de tiempo de concentración plasmática de TDF



Nota: Havenith, Burger, Visschers, Schippers & Lashof (2017).

La concentración más alta de EFV fue a las 12 horas después de la ingestión; fue de 11,2 mg/L y rango terapéutico: 1-4 mg/L. La vida media de eliminación de EFV fue de aproximadamente 33 horas, que está ligeramente por debajo del rango normal de 40-55 horas. La concentración de FTC a las 30 horas después de su ingesta fue de 5 mg/L, lo cual tiene un valor normal para la C_{max} es 3,8 mg / L. La vida media de eliminación de FTC fue de aproximadamente

19 horas, cuando lo normal es de 10 horas. (Havenith, Burger, Visschers, Schippers & Lashof, 2017).

En cuanto a las concentraciones máximas relativamente bajas, sugieren que EFV y FTC tienen una baja biodisponibilidad en caso de sobredosis. La vida media de eliminación de FTC se prolongó debido a la insuficiencia renal. Se desconoce por qué la vida media estaba más baja de lo normal de EFV. La concentración de TDF fue de 6,4 mg/L y la Cmax normal max = 0,3 mg / L. Luego de doce horas después de la ingestión aún tenía 0,6 mg / L en el día 14. En cuanto a la vida media terminal calculada del TDF, fue de 129 horas, y su rango normal era de: 12-18 horas. (Havenith, Burger, Visschers, Schippers & Lashof, 2017).

Al paciente se le tuvieron que realizar tres hemodiálisis (HD) por semana, durante un total de seis semanas, donde la función renal mejoró, y se suspendió la HD. El aclaramiento de creatinina finalmente se estabilizó en 35-40 ml/min. Una vez que se lograron estabilizar los valores normales del paciente, se le cambió el tratamiento con abacavir 600 mg una vez al día, dolutegravir 50 mg una vez al día y lamivudina 150 mg una vez al día, ya que se tuvo que reducir la dosis de lamivudina, debido a insuficiencia renal. (Havenith, Burger, Visschers, Schippers & Lashof, 2017).

En lo anteriormente mencionado, se puede ver que la alta concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de Emtricitabina (TDF) después de esta sobredosis de tratamiento antirretroviral, se asocia con las causas más probables de causar una insuficiencia renal aguda y daño renal, los cuales son daños irreversibles, tanto que, al paciente, para ser estabilizado, se le tuvo que realizar una serie de hemodiálisis para disminuir estos valores de TDF. También se demuestra que, en casos de sobredosis, la combinación de Dolutegravir, FTC y TDF tienen una toxicidad casi mínima, que causa una elevación reversible de creatinina sérica de 0,7-1,3 mg/dL; esto se interpretaría como un valor normal alto.

En la publicación de Dabrowska (2011), menciona algunas de las reacciones adversas más importantes relacionadas con el uso de Efavirenz, que son las manifestaciones en el SNC y psiquiátricos, tales como: cefaleas, alteraciones del sueño, somnolencia, depresión grave hasta en

el 1,6% de los pacientes, y ansiedad. Se cree que la dosificación a la hora de acostarse puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas del sistema nervioso; los efectos del SNC relacionados con efavirenz suelen comenzar durante el primero o los dos primeros días de tratamiento, y generalmente desaparecen después de dos a cuatro semanas.

También, otros posibles efectos secundarios asociados con emtricitabina son la función renal, deterioro o fallo, y anomalías en la densidad mineral ósea. Por esta razón, la función renal (creatina, aclaramiento y fosfato sérico) tiene que ser monitoreada cada cuatro semanas durante el primer año, y luego cada tres meses. Por esta razón, Atripla no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o con alteraciones de aclaramiento de creatinina <50 ml/min. (Dabrowska, 2011).

Como se ve, Atripla es un medicamento que, por lo general, es bien tolerado por la mayoría de las personas. También hay un porcentaje significativo de pacientes, quienes son más susceptibles al efavirenz, causando complicaciones a nivel del sistema nervioso central, desde trastornos del sueño hasta depresiones leves a moderadas. Esto puede provocar una afectación importante de la calidad de vida de los pacientes, y puede causar el abandono terapéutico de los pacientes, produciendo las temidas falla y resistencia terapéutica.

La emtricitabina también influye en que las personas tengan que solicitar un cambio de tratamiento, que es por complicaciones a nivel de la densidad ósea y afecciones a nivel renal, pero esto se observa en personas que llevan mucho tiempo tomando Atripla. Por esta razón, algunos genéricos del mismo cambian emtricitabina por lamivudina; esto se ve cuando se inician con los mismos principios de Atripla, pero de manera individual. La CCSS utiliza: lamivudina, tenofovir y efavirenz. Por esta razón, el monitoreo es sumamente importante, por lo menos en el primer año de tratamiento, para evaluar la tolerabilidad.

En el estudio de cohorte suizo, Horberg & Klein (2010) encontraron originalmente tenofovir asociado con el deterioro de la función renal, aunque otros estudios no han encontrado una mayor incidencia de disfunción renal con tenofovir, en comparación con otros INTI. Atripla ha encontrado un uso generalizado entre los pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales.

Es un régimen recomendado para pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales que comienzan la terapia TAR, incluidas las pautas del panel de expertos del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. Por su conveniencia y su buena tolerabilidad en general, lo convierten en una opción popular, tanto para los médicos como para los pacientes. En una revisión reciente del uso de antirretrovirales en la cohorte suiza, Atripla fue el régimen más utilizado, con un 28%.

Atripla también ha demostrado que tiene una gran seguridad, debido a que puede ser consumido por pacientes desde los doce años, con un peso de 25 kg; sin embargo, en embarazadas no, por ser de categoría C, establecida por FDA, pero se puede utilizar hasta en personas con insuficiencia renal moderada, siempre y cuando no se vea aumentada la insuficiencia renal, debido a sus componentes, como tenofovir, al estar asociado a problemas renales a largo plazo. Otra deficiencia de Atripla es a nivel hepático, por ser hepatotóxico; por esta razón es que a los pacientes que lo consumen se les recomiendan hábitos de vida saludables para evitar la sobrecarga del hígado, pero estas problemáticas están evidenciadas en personas que tienen un tiempo prolongado de tratamiento. (Horberg & Klein, 2010).

Con lo anteriormente mencionado, es claro que Atripla es un excelente tratamiento, siempre y cuando se contemplen sus posibles efectos adversos a corto y largo plazo. Por esto, a los pacientes que van a iniciar la terapia TAR, se les debe tomar en cuenta su estilo de vida, ya que una persona que no tiene suficientes hábitos de vida saludable va a tener problemas, debido a que esos hábitos juegan un papel sumamente importante, no solo en este tratamiento, sino en todos los medicamentos en general. Los pacientes que no los tengan, son los que tienden a presentar más complicaciones asociadas a Atripla, al ser un medicamento de uso crónico a lo largo de la vida de los pacientes.

Categoría 2. Evaluación de la eficacia y seguridad de terapia antirretroviral con Genvoya para tratamiento del VIH

Eficacia de Genvoya

De acuerdo con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2016), mencionan, en un informe de posicionamiento terapéutico para Genvoya, sobre su eficacia clínica, que este fármaco se basa en un estudio de fase II, realizado con el fin de avalar la dosis de 10 mg de tenofovir y evaluar la eficacia en tres estudios principales de fase III. En dos de tres, estos estudios pivótales se llevaron a cabo principalmente en pacientes nuevos, que eran adultos, para demostrar la no inferioridad de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida. También, se han presentado dos estudios abiertos de soporte en pacientes nuevos adolescentes, y en pacientes que padecían de insuficiencia renal.

En su estudio de dosis-respuesta, llamado: “El GS-US-292-0102”, fue un estudio fase II, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con control activo, en pacientes nuevos, para evaluar la seguridad y la eficacia de E/C/F/TAF frente a E/C/F/TDF. Tras la semana 48, finalizó el doble ciego y se inició una fase abierta, que permitió el cruce de pacientes de E/C/F/TDF a E/C/F/TAF y, además, permitió la adhesión de pacientes con carga viral suprimida, que habían recibido regímenes con Darunavir (DRV) + Cobicistat en el estudio GS-US-299-0102. Su objetivo principal fue evaluar la eficacia de Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida frente a Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir, medida como respuesta virológica con cargas virales inferiores a 50 copias/mL en un periodo de once meses. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016).

