

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES



DETERMINACIÓN DE EFECTIVIDAD DE ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL DE
SEGUNDA LÍNEA CON EL USO DE DOS INHIBIDORES DE PROTEASA

Trabajo de graduación presentado por
Ilse María Haeussler Ruíz
para optar por el grado académico de
Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala

2015

DETERMINACIÓN DE EFECTIVIDAD DE ESQUEMA
ANTIRRETROVIRAL DE SEGUNDA LÍNEA CON DOS
INHIBIDORES DE PROTEASA

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES



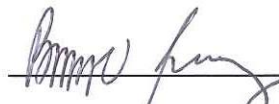
DETERMINACIÓN DE EFECTIVIDAD DE ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL DE
SEGUNDA LÍNEA CON EL USO DE DOS INHIBIDORES DE PROTEASA

Trabajo de graduación presentado por
Ilse María Haeussler Ruíz
para optar al grado académico de
Licenciada en Química Farmacéutica

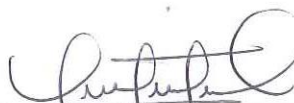
Guatemala

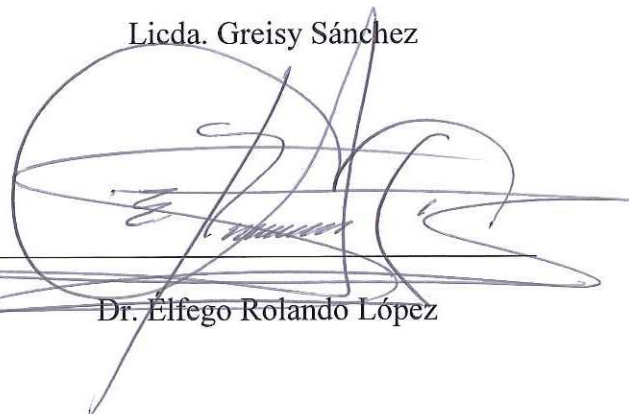
2015

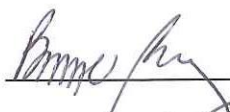
Vo. Bo. :

(f)  _____
Pharm D. Brooke Ramay

Tribunal Examinador:

(f)  _____
Licda. Greisy Sánchez

(f)  _____
Dr. Elfego Rolando López

(f)  _____
Pharm D. Brooke Ramay

Fecha de aprobación: Guatemala, 26 de febrero de 2015

PREFACIO

Este estudio se realizó con el fin de dar a conocer información relevante sobre la bi-terapia antirretroviral con dos inhibidores de proteasa potenciados. El uso de dos distintos fármacos pertenecientes a esta familia y su utilización concomitante brinda una gran actividad para el control del virus de la inmunodeficiencia humana. Igualmente con este estudio se desarrolló la manera de obtener factores que ayuden a establecer un esquema alternativo de segunda línea para pacientes con fallos previos y que el mismo sea eficaz y seguro.

AGRADECIMIENTOS

Inicialmente quiero agradecer a Dios por acompañarme durante todo el desarrollo de la carrera profesional, por brindarme paciencia y sabiduría en cada decisión y acción tomada. Igualmente, agradecerle por su bondad, cariño y por estar conmigo en las buenas y en las malas.

A mi madre, que siempre fue mi apoyo incondicional, mi amiga y mi ejemplo a seguir. Gracias por acompañarme en cada desvelo, en cada derrota, en cada triunfo, en cada momento. Gracias porque con cada sonrisa y cada palabra de sabiduría me guiaste a ser la mujer que soy hoy en día.

A mi padre, que siempre me brindó fuerza y cariño, que me mostró que todo se puede con perseverancia y determinación. Que siempre ha creído en mi potencial y que gracias a él y su esfuerzo me he podido desarrollar como profesional. Gracias por ser mi fiel amigo y guía.

A mis hermanos, que son esa dosis de alegría, enojo, risas incontrolables y compañeros de vida. Pero más que todo son esa amistad incondicional, apoyo y fuerza que me hace ver lo bella que es la vida y lo bendecida que soy al tenerlos en la mía. Gracias porque más que mis hermanos son los hombres de mi vida.

A mis amigos y futuros colegas, gracias por acompañarme a lo largo de este viaje, porque solo nosotros entendemos las lágrimas y sonrisas derramadas durante estos cinco

años, porque los lazos que se formaron serán infinitos, deseándoles también muchos éxitos en esta nueva etapa que estamos por empezar.

A mis amigas de toda la vida, por ser ese apoyo incondicional de noche y día y por acompañarme en cada transición de mi vida. Por brindarme su confianza y cariño.

Agradecer igualmente a la Universidad del Valle de Guatemala por ser mi casa de estudios por estos cinco años, especialmente al Departamento de Química Farmacéutica. Dr. Élfego López por su tiempo y dedicación con cada uno de sus estudiantes y asesoramientos brindados a lo largo de la carrera.

A la doctora Brooke Ramay por acompañarme y asesorarme a lo largo de este trabajo. Gracias por mostrarme y lograr enamorarme del lado farmacológico de la carrera.