Se incluyeron 170 pacientes, aleatorizados a E/C/F/TAF y E/C/F/TDF, respectivamente. No se observaron diferencias en la respuesta virológica en la semana 48 (88,4% E/C/F/TAF vs. 87,9% E/C/F/TDF; $p=0,84$). Se mantuvieron altos porcentajes de respuesta virológica hasta la semana 96, y no hubo casos de repunte virológico. Se notó que los pacientes, quienes habían sido aleatorizados desde el inicio a E/C/F/TAF, mantenían en un 84,8% la carga viral suprimida aun después en la semana 144. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016).

Tabla 7. Resultados virológicos combinados de los ensayos GSUS -292-0104 y GS-US-292-0111 en las semanas 48 y 96

	Semana 48		Semana 96	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	92%	90%	87%	85%
Diferencia entre tratamientos	2,0% (IC del 95%: -0,7% a 4,7%)		1,5% (IC del 95%: -1,8% a 4,8%)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml ^c	4%	4%	5%	4%
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48 o 96	4%	6%	9%	11%
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml por subgrupo				
Carga viral basal				
≤ 100.000 copias/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	587/670 (88%)	573/672 (85%)
> 100.000 copias/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	163/196 (83%)	166/195 (85%)
Recuento basal de células CD4+				
< 200 células/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	97/117 (83%)
≥ 200 células/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	657/753 (87%)	642/750 (86%)
ARN del VIH-1 < 20 copias/ml	84,4%	84,0%	81,5%	80,2%
Diferencia entre tratamientos	0,4% (IC del 95%: -3,0% a 3,8%)		1,5% (IC del 95%: -2,2% a 5,2%)	

Nota: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2016).

Sin duda alguna, esta combinación que conforma Genvoya es una alternativa de tratamiento para el VIH en pacientes próximos a iniciar el tratamiento. Como pacientes que ya lo han iniciado, su tasa de efectividad es muy alta, porque es capaz de suprimir cargas virales de 100 000 copias hasta menos de < 50/mL, y mantener este rango por tiempos prolongados hasta casi tres años sin ningún problema, siempre y cuando el paciente esté comprometido con el tratamiento, y los datos de seguridad sugieren, también, que TAF induce menor daño renal, lo que podría suponer una ventaja a largo plazo. Sin embargo, se debe tener en cuenta que solo se dispone de datos a 96 semanas. Además, es posible usarlo en pacientes adolescentes y pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada.

Asimismo, según la European Medicines Agency (2017), Genvoya se estudió en varias investigaciones, fundamentalmente, donde participaron 1 733 adultos infectados por VIH, que no

habían estado en tratamiento previo. En ambos estudios, Genvoya se comparó con otro medicamento antirretroviral, que contenía los mismos principios activos: elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil. El criterio principal para valorar la eficacia se basó en reducir los niveles ARN viral de VIH en sangre. Para verificar si el tratamiento fue eficaz, se estableció la meta de que la carga vírica en la sangre del paciente era inferior a 50 copias/ml de ARN del VIH. En un aproximado de 11 meses (48 semanas), cerca del 90% de los pacientes tratados tanto con Genvoya (800/866 pacientes) como con el comparador (784/867 pacientes), habían respondido al tratamiento.

En otro estudio complementario, los pacientes recibían un tratamiento igual de eficaz contra el VIH, o cambiaron a Genvoya. Después de 48 semanas, se notó una carga vírica de menos de 50 copias/ml en el 97% de los pacientes: 932/959. En los pacientes que cambiaron a Genvoya, y en el 93% (444/477) de los pacientes que mantuvieron su tratamiento con normalidad, Genvoya se administró en otro estudio en adolescentes de entre 12 y 18 años con infección por VIH, que no habían recibido tratamiento previo. Al final de estos estudios, la carga viral se redujo a menos de 50 copias/ml después de 24 semanas en el 90% (45 de 50) de los pacientes; participaron niños de 8 a 11 años con un peso mínimo de 25 kg, y se mostró que después de 48 semanas de tratamiento con Genvoya, la carga vírica disminuyó a menos de 50 copias/ml en todos los pacientes. (European Medicines Agency, 2017).

En lo anteriormente mencionado, se puede ver que a Genvoya se le han realizados múltiples estudios, lo cual ha dado a conocer este medicamento como seguro y eficaz para tratar la infección por VIH, incluso para niños de seis años y pacientes de insuficiencia renal leve. Su eficacia se ha confirmado en varios estudios, donde se ve que es un tratamiento efectivo a lo largo del tiempo, por mantener cargas virales por debajo del rango de 50 copias de ARN de VIH por mililitro de sangre de los pacientes. Esto, en parte, se logra por ser un tratamiento con una alta adherencia terapéutica en la gran mayoría de los pacientes.

De acuerdo con Angione, Cherian & Özdener (2018), mencionan que en noviembre de 2015, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. aprobó Genvoya, que está conformada por: elvitegravir 150mg/cobicistat 150mg/tenofovir alafenamida 10mg/emtricitabina

200 mg; es un régimen de un solo comprimido, el que está indicado para el tratamiento de la infección por VIH en adultos, pacientes pediátricos de doce años de edad y mayores que no han recibido tratamiento previo, o como terapia de reemplazo para pacientes con supresión virológica con valores de ARN del VIH-1 menores a 50 copias/ml en terapia antirretroviral estable TAR durante al menos seis meses.

Para un análisis combinado de eficacia y seguridad preespecificado eran dos ensayos aleatorizados, de doble ciego y de fase III de no inferioridad, que evaluaron la eficacia y seguridad de Elvitegravir (EVG)/ tenofovir alafenamida (TAF)/Emtricitabina (FTC) y compararon TAF con Tenofovir (TDF) en esquemas de tratamiento similares. Este ensayo aleatorizó a los pacientes que recibieron Elvitegravir/Tenofovir/Emtricitabina, una vez al día. Las características basales de la población de estudio incluyeron principalmente hombres jóvenes de raza blanca, con una tasa de filtración glomerular estimada superior a 110 ml/min, con recuentos de linfocitos CD4 superiores a 200 células por metro L. (Angione, Cherian & Özdener, 2018).

El 90% de las personas del estudio presentaron un estado sintomático de la infección de VIH-1, y menos del 5% de los pacientes ya presentaban Sida. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 inferior a 50 copias ml en un periodo de 48 semana, lo cual demostró una alta tasa de éxito en los grupos con tenofovir alafenamida (TAF). En un grupo de 800 pacientes, el 92% logró el éxito esperado, en comparación con otro grupo con Tenofovir (TDF), con 784 pacientes, donde el 90% obtuvo una tasa de éxito, y la diferencia fue ajustada: 2%, con un intervalo de confianza del 95%. (Angione, Cherian & Özdener, 2018).

Por otra parte, Angione, Cherian & Özdener (2018), en los resultados del ensayo, demostraron diferencias importantes en cuanto a la eficacia en el grupo de EVG / c / TAF / FTC, en comparación con el grupo de EVG / c / TDF / FTC para mujeres (95% frente al 87%) e individuos que tenían una carga viral inferior a 100 000 copias/mL (94% versus 9%) y a las 48 semanas el conteo de CD4 fue significativamente más alto en el elvitegravir con tenofovir alafenamida. La mayoría de los pacientes tenían recuentos de CD4 > 350 células, y lograron

suprimir el ARN viral de VIH-1 < 50 copias/mL. Todos los pacientes estaban en un régimen que contenía TDF durante 98 semanas antes de la inscripción. (Angione, Cherian & Özdener, 2018).

Se asignó a los pacientes, para continuar con uno de los cuatro regímenes que contienen TDF o cambiar a EVG / c / TAF / FTC. Este estudio evaluó si la eficacia, seguridad y tolerabilidad en pacientes que cambiaban al régimen EVG / c / TAF / FTC no eran inferiores a los de los pacientes que continuaban con un régimen que contenía TDF. El criterio de valoración principal fue la carga viral indetectable a los once meses; esto ocurrió en el 97% de los pacientes, después de tomar el fármaco del estudio. (Angione, Cherian & Özdener, 2018).

Genvoya se convirtió en un medicamento muy conocido en el área médica, debido a su gran eficacia contra el virus de inmunodeficiencia humana, siendo igualmente eficaz que otros esquemas antirretrovirales, lo que se ha destacado, al ser tan eficaz frente a cargas virales altas de 100 000 copias de ARN viral por mL de sangre. También se revisaron estudios de fase II y III, que muestran un perfil renal y de densidad mineral ósea más favorable en pacientes tratados con Elvitegravir/Tenofovir/Emtricitabina, en comparación con Elvitegravir/Tenofovir/Emtricitabina y otros regímenes que contienen tenofovir. Los estudios fase II y III muestran un perfil renal y de densidad mineral ósea más favorable en pacientes tratados con Elvitegravir/Elvitegravir con Tenofovir Alafenamida, Emtricitabina versus Elvitegravir/Tenofovir/Emtricitabina.

Asimismo, en una publicación de Rodríguez, Camarena, Guillén, Martínez & Trinidad (2018), Genvoya fue el primer comprimido de dosis única que incluye Tenofovir Alafenamida (TAF), el cual se comercializa en España. Se realizó un estudio para conocer la eficacia en condiciones después de la comercialización, en la práctica clínica, con este tratamiento antirretroviral Genvoya para pacientes VIH⁺, y también evaluar las características epidemiológicas, inmunológicas y virológicas de los pacientes VIH tratados con Genvoya, y evaluar la tolerancia. El estudio era de cohorte retrospectiva de todos los pacientes VIH que comenzaron tratamiento, con al menos tres meses de seguimiento, y los criterios de inclusión fueron: pacientes pretratados con otros antirretrovirales y se les ha cambiado el tratamiento; pacientes diagnosticados recientemente sin tratamiento previo.

En los criterios de exclusión fueron pacientes con insuficiencia renal crónica, grave antes del tratamiento de filtración glomerular menor a 30; también llevar menos de tres meses de tratamiento. Las variables fueron recogidas, recolectadas en base de datos, relativas al paciente, al tratamiento y a los resultados analíticos. Se analizaron características inmunológicas y virológicas de los pacientes, eficacia del tratamiento y porcentaje de pacientes con cargas virales de < 50 cop/mL y tolerancia al mismo, así como cambios en parámetros renales en los pacientes que proceden de pautas de tenofovir dixoproxil fumarato. (Rodríguez *et al.*, 2018).

En el comienzo del estudio del tratamiento participaron 86 pacientes; 16 eran naive (o sea, que no tenían experiencia previa con este tipo de medicamentos), y 70 pretratados con algún otro esquema; tenían un promedio de edad de 42 años, con un rango de 20-67, de los cuales eran 69 hombres y 17 mujeres. La forma de contagio a la infección por VIH se asoció por vía sexual; homosexuales 40%, heterosexuales 34%, personas que utilizaban drogas parenterales 10%, desconocido 9%, transmisión vertical (madre a hijo) 2%, y transfusión de hemoderivados 1%. En cuanto a la eficacia inmunológica, los CD4 previos al inicio del tratamiento fueron 656, y al final del seguimiento 677. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes con Genvoya fue de 5-4 meses, cuya media es de 6 meses. (Rodríguez *et al.*, 2018).

Por otra parte, Rodríguez *et al.* (2018) mencionan que en la eficacia virológica se identificaron porcentajes por debajo del 50; cuando se realizó el cambio fue del 79,8%, y después del seguimiento fue del 89,2%. Los pacientes nuevos con cargas virales iniciales de 45 066 copias de media (208 000) y el porcentaje de carga viral de < 50 , al finalizar el monitoreo fue del 89,2. Los pacientes que procedían de pautas con Tenofovir (TDF) presentaron un filtrado glomerular de 101,5, y tras el seguimiento con tratamiento antirretroviral, mejoró a 105,2. También se observó discreta mejoría en los valores de aclaramiento renal 0,94 versus 0,92, y en los pacientes naive hubo una pérdida de seguimiento, debido a suspensiones por efectos adversos, tales como: alteraciones del SNC y nivel digestivo. Genvoya es un tratamiento eficaz y bien tolerado.

Como lo mencionaron los autores anteriormente mencionados, se puede ver que Genvoya es un tratamiento antirretroviral eficaz, ya que logra una correcta supresión viral frente a cargas

virales por encima de 208 000 copias, hasta menos de 50 copias de ARN de VIH y bien tolerado por la mayoría de personas (tanto hombres y mujeres), y este tiene varias ventajas, en comparación con otros esquemas de antirretrovirales, como la modificación que se le realizó al tenofovir, lo cual no afecta tanto al sistema renal, como lo hace su molécula original, donde sí se ha evidenciado que presenta daños a nivel renal y hepático. Genvoya es tan efectivo que logra una correcta supresión viral de cargas virales por encima de 100 000 copias, tanto en pacientes previamente tratados como en pacientes próximos a iniciar el tratamiento, y su incidencia con efectos adversos, a nivel del SNC, es baja.

Seguridad de Genvoya

Por su parte, Gualtero *et al.* (2018) clasificaron los INSTI según poblaciones especiales, de la siguiente manera:

Tabla 8. Uso de Genvoya en poblaciones especiales.

TAR	Disfunción Renal	Disfunción Hepática	Adulto Mayor	Embarazo
Genvoya	No se recomienda uso con: depuración de creatinina menor de 70 mL/min. Se debe suspender con depuración de creatinina menor de 50mL por/min.	No requiere de ajuste con disfunción hepática de leve a moderada. No se recomienda uso en disfunción hepática severa.	En los estudios clínicos para la aprobación no incluyeron una muestra significativa de mayores de 65 años; por lo tanto, su administración debe realizarse con precaución.	La información es insuficiente para evaluar la teratogenicidad en humanos; no hay evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos. EVG. Para las mujeres que quedan embarazadas, debe considerarse cambiar a un régimen recomendado más efectivo.

Nota: Elaboración propia, tomado de Gualtero *et al.* (2018).

Como se muestra en la tabla anterior, Genvoya es un medicamento seguro para la población en general. Son pocas las poblaciones especiales en las que está contraindicado esto; es más que todo en casos muy específicos; tal es el caso del embarazo, del cual se han realizado estudios, que demuestran que la efectividad del Genvoya se ve disminuida, y en casos como la edad, es solo ser administrado con precaución, debido al deterioro natural del sistema renal en pacientes mayores de 65 años.

Tabla 9. Parámetros analíticos previo y posterior a TAF

	Basal	Postseguimiento
Glucemia (media) mg/dL	88,7	89,9
Colesterol (media) mg/dL	174,49	180,4
LDL mg/dL	98,5	101,9
TG mg/dL	102,38	104,627
GOT UI/L	26,282	23,6
GPT UI/L	27,412	23,56
GGT UI/L	34,2 33	33
Br T mg/dL.	0,467	0,743

Nota: Elaboración propia, tomado de Guillén (2020).

Como se muestra en los parámetros previos y posteriores al tratamiento, no se ve ninguna alteración significativa con el tratamiento con Genvoya, en un estudio observacional de cohorte retrospectiva de todos los pacientes VIH que comenzaron tratamiento, con al menos tres meses de seguimiento. En el estudio participaron 86 pacientes (16 eran naive y 70 pretratados); este análisis de laboratorio fue muy similar, tanto para los pacientes previamente tratados como para los que iniciaron tratamiento; se puede ver que no hay mayor alteración; esto demuestra que es un medicamento seguro, y estos parámetros se pueden controlar con hábitos de vida saludable.

Categoría 3. Comparación de terapia Atripla y Genvoya, con el fin de definir cuál de las dos terapias es la más conveniente para el paciente con VIH/Sida

De acuerdo con un estudio realizado por Marcus *et al.* (2020), al finalizar el mismo se realizó un cálculo a una persona de 21 años con VIH, y su expectativa de vida era hasta los 77 años, mientras que una sin VIH de la misma edad se cree viviría hasta los 86. Los investigadores calcularon que, si esta misma persona con el VIH iniciara el tratamiento antirretroviral con conteo de linfocitos CD4 >500, podría vivir hasta los 87 años, incluso algo más que una persona sin VIH de su edad. Esto podría deberse al mayor control clínico de las personas con el VIH, que puede detectar a tiempo y tratar algunas patologías, tales como: diabetes o dislipidemias, que pueden reducir la esperanza de vida en personas con menor control de su salud.

Hoy en día, en la implementación del uso de tratamientos para el VIH, el uso de la terapia con antirretrovirales, también conocidos como TAR, se ha comprobado que logran extender la esperanza de vida de las personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), casi igual o más que una persona no infectada. También ha surgido el interés por prevenir eventos cardiovasculares en estos pacientes, por lo cual es fundamental controlar la replicación viral y los factores de riesgo cardiovascular, tales como las dislipidemias.