A la licenciada Greisy Sánchez por toda la ayuda y asesoramiento brindado durante el desarrollo del estudio, por su paciencia y amabilidad.

Al doctor Carlos Mejía por el asesoramiento y toda la ayuda brindada.

Al licenciado André Chocó por su ayuda y asesoramiento estadístico.

A la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de Guatemala y cada una de las personas que la integran.

Ilse Ma. Haeussler R.

ÍNDICE

| | |
|------------------------|----|
| Prefacio | vi |
| Agradecimientos | vi |
| Lista de cuadros | ix |
| Lista de gráficos..... | x |
| Resumen | xi |

Capítulos

| | |
|---------------------------------------|----|
| I. Introducción | 1 |
| II. Marco conceptual | 3 |
| A. Antecedentes | 3 |
| B. Justificación | 13 |
| C. Planteamiento del problema | 14 |
| D. Alcance y limitantes | 15 |
| III. Marco teórico | 16 |
| IV. Marco metodológico | 27 |
| A. Objetivos | 27 |
| B. Variables..... | 27 |
| C. Población y muestra | 28 |
| D. Procedimientos e instrumentos..... | 28 |
| E. Diseño experimental | 29 |
| F. Análisis estadístico | 30 |
| V. Marco operativo | 31 |
| A. Recolección de datos | 31 |
| B. Recursos | 31 |
| VI. Resultados | 32 |
| VII. Discusión | 42 |
| VIII. Conclusiones | 50 |
| IX. Recomendaciones..... | 51 |
| X. Bibliografía | 52 |
| XI. Anexo No. 1 | 58 |

LISTADO DE CUADROS

| | |
|--|----|
| Cuadro No. 1 Clasificación de la infección por VIH según CDC basado en clínica y conteo de células CD ₄ | 5 |
| Cuadro No. 2 Etapas de la infección por VIH basadas en la edad específica del recuento de células T-CD4 o del total del porcentaje de linfocitos | 6 |
| Cuadro No. 3 Clasificación de antirretrovirales según familia..... | 8 |
| Cuadro No. 4 Esquema de elección de primera línea..... | 9 |
| Cuadro No. 5 Esquema de elección de segunda línea | 9 |
| Cuadro No. 6 Puntos de corte importantes para células TCD ₄ , por arriba de los cuales las enfermedades particulares del SIDA son improbables | 10 |
| Cuadro No. 7 Dosis aprobadas de IP para pacientes adultos..... | 21 |
| Cuadro No. 8 Efectos secundarios frecuentes en IPs | 21 |
| Cuadro No. 9 Efectos de alimentos sobre los IPs..... | 22 |
| Cuadro No. 10 Interacciones farmacológicas clínicamente significativas en combinaciones entre IPs | 25 |
| Cuadro No. 11 Esquemas de ARVs con dos IP utilizados actualmente en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de Guatemala | 26 |

LISTADO DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico No. 1 Esquemas antirretrovirales de 2 inhibidores de proteasa utilizados actualmente en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de Guatemala..... | 32 |
| Gráfico No. 2 Distribución de género en la población estudiada..... | 33 |
| Gráfico No. 3 Estado actual de los pacientes con tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa distribuidos por género | 33 |
| Gráfico No. 4 Proporción de estado actual de pacientes con tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa | 34 |
| Gráfico No. 5 Ingreso al hospital luego de iniciar tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa | 35 |
| Gráfico No. 6 Proporción de infecciones oportunistas durante el uso de tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa | 36 |
| Gráfico No. 7 Incidencia de infecciones oportunistas durante tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa | 37 |
| Gráfico No. 8 Efectos secundarios presentados en pacientes utilizando tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa | 38 |
| Gráfico No. 9 y Gráfico No. 10 Carga viral inicial versus Carga viral actual de pacientes que continúan con esquema antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa..... | 39 |
| Gráfico No. 11 y Gráfico No. 12 CD ₄ iniciales versus CD ₄ actuales de pacientes que continúan con esquema antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa | 41 |

RESUMEN

Hoy en día con los avances en la tecnología y en la ciencia se han sumado a la lista una gran cantidad de nuevos medicamentos para cada una de las distintas enfermedades que se padecen en el Mundo. Hablando específicamente de la enfermedad producida por el VIH y de las familias de medicamentos utilizadas para el control del mismo; los anti-retrovirales, fármacos que iniciaron desde la aprobación de AZT aproximadamente en 1987, continuando con el inicio de TARGA aproximadamente en el año 1996⁴². y siguiendo hoy en día con su uso y de nuevas combinaciones. Este grupo de fármacos posee en común el trabajar sinérgicamente para controlar la replicación del virus y aumentar con ello los linfocitos T-CD₄ de la persona infectada con el virus de inmunodeficiencia humana, produciendo una mejora en la calidad de vida.