Tabla 10. Tipos de fracasos asociados al tratamiento antirretroviral.

Fracaso virológico	Fracaso inmunológico
Dos determinaciones consecutivas de CV >50 copias/ml, después de 24 semanas de haber iniciado el tratamiento antirretroviral.	Incapacidad de obtener un recuento adecuado de linfocitos CD4+ (>200 células/l), a pesar de mantener una carga viral plasmática, constante esto se asocia con fracaso inmunológico.

Nota: Elaboración propia, tomado de Llerena (2018).

Tabla 11. Causas de mala adherencia y estrategias posibles de intervención

	Causas de mala adherencia	Posibles intervenciones
Factores relacionados con el paciente.	Rechazo al diagnóstico. Rechazo del tratamiento. Olvidos. Insuficiente comprensión de la enfermedad y su tratamiento. Insuficiente entendimiento de la relación riesgo/beneficio. Comorbilidad psiquiátrica. Uso y abuso de drogas o alcohol.	Consejería para promover la aceptación. Entrevistas motivacionales. Reforzar conductas y actitudes positivas hacia el tratamiento. Informar sobre beneficios y efectos adversos del tratamiento. Adaptar el tratamiento a las actividades cotidianas. Alentar el uso de dispositivos de alarma o recordatorios Adecuar la comunicación paciente–profesional sanitario. Brindar información referente a la enfermedad y el tratamiento, motivos, riesgos del incumplimiento o abandono. Aportar información oral y escrita. Estar alerta a detectar disfunción psicológica, comorbilidad psiquiátrica, abuso de sustancias u otros problemas psicosociales que requieran apoyo especializado.
Factores socioeconómicos.	Escasos recursos. Falta de apoyo social y/o familiar. Bajo nivel educativo.	Intervención de trabajador social. Promover alianzas con la familia y allegados, ofrecer grupos de autoayuda. Ayuda respecto a la vivienda, el desempleo y cuestiones jurídicas. Emplear lenguaje acorde con el nivel cultural. Verificar la comprensión.
Factores del equipo medic.	Falta de recursos. Síndrome de Burnout. Ausencia de coordinación entre diferentes servicios de apoyo a la asistencia. Insuficiente formación en terapia antirretroviral. Deficiente formación en relación agente de salud-paciente.	Disponer del recurso humano necesario para asegurar el acceso y continuidad de la asistencia. Desarrollar habilidades y recursos para trabajar en equipo interdisciplinario. Implementar estrategias para prevenir el síndrome de Burnout. Promover posibilidades de capacitación profesional continua. Estimular relaciones estables y de confianza mutua con los agentes de Salud. Incluir el apoyo, llamadas telefónicas de apoyo y seguimiento estrecho ante dificultades en la adherencia.

Nota: Elaboración propia, Organización Panamericana de la Salud (2011).

Por otra parte, Apostolova *et al.* (2015) manifiestan que el efavirenz, por mucho tiempo, ha sido uno de los fármacos antirretrovirales empleados con más frecuencia en los esquemas utilizados para tratar la infección por el VIH, por su eficacia antirretroviral bien demostrada y sus favores de farmacocinética capaz. Las reacciones neurológicas y neuropsiquiátricas son las manifestaciones que se experimentan con mayor frecuencia. En pacientes tratados con efavirenz van desde efectos transitorios, como pesadillas, mareos, insomnio, nerviosismo y falta de concentración, hasta síntomas más graves como depresión, ideación suicida, o incluso psicosis. Los mecanismos responsables de la neurotoxicidad inducida por efavirenz no están claros, aunque la creciente evidencia apunta a alteraciones en la función mitocondrial del cerebro y en la bioenergética.

Los fármacos antirretrovirales deben alcanzar niveles terapéuticos en el SNC, y deben ser muy eficaces, pues se trata de un importante reservorio viral. Sin embargo, no es tan eficaz en sistemas periféricos y compartimentos del cuerpo, ya que la replicación viral en el SNC. La activación inmune del SNC puede continuar ocurriendo en pacientes con carga viral plasmática indetectable. Además, hay una significativa prevalencia del trastorno neurocognitivo asociado al VIH. El efavirenz se elimina principalmente (90%) en el hígado, al involucrar el sistema del citocromo P450 y la generación de metabolitos, que son inactivos en términos de actividad antiviral. La isoforma CYP450-2B6 es responsable de la hidroxilación de efavirenz a 8 hidroxiefavirenz, el más importante de sus metabolitos. (Apostolova *et al.*, 2015).

En estudios *in vitro*, se identificó que efavirenz tiene un impacto sobre la función mitocondrial, y la bioenergética neural *in vitro* de los efectos mitocondriales está en línea con la evidencia obtenida con líneas celulares humanas y cultivos primarios de neuronas corticales y astrocitos de rata. Los efectos mitocondriales de efavirenz en neuronas cultivadas y células gliales se parecen a los explorados en células hepáticas humanas, 113/114, apuntando a un mecanismo general de interferencia mitocondrial desencadenado por este fármaco. La acción diferencial de efavirenz sobre las células gliales, y la degeneración neuronal con disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, se han asociado con algunas enfermedades neuronales degenerativas. (Apostolova *et al.*, 2015).

En un estudio de INSTI, realizado por Gualtero *et al.* (2019), se estudiaron en pacientes nuevos a tratamiento y como estrategias de simplificación de la terapia. En un estudio “102” se evaluó el uso de Elvitegravir (EVG)/Cobicistat (COBI)/Tenofovir (TDF)/Emtricitabina (FTC) versus Tenofovir (TDF)/Emtricitabina (FTC)/Efavirenz (EFV) en pacientes naive a tratamiento sin resistencias previas. Muy pocos pacientes se encontraban en fase Sida al ingreso (7% vs. 8%). A la semana 48, el uso de esta generación de INSTI fue no inferior al uso de EFV. No hubo diferencias en cuanto a suspensión por toxicidad, y en muy pocos casos se documentó falla virológica (4% vs. 5%). En estos pacientes, se documentaron mutaciones de resistencia a ITRN, ITRNN e INSTI.

También, se documentó que el uso de esta generación de INSTI fue no inferior al uso de IP. Sin embargo, en el brazo de EVG/COBI/TDF/FTC, se logró una supresión virológica temprana de 4 y 16 semanas en una mayor proporción de pacientes, comparada con el TDF/ FTC + Atazanavir (ATV/r). La proporción de pacientes que presentaron falla virológica fue similar, del 3% vs. 2%. En estos pacientes también se presentaron mutaciones de resistencia ITRN e INSTI, mas no al IP. Se presentaron elevación de bilirrubinas, pero no se encontraron diferencias en suspensión por toxicidad. (Gualtero *et al.*, 2019).

En el estudio WAVES se incluyeron únicamente mujeres naive a tratamiento, y se evaluó la misma estrategia del estudio 103, considerándose que en estudios previos las mujeres se encontraban subrepresentadas. Se excluyeron mujeres embarazadas o en lactancia, y pacientes con resistencias. Las características demográficas de las pacientes similares a la de los estudios “102 y 103” incluyendo pacientes con Sida (4 y 5%). En este estudio se demostró una mayor eficacia virológica de EVG/COBI/TDF/FTC vs. TDF/FTC + ATV/r. Estos hallazgos se mantuvieron independientes de la carga viral basal o T CD4+. No se presentaron diferencias en la proporción de pacientes con falla virológica 9% vs. 12%. (Gualtero *et al.*, 2019).

Por otra parte, Gualtero *et al.* (2019) mencionan un estudio de Sax y colaboradores, quienes publicaron, en el 2015, los resultados de dos estudios, en los que se evaluaron la eficacia y seguridad de EVG/COBI/TDF/FTC vs. EVG/COBI/TAF/FTC. En estos estudios se incluyeron

pacientes con características demográficas muy similares al resto de estudios citados previamente. Se encontró que la combinación, que incluyó TAF, fue no inferior a TDF, al lograr la supresión virológica. Los pacientes que recibieron TAF presentaron menor elevación de creatinina, menor proteinuria y pérdida de la densidad mineral ósea.

Tabla 12. Riesgos y beneficios de Atripla versus Genvoya

Características	Atripla		Genvoya	
	Ventaja	Desventaja	Ventaja	Desventaja
Dosis	✓ 1 tab/día		✓ 1 tab/día	
Vía de administración	Vía oral		Vía oral	
Ingesta con alimentos		X	✓	
Tiempo de vida media	✓ (55 horas)			X (17 horas)
Eficacia	✓		✓	
Uso en embarazo, categoría		X (D)		X (B)
Aumento de dislipidemias		X	✓	
Daño a nivel del SNC		X	✓	
Daño a nivel óseo		X	✓	
Daño renal		X	✓	
Interacciones con medicamentos		X (753)	✓ (561)	
Interacciones con enfermedades		X (12)	✓ (10)	
Seguridad	✓		✓	
Disponible en Costa Rica	✓		✓	
Genérico	✓		✓	
Costo mensual aproximadamente		€137.000	€111.000	

Nota: Elaboración propia (2020).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo se expondrán las conclusiones y recomendaciones más relevantes de la investigación en curso, de forma clara y breve, de acuerdo con lo planteado en los objetivos específicos, en el capítulo I, y dándole respuesta a la pregunta de investigación, de acuerdo con los resultados obtenidos en el capítulo IV de la presente investigación.

Conclusiones

Objetivo 1. Determinar la efectividad y seguridad de la terapia antirretroviral con Atripla en el abordaje farmacológico en pacientes VIH positivos

Atripla es una buena alternativa para el inicio de tratamiento antirretroviral para pacientes con diagnósticos recientes o pacientes que están en esquemas triples, dado que la simplificación de los esquemas mejora significativamente la adherencia terapéutica, lo cual es primordial para el retraso o evitar la evolución natural de la enfermedad de VIH a Sida.

La formulación de Atripla es una simplificación de esquemas antirretroviral de primera línea farmacológica, que mejorar la adherencia; también mejora las manifestaciones de efectos secundarios o los vuelve más controlables, en comparación con sus componentes de manera individual.

De los efectos secundarios más significativos de Atripla, a nivel del sistema nervioso central debido al Efavirenz, por sus propiedades farmacológicas, permite atravesar la barrera hematoencefálica, lo que en varias publicaciones indica que los pacientes tienden a manifestar depresiones leves a moderadas, y también trastornos del sueño, de los que se ha evidenciado que pueden persistir durante un periodo de 12 a 24 meses.

En algunos casos los efectos en trastornos del sueño se pueden presentar, pero con menor intensidad. Sin duda. por ser uno de los primeros regímenes TAR, es sumamente eficaz, donde consigue una correcta supresión viral por debajo de 50 copias de ARN viral. Este valor era el

establecido anteriormente; ahora, con los avances en equipos de laboratorio, puede cuantificar hasta menos de 20 copias/mL, que es la nueva meta clínica.

Atripla es muy popular, tanto para el personal médico como para los pacientes. En cuanto a su efectividad, se dice que es un régimen igualmente efectivo, tanto en un comprimido de dosis única como en la forma individual de sus componentes; esto ya ha sido establecido por las recomendaciones por parte de la FDA.

Sin embargo, no todos los países tienen acceso a este esquema en su forma de unidosis, por diferentes factores, donde el que más influye es la parte económica, debido a que esto tiene un alto costo, y la cantidad de pacientes aumenta más sus costos para los sistemas de salud. Esto se no es el caso de Costa Rica, debido a que la CCSS utiliza genéricos, que son igualmente efectivos.

El monitoreo previo es importante para descartar la posible resistencia a algunos de los componentes de Atripla, pues esto llevaría al fracaso virológico, y les traería consecuencias a los pacientes. También, los monitoreos constantes de rutina juegan un papel importante para la correcta supresión viral, y estos deben ser de mutuo acuerdo, tanto del paciente como del equipo médico.

Por lo general, Atripla es un medicamento seguro en la mayoría de los casos, pero es fundamental que los pacientes, al mostrar alguna complicación que puede estar asociada a este medicamento, se la deben indicar al médico o al equipo interdisciplinario del centro de salud, para una valoración y posible cambio.

Objetivo 2. Evaluar la eficacia y seguridad de terapia antirretroviral con Genvoya, para su administración en personas VIH positivas

Genvoya, gracias a muchos estudios que se han realizado, se sabe que es un medicamento muy eficaz en la supresión viral, por lograr una correcta supresión ARN viral de VIH a niveles

por debajo de 50 copias por mililitro de sangre, y un significativo aumento de linfocitos CD4, restaurando la inmunidad de las personas.

Genvoya logra restablecer el sistema inmune de las personas, incluso en periodos menores a un año; esto se ve en varios estudios, donde se monitoreó la carga viral a diferentes tiempos de 3, 6 y 12 meses, lo cual es una gran ventaja para los pacientes, evitando complicaciones asociadas al virus de inmunodeficiencia.

Es un medicamento que ha presentado una ligera superioridad, en comparación con otros esquemas de antirretrovirales, donde logra una correcta supresión viral hasta niveles de indetectables por más de varios años, lo que deja claro su efectividad en el manejo de la enfermedad; esto también depende del compromiso del paciente.

Con la modificación que se le realizó al tenofovir disoproxil fumarato a tenofovir alafenamida, en varios estudios, donde se monitoreó la función renal, se demostró que hay una mejoría en comparación con el uso de tenofovir disoproxil fumarato. Aunque no es una mejoría significativa, esto puede demostrar mayor seguridad a lo largo del tiempo.

Genvoya no ha demostrado afecciones a nivel del sistema nervioso central, lo que lo ha convertido en medicamento seguro, efectivo y bien tolerado generalmente. Sus efectos adversos son menores que otras TAR, lo que mejora la adherencia y calidad de vida de las personas. Genvoya eleva levemente los niveles de colesterol y glucosa, pero con hábitos de vida saludable no se considera peligroso.

Objetivo 3. Comparar los esquemas antirretrovirales de terapia Atripla y Genvoya, con el fin de definir cuál de las dos terapias es la más conveniente para el paciente con VIH/Sida

Atripla es un medicamento muy popular, y al contener efavirenz, se ha demostrado que puede llegar a ser neurotóxico a corto y largo plazo (trastornos del sueño, depresiones leves a moderadas y tendencias suicidas), por lo cual muchos pacientes le temen a su consumo, y se

demuestra que esta complicación no la presenta Genvoya, y por eso muchos pacientes y médicos lo están prefiriendo.

En cuanto a la efectividad, ambos medicamentos son efectivos y muy similares en el control virológico del VIH. Sin embargo, Genvoya demostró una leve superioridad; por esta razón es utilizado en casos de fracaso y falla terapéutica. Por su efectividad, también en otros países lo están utilizando como tratamiento de elección en diagnósticos recientes.

Atripla, en comparación con Genvoya, demostró una inferioridad en cuanto a la función renal y ósea, y esto se debe al tenofovir disoproxil fumarato, más que todo en pacientes con muchos años de tratamiento. Por esta razón, Genvoya es más seguro, porque se puede hasta utilizar en insuficiencia renal moderada, asunto que no se puede con Atripla.

Genvoya es superior a Atripla en cuanto a interacciones con otros medicamentos: 753 versus 561. Por este motivo, el monitoreo constante de los pacientes es fundamental, para evitar complicaciones de otras enfermedades asociadas al uso de tratamiento antirretroviral, que pueden causar abandono del tratamiento o requerir otros tratamientos complementarios.

Genvoya cuenta con la ventaja de que se puede consumir con alimentos, lo que mejora sus concentraciones plasmáticas, y Atripla debe consumirse con el estómago vacío de alimentos, dos horas antes y después de su toma. Esto es una limitante en la mayoría de las pacientes, por sus actividades diarias, tanto laborales, familiares como sociales.

Ambos medicamentos cuentan con formas de genéricos por parte de la CCSS, ya que ambos se encuentran en la LOM, lista de medicamentos oficiales de la institución, y que son muy efectivos, facilitando el acceso a las personas diagnosticadas por VIH y reduciendo la tasa de la mortalidad y propagación de la enfermedad.

El medicamento de primera elección, por parte de la CCSS, es Atripla, al ser uno de los esquemas más conocidos, antiguos y efectivos, lo cual lo vuelve viable económicamente, para la implementación de genéricos, debido a la alta demanda de pacientes que lo requieren.

Se debe analizar bien el estilo de vida de cada paciente; o sea, de manera más individualizada, para la elección de tratamiento, con el propósito de brindarle la mejor terapia, y que no afecte su estilo de vida, para mejorar la eficacia terapéutica y evitar el abandono de esta, para no dar lugar a la falla terapéutica y resistencia.