Desde la aparición de los primeros informes sobre todos los beneficios del uso de TARGA en 1996, adjunto a esta valiosa información se introdujo una nueva familia de anti-retrovirales, conocidos como Inhibidores de la Proteasa (IP)⁴².; Saquinavir fue el primer IP en ser aprobado y comercializado, y Darunavir el último de diez fármacos procedentes de esta familia. La familia de los inhibidores de proteasa se caracteriza por una inhibición competitiva de las proteasas del VIH, resultando en la producción de viriones no infecciosos. Si bien los IP poseen grandes beneficios para el control del virus, también agregan una serie de problemas al manifestar efectos tóxicos sobre el metabolismo del paciente y las muchas interacciones con otros medicamentos por su mecanismo llevado a cabo en el CYP3A4. Los inhibidores de proteasa son fármacos que se encuentran catalogados como selectivos y muy potentes. Características que son fundamentalmente relevantes para este estudio. El objetivo principal del mismo es la determinación de eficacia de un tratamiento antirretroviral de segunda línea con el uso de dos distintos inhibidores de la proteasa. De igual manera la de determinar cuales son los factores que se encuentran íntimamente ligados a la viabilidad del esquema o el fallo.

Muchas veces a pesar de que se cuenta con diversos esquemas de ARVs pueden existir factores que alteren el desarrollo de sus propiedades farmacológicas y el control del virus se pierda. Existen tanto factores íntimamente ligados a la farmacocinética del medicamento como íntimamente ligados al control de dosis por parte del paciente. De igual manera varias veces el factor que más influye en la pérdida de esquemas de antirretrovirales es la mala adherencia por parte del paciente y las interacciones que existen entre alimentos u otros medicamentos.

Este fallo en la toma de los ARVs conlleva a distintas mutaciones del virus, volviéndolo así resistente a diferentes antirretrovirales o familias de antirretrovirales. Cuando esto sucede un esquema de primera línea queda bloqueado, obteniendo con ello el cambio forzado a un esquema de segunda línea; esquemas utilizados con el fin de poder controlar el virus a pesar de su mutación y el aumento de CD₄ del paciente. Un esquema de segunda línea posee más desventajas: mayor número de tabletas diarias, mayor cantidad de horarios diferentes, mayor frecuencia de efectos secundarios o reacciones adversas.

El principal fin del cambio de esquema es proveer nuevamente al paciente control del virus y el aumento de sus defensas. Si una vez más ocurriera un fracaso en el tratamiento, sería necesario el cambio a un esquema de tercera línea o de rescate. Hoy en

día, en Guatemala el conseguir estos medicamentos es muy difícil debido a su elevado costo y difícil importación.

La población estudiada fue únicamente de 34 pacientes, lo cual conlleva a resultados estadísticamente no significativos. Sin embargo se realizó una estadística descriptiva en donde todos los datos recolectados tanto los cualitativos como los cuantitativos se analizaron y se agruparon para una mejor visualización de los mismos, de igual manera se calcularon intervalos de confianza para incidencias en ingresos hospitalarios durante uso de esquema con 2IP y en conteo de cargas virales indetectables. Se determinó que el uso de un esquema antirretroviral con dos distintos inhibidores de proteasa es un esquema posiblemente potencial para ser estandarizado y utilizado como esquema alternativo de segunda línea. La incidencia de infecciones oportunistas y de reacciones adversas se encuentra en un valor bajo, así mismo el recuento de células CD4 y de carga viral es inversamente proporcional; las células CD4 se observan en aumento paulatino a lo largo del tiempo y la carga viral en disminución para los pacientes que utilizan dicho esquema, indicadores de eficacia terapéutica en tratamientos con antirretrovirales.

Como principal factor negativo detectado luego del uso de un esquema alternativo de segunda línea, es la aparición y desarrollo de efectos secundarios propios de la familia de inhibidores de proteasa. Se observa un incremento de los mismos en pacientes con uso prolongado del esquema. Por consiguiente se recomienda tener un mejor control y chequeos regulares. Asimismo como el llevar a cabo el estudio con un mayor número de pacientes para obtener resultados que logren validar los efectos positivos con el uso de dos distintos inhibidores de proteasa.

I. INTRODUCCIÓN

Actualmente existe una cantidad significativa de personas viviendo con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (PAHO, 2011-2012), siendo este el agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Aunque hoy en día se podría afirmar que esta infección es considerada como enfermedad crónica, más no necesariamente terminal. Esta afirmación se debe a la existencia y uso del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (PAHO, 2011-2012).

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), ha demostrado beneficios al disminuir notoriamente la mortalidad asociada al SIDA en todo el mundo. Asimismo con el paso del tiempo la disponibilidad de nuevos y mejores fármacos antirretrovirales han brindado esquemas y terapias más individualizadas para cada uno de los pacientes, evitando con ello cierto porcentaje de fallo terapéutico (PAHO, 2011-2012).

Existen esquemas de primera, segunda y tercera línea; esquemas que se encuentran conformados por un conjunto de fármacos pertenecientes a diferentes familias de antirretrovirales. Comúnmente se dice que estos esquemas son un “cóctel de medicamentos”, que tienen como objetivo controlar