Para concluir la interrogante de esta investigación, y de acuerdo con lo literatura, ambos medicamentos son eficaces y seguros, analizados de manera general en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, Genvoya representa una leve superioridad sobre Atripla, más allá de la parte virológica, en beneficios a largo plazo. Su seguridad y efectividad van a depender mucho del tipo de paciente que los consuma, debido a que no todas las personas reaccionan de la misma manera.

Recomendaciones

A los futuros investigadores, realizar una continuación de esta tesis, con el fin de mejorar la educación de la población en general sobre la enfermedad y agregando nuevas estrategias farmacológicas, debido a que la terapia antirretroviral se mantiene en constante actualización y actualizar los esquemas terapéuticos con los que cuenta la CCSS actualmente.

A los pacientes se tienen que comprometer realmente con el tratamiento, ya que de esto depende su óptimo estado de salud. Acerca de cualquier duda, o si experimentan algo extraño que puede estar asociado al tratamiento, deben acudir al equipo médico tratante: médicos, farmacéuticos, psicólogos y trabajadores sociales, encargados del abordaje de los pacientes con VIH, en aras de brindarles mejor calidad de vida.

A los farmacéuticos al ser el personal de salud de primera línea y expertos en medicamentos ser constantes en actualizarse estar informados de nuevas opciones terapéuticas que favorezcan a la calidad de vida de los pacientes. También, estar informados de los efectos adversos o alternativas que puedan reducirlos o informar al médico para posibles cambios.

Al médico estar en constante actualización, tratar a los pacientes de una manera más individualizada y no solo como parte de una población o estadística, sino velar porque ellos estén

bien y evitar posibles complicaciones. Además, ser constante con el monitoreo en general de los pacientes para identificar cualquier anomalía.

A la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), el Comité Central de Farmacoterapia Implementar más opciones de medicamentos para pacientes VIH, con el fin lograr una mejor adaptación a sus estilos de vida. La parte económica es una de las principales limitaciones para esto, pero se debe analizar que, si no se implementa, va a ser más costoso en cuanto a casos de abandono, resistencia y demás complicaciones asociadas a la enfermedad, que van a demandar más recursos, tanto de personal, de equipos como de medicamentos.

Al Colegio de Farmacéuticos brindarles capacitaciones, a los profesionales sobre las terapias antirretrovirales, debido a la cantidad de personas que padecen esta enfermedad y a las múltiples interacciones que conllevan estos medicamentos. También que los farmacéuticos brinden educación a la población en general, acerca de que el VIH es una enfermedad crónica, mitigando todos los tabúes asociados con esta.

A CONASIDA al ser una instancia adscrita al Ministerio de Salud encargados de abordar los temas sobre legislación promover en leyes para concientizar a la sociedad y minimizar la discriminación social y laboral, mejorando el conocimiento sobre enfermedad. También actualizar todos los esquemas sobre la evaluación para la mejor atención integral de los pacientes, leyes actualizadas para la atención psicológica y social.

Al Ministerio de Salud llevar controles más rigurosos de los registros sanitarios y de calidad de este tipo de medicamentos, también ser más estrictos en cuanto a la legislación de leyes propuestas por parte de CONASIDA e impulsar la actualización de los esquemas terapéuticos que cuenta la CCSS actualmente.

Al gobierno central de la república y organizaciones no gubernamentales (ONG) su participación en la gestión de la política social costarricense buscar fuentes de financiamiento

extranjeras para atender de manera eficaz al VIH/Sida en el país, más por su incremento exponencial de nuevas infecciones lo cual va a requerir más recursos del porcentaje de PIB destinado para el sector salud y puede producir una disminución en respuesta a la enfermedad por falta de recursos.

Para el Ministerio de Educación Pública (MEP), impulsar campañas de prevención y educación sobre la enfermedad, con el objetivo de prevenir nuevas infecciones en la población estudiantil, así como brindar apoyo psicosocial a las familiares de estos pacientes con el fin de que la información sea divulgada a nivel nacional.

A las universidades públicas y privadas, fomentar más la información de la enfermedad con charlas, impulsar, campañas de pruebas de diagnóstico ya que muchas personas desconocen su estado serológico. También promover presupuesto en la investigación clínica y científica de la enfermedad para análisis para caracterizar específicamente las cepas del virus en Costa Rica, para determinar un mejor control de la endémica y mejorar los perfiles farmacológicos.

REFERENCIAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2016). CIMA, Informe de Posicionamiento Terapéutico de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida (Odefsey®) en VIH.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s.f.). CIMA, Ficha técnica o resumen de las características del producto. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/07430001/P_07430001.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s.f.). CIMA, Ficha técnica o resumen de las características del producto, Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151061001/FT_1151061001.html
- Aguilar, L. (2017), Trabajo de graduación llamado Investigar la adherencia al tratamiento antirretrovirales en pacientes VIH positivo, en el primer cuatrimestre del 2017, San José Costa Rica. Universidad Internacional de las Américas, pp. 3-4.
- Alcamí, J. & Coiras, M. (2011). Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, pp. 216-226. (s.d.).
- Álvarez, R. (2017). Interpretación de las pruebas usadas para diagnosticar la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Acta Médica Peruana, pp. 309-316.
- Amariles, P., Galindo, J., Mueses M., Héctor F. & Castañeda, C. (2019). Efectividad y seguridad del esquema genérico lamivudina/tenofovir y efavirenz en pacientes con VIH/SIDA naive: estudio fase IV no aleatorizado, Cali-Colombia 2012-2014. Revista chilena de infectología. Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000100032>

Angione, S., Cherian, S. & Özdener, A. (2018). Una revisión de la eficacia y seguridad de Genvoya® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) en el manejo de la infección por VIH-1. *Revista de Práctica Farmacéutica*, pp. 1-2. (s.d.).

Angione, S., Cherian, S. & Özdener, 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*, pp. 216-221.

Apostolova, N., Funes, H, Blas-García, A., Galindo, M, Álvarez, A. & Esplugues, J. (2015). Efavirenz y el SNC: lo que ya sabemos y preguntas que deben responderse. *Revista de Quimioterapia Antimicrobiana*. (s.d.).

Armienta, M. (2018), VIH SIDA. Universidad Autónoma de Sinaloa, Facultad de Medicina Licenciatura en Medicina General. (s.d.).

Astuti, N. & Maggiolo, F. (2014). Single-tablet regimens in HIV therapy. *Infectious diseases and therapy*, pp.1-17. (s.d.).

Bangsberg, R., Ragland, K., Monk, A. & Deeks, S.G. (2010). Un régimen de tableta única se asocia con una mayor adherencia y supresión viral que los regímenes de tabletas múltiples en personas VIH + sin hogar y con vivienda marginal. *SIDA (Londres, Inglaterra)*, pp. 6-14.

Bernal, Q. (2016). Farmacología de los antirretrovirales. Chile: *Revista Médica Clínica Las Condes*, pp. 682-697.

Bernal, P. (2013). Efectos proinflamatorios de los fármacos antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido in vitro e in vivo. (s.d.).

Betancourt, J. (2018). Adherence to antiretroviral treatment in seropositive patients. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, pp. 83-84. Recuperado de:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252018000300010&lng=es&tlng=en.

Boza, R. (2017). Patogénesis del VIH/SIDA. Costa Rica: Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD, p. 38.

Briongos Figuero, LS, Bachiller Luque, P., Palacios Martin, T., González Sagrado, M. y Eiros Bouza, JM (2011). Evaluación de los factores que influyen en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes infectados por el VIH. Medicina contra el VIH.p. 22.

Buitrago, E.M. (2017). Terapia antirretroviral en la vida real: evidenciando los retos para alcanzar el último 90. Infectio, pp. 139-140.

Cabezas, C. (2015). Enfermedades infecciosas emergentes reemergentes y sus determinantes. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, p. 7. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000100001&lng=es&tlng=es.

Calles, N., Evans, D. & Terlonge, D. (2010). HIV curriculum for the health professional: pathophysiology of the human immunodeficiency virus. Baylor College of Medicine, pp. 7-9. (s.d.).

Cánepa, E. (s.f.). Fisiopatología de las infecciones virales, Capítulo 2. (s.d.).

Carnicer, D, Vives, N. & Barbarà, J. (2011). Epidemiología de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Retraso en el diagnóstico. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, pp. 144-145. (s.d.).

Carroll, K., Hobden, J., Miller, S., Morse, S., Mietzner, T., Detrick, B., James, H. & Sakanari, J. (2016). Microbiología médica. 27a. ed. USA: McGraw-Hill.

- Carrillo, E. & Jiménez, A. (2004). El descubrimiento del VIH en los albores de la epidemia del SIDA. Revista Scielo. Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000200003
- Castro, M., González, I. & Pérez, J. (2015). Factores relacionados con la adhesión a la terapia antirretroviral en niños y adolescentes con VIH/SIDA en Cuba. *Medic. Review*, pp.1-6.
- Chavarría, Y. (2018). Análisis de las implicaciones de los antirretrovirales en los trastornos neurodegenerativos en pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana, pp.15-11. (s.d.).
- Cydulka, R., Fitch, M., Joing, S., Wang, V., Cline, D. & Ma, J. (2018). *Manual de Urgencias Médicas de Tintinalli*. México: McGraw-Hill.
- Dabrowska, M. (2011). Once-daily single tablet regimen of tenofovir/emtricitabine/efavirenz-potent, safe and convenient approach to combined antiretroviral therapy. *HIV & AIDS Review*, pp. 38-39.
- Deeks, E. D. & Perry, C.M. (2010). Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Atripla®). *Drugs*, párr. 1. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.2165/11203800-000000000-00000>
- Delgado, R. (2011). Características virológicas del VIH. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, pp. 58-65. (s.d.)
- 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. Recuperado de Aidsinfo: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

Donoso-Hofer, F. (2016). Lesiones orales asociadas con la enfermedad del virus de inmunodeficiencia humana en pacientes adultos, una perspectiva clínica. *Revista Chilena de Infectología*, pp. 27-35.

Drugs.com. (2020). Comparando Atripla vs. Genvoya. Recuperado de: <https://www.drugs.com/compare/atripla-vs-genvoya>

Drummond, T., Rodríguez, B. & Troncone, A. (2015). Factores predictores de falla al primer esquema del tratamiento antirretroviral en el niño con infección por el VIH/SIDA. *Bol. Venez. Infectol.*, pp. 77-78.

Enríquez, C., Díaz, G. & Menacho A. (2020). Impacto del Programa TARGA en la disminución de casos de Sida en el sistema de salud peruano. *Revista Panamericana de Salud Pública*, pp. 2-6. (s.f.).

European Medicines Agency. (2017). Resumen del EPAR para el público general, Genvoya (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida). Recuperado de: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/genvoya-epar-summary-public_es.pdf

European Medicines Agency. (2018), Atripla (efavirenz/emtricitabina/Tenofovir disoproxilo). Información general sobre Atripla y sobre las razones por los que se autoriza su uso en la UE. Recuperado de: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/atripla-epar-medicine-overview_es.pdf

European Medicines Agency. (2018). Genvoya (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida), Resumen del EPAR para el público general. Recuperado de:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/genvoya-epar-summary-public_es.pdf

Espinosa, A., Ávila, M., Lamadrid, G. & Pilar, M. (2018). Una concepción actualizada de la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Revista Cubana de Enfermería*, p. 223. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03192018000100018&lng=es&tlng=es.

Fauci, A., Folkers, G. & Lane, H. (2018). *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 20a. ed. New York: McGraw-Hill.

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*, 13ª. ed. New York: McGraw-Hill.

García, P. B., Simarro, N., & Nóvoa, S. R. (2006). Antirretrovirales. *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, p.3846. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211344906743375>

Garza, R., González, S. & Ocampo, J. (2014). Manifestaciones cutáneas del VIH. *Gaceta Médica de México*, pp. 194-221.

Garza, R., González, S. & Ocampo, J. (2014). Manifestaciones cutáneas del VIH. *Gaceta Médica de México*, p. 194.

Garzón Ardila, C.J. & Romero Aperador, E.R. (2017). Evaluación de señales en farmacovigilancia: efavirenz y pesadillas. (Tesis de Bachillerato). (s.d.).

González, G. (2014). VIH: 30 años después. Universidad de Carabobo, Venezuela. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud*, agosto 2014, Vol. 18, N° 2, Salus, párr. 4-5.

- GSK. (2018). La historia del primer antirretroviral contra el VIH, párr. 1-6. Recuperado de: <https://es.gsk.com/es-es/innovacion-responsable/innovamos/la-historia-del-primer-antirretroviral-contr-el-vih/>
- Gualtero, S., Valderrama, S., Quiroga, C., Garzon, J., Lowenstein, E., Tamara, R. & Méndez, M. L., (2018). Inhibidores de transferencia de la cadena de integrasa: bases para su uso en la práctica clínica. *Infectio*. pp.106-128. Recuperado de: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/765>
- Gualtero, S., Valderrama, S., Quiroga, C., Garzon, J., Lowenstein, E., Tamara, R., Álvarez, J., León M. & Miguel, L. (2019). Inhibidores de transferencia de la cadena de integrasa: bases para su uso en la práctica clínica. *Infectio*. p. 114. Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.22354/in.v23i1.765>
- Guevara, F., Blanco, F. & Arredondo, M. (2010). Inhibidores de la integrasa y raltegravir en el manejo de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana en la era de la resistencia a múltiples medicamentos. *Infectio*, pp. 132-133. (s.d.).
- Guillén M. (2020). Eficacia de un tratamiento antirretroviral combinado en la práctica clínica en pacientes VIH. (s.d.).
- Havenith, T., Burger, D., Visschers, M., Schippers, J. & Lashof, A. (2017). Acute kidney injury after efavirenz/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (triple) overdose. *Therapeutic Drug Monitoring*, pp. 91-92. (s.d.).
- Hernández, D., Pérez, J. & Can. A. (2015). Enfermedades oportunistas en pacientes VIH/sida con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, p. 256.
- Hernández, D. & Pérez, J. (2010). Causas de cambio de tratamiento en un grupo de pacientes VIH/SIDA cubanos. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, p. 1.

Hernández, R. & García, G. (2016), Evaluación positiva de medicamentos: septiembre, octubre y noviembre 2015, Madrid, España, p. 45. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712016000100007&lng=es&tlng=es.

Hernández, P. (2013). Infectious diseases, migration and global health: Case study: Bolivia. *Revista Integra Educativa*, Scielo, p. 112.

Hernández, R., Fernández, C. & Baptista, P. (2014). *Metodología de la investigación*. México, D.F. Sexta edición. McGraw-Hill.

Horberg, A. & Klein, B. (2010). An update on the use of Atripla® in the treatment of HIV in the United States. *Hiv/aids* (Auckland, NZ), pp. 136-138.

Horberg, A. & Klein, B. (2010). An update on the use of Atripla® in the treatment of HIV in the United States. *Hiv/aids* (Auckland, NZ), pp. 135-138.

Horberg, A. & Klein, D. (2010). Una actualización sobre el uso de Atripla® en el tratamiento del VIH en los Estados Unidos. *VIH/sida* (Auckland, Nueva Zelanda), p.136.

InfoSida. (2019). Visión general de la infección por el VIH, Las fases de la infección por el VIH, (párr. 3). Recuperado de: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/46/las-fases-de-la-infeccion-por-el-vih>.

InfoSida. (2019). Visión general de la infección por el VIH. Las fases de la infección por el VIH. Recuperado de <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/46/las-fases-de-la-infeccion-por-el-vih>

InfoSida. (2019). Drogas, elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida. Recuperado de: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/553/genvoya/0/professional>

- Iribarren, J., González, P., Prous, C. & Arribas, M. (2008). Manifestaciones clínicas de la infección por el VIH en diferentes áreas geográficas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, pp. 6-11. (s.f.).
- Johnson, J. & Sax, P. (2014). Beginning antiretroviral therapy for patients with HIV. *Infectious disease clinics of North América*, pp. 421-433. Recuperado de: <https://europepmc.org/article/med/25151564>
- Juárez, J., & Pozo, E. (2010). Percepciones sobre comportamientos sexuales de riesgo en personas que viven con VIH/SIDA y reciben tratamiento antirretroviral en Piura, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud pública*, pp. 31-37.
- Kramer, L. (2018), *Introducción a las infecciones virales*, Manual MSD, versión para público general, párr. 1. (s.d.).
- León, J. (2010). Trabajo final de graduación para optar por el grado de especialista. El impacto del efavirenz en la sintomatología depresiva de pacientes VIH positivos que fueron atendidos en la consulta externa del hospital México durante el periodo del 10 de enero 2010 al 31 de diciembre 2010, Universidad de Costa Rica, pp. 13-79.
- Llibre, J., Antela, A., Arribas, J., Domingo, P., Gatell, J., López, J. & Ortega, E. (2010). El papel de las combinaciones de antirretrovirales a dosis fijas en el tratamiento de la infección por VIH-1. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, p. 615. (s.d.).
- Lopategui, E. (2013). *Enfermedades infecciosas. Obstetricia*. 6a. ed.: Elsevier Masson, p. 752.
- Llerena, G. (2018). Evolución de la resistencia transmitida y adquirida a fármacos antirretrovirales en pacientes infectados con VIH-1. (s.d.).

- Lozano, F. & Domingo, P. (2011). Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. Enfermedades infecciosas. Microbiología clínica, Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España, Elsevier, pp. 455-463.
- Marcus, J. *et al.* (2020). Increased overall life expectancy but not comorbidity-free years for people with HIV. Conference on retroviruses and opportunistic infections, abstract 151, March 2020. Recuperado de: http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/17-03-20#:~:text=De%20forma%20espec%C3%ADfica%2C%20al%20final,edad%20vivir%C3%ADa%20hasta%20los%2086.
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2014). Norma para la atención integral de personas con VIH/SIDA. Recuperado 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>
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2016). Plan Estratégico Nacional (PEN) en VIH y sida 2016-2021.
- Miranda, G. & Pérez, N. (2009). Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana. Revista Cubana de Medicina Militar, Revista Scielo, pp. 64-65. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572009000300007&lng=es&tlng=es.
- Mocroft, Reiss, Rakhmanova, Banhegyi, Phillips, De Wit & Kirk, O. (2014). Una encuesta sobre el uso de Atripla en la práctica clínica como terapia de primera línea en personas con VIH en Europa. Infección, pp. 757-762. (s.d.).
- Moreno, A. (2019). Trabajo de graduación, Análisis comparativo del efecto del cambio de terapia antirretroviral combinada (triple) con respecto a la terapia simplificada utilizada en el tratamiento por Vih/Sida, pp. 18-118. (s.d.).

- Morens, D. & Fauci, A. (2013). Enfermedades infecciosas emergentes: amenazas para la salud humana y la estabilidad mundial. *PLoS Pathog.*, p. 1. (s.d.).
- Moriano, C. (2018). Infección por VIH. Panorama actual del medicamento, p. 46. (s.d.).
- 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*, pp. 118-127.
- ONUSIDA. (2015). 90-90-90. Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de sida. Recuperado de: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90_90_90_es.pdf
- 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 Salud. (2016). Hoja de ruta de prevención del VIH para 2020, párr. 1. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- Organización Mundial de Salud. (2016). Hoja de ruta de prevención del VIH para 2020, p. 4. Recuperado de: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/hiv-prevention-2020-road-map_es.pdf
- Organización Mundial de Salud. (2020). VIH/sida datos y cifras 6 de julio del 2020. (s.d.).
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2011). Experiencias exitosas en el manejo de la adherencia al tratamiento antirretroviral en Latinoamérica, p. 15. Recuperado de: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Antirretroviral-Experiencias-Exitosas-Tratamiento-Antirretroviral.pdf>
- Organización Panamericana de la Salud. (2017). Directrices para el tratamiento de la infección avanzada por el VIH y el inicio rápido del tratamiento antirretroviral, p. 23. Recuperado de: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50470>

- Osorio, A., Álvarez A., Hernández, V., Margarita, M. & Muñoz, L. (2017). Relación entre asertividad sexual y autoeficacia para prevenir el VIH/SIDA en jóvenes universitarios del área de la Salud. RIDE. Revista Iberoamericana para la Investigación y el Desarrollo Educativo, pp. 1-14. Recuperado de: <https://doi.org/10.23913/ride.v7i14.264>
- Palomo, J.G., Balbín, J.A., Blanco, J.P. & Benito, M.S. (2010). Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. Medicine, párr. 1-4. (s.d.).
- Pérez, J. (2017). Estrategias de simplificación del tratamiento antirretroviral en España. Eficacia clínica y virológica, Disertación doctoral, Universidad Complutense de Madrid, p. 10.
- Pérez, J., (2019). Documento de consenso de GeSIDA/plan nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2019), Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida, p. 1. (s.d.).
- Pérez S., L. (2000). Biología molecular del virus de la inmunodeficiencia humana y los recientes progresos en el tratamiento del SIDA. Revista Chilena de Pediatría. Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062000000200002>
- PLM® (2020). Restaurando la salud a través del conocimiento, medicamentos, Atripla tabletas. Recuperado de: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/atripla_tabletas/51/101/35311/210
- P.R. Vademecum. (s.f.). Genvoya® Gador. Recuperado de <https://ar.prvademedecum.com/medicamento/genvoya-26522/>

- Ribera, E., Tuset, M., Martín, M. & Del Cacho, E. (2011). Características de los fármacos antirretrovirales. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, pp. 362-363. (s.d.).
- Rodríguez, Y., Camarena, L., Guillén, S., Martínez, E. & Trinidad M. (2018). HIV-025- eficacia de Genvoya® (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) en la práctica clínica. *Revista Clínica Española*, Elsevier, p. 364.
- Rodríguez, Y., Camarena, L., Guillén, S., Martínez, E. & Trinidad, M. (2018). HIV-025- eficacia de Genvoya® (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/Taf]) en la práctica clínica. Elsevier. Recuperado de: <https://www.revclinesp.es/es-congresos-xxxix-congreso-nacional-sociedad-espanola-78-sesion-vih-4903-eficacia-de-genvoya-elvitegravir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir-alafenamida-56703-pdf>
- Rothman, R., Marco, C. & Yang, S. (2018). *Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*. Tintinalli. Medicina de Urgencias, 8a. ed. New York: McGraw-Hill.
- Ryan, K. & Ray, G. (2017). Sherris. *Microbiología médica: infección*. USA: McGraw-Hill.
- Sánchez, J.N. & Antinori, E.R. (2017). Políticas Públicas para la prevención del VIH/SIDA en adolescentes del Sector Salud. *Revista Ciencia y Tecnología*, pp. 69-82. (s.d.).
- Solano, A., León, M., Vargas, M., Boza, R. & Porras, O. (2012), Recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*, Scielo, pp. 262-268. Recuperado de: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v54n4/art10v54n4.pdf>
- Subiela, J. & Dapena, E. (2016). Cambio de la terapia antiretroviral de gran actividad asociada a reacciones adversas medicamentosas en un centro especializado en Venezuela. *Investigación Clínica*, p. 3. (s.d.).

- Swartz, J., Vandekerckhove, L., Ammerlaan, H., De Vries, A., Begovac, J., Bierman. & Levy, I. (2015). Eficacia de tenofovir y efavirenz en combinación con lamivudina o emtricitabina en pacientes que no habían recibido antirretrovirales en Europa. *Revista de Quimioterapia Antimicrobiana*, pp. 1850-1857. (s.d.).
- Tavera, M. (2010). Calidad de vida relacionada a la salud en pacientes con VIH. *Revista Peruana de Epidemiología*, p.1. Recuperado de:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3990051>
- Terapéutico. (2016). Informe de posicionamiento terapéutico de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida(Odefsey®) en VIH. (s.d.).
- Tercero Guerrero, M.L. (2016). Situación virológica-inmunológica y causas de falla virológica en pacientes con VIH/SIDA en TARAA en el hospital "Antonio Lenin Fonseca" de enero 2009 a noviembre 2014. (Disertación doctoral). Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.
- Torti, C., Prospero, M., Motta, D., Digiambedetto, S., Maggiolo, F., Paraninfo, G., ... & Sighinolfi, L. (2012). Factors influencing the normalization of CD4+ T-cell count, percentage and CD4+/CD8+ T-cell ratio in HIV-infected patients on long-term suppressive antiretroviral therapy. *Clinical microbiology and infection*, pp. 449-450. (s.d.).
- Vanegas-Otálvaro, D., Acevedo-Sáenz, L., Díaz-Castrillón, F.J. & Velilla-Hernández, P.A. (2014). Resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas. *CES Medicina*, p. 94. 8. (s.d.).
- Velez, J., Alay, J., Mendoza, G., Centeno, H., Cevallos, M. & Alcivar, J. (2019). Efectividad de la terapia antiretroviral en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Verdi Cevallos Balda. *Ciencia Digital*, pp. 27-30. (s.d.).

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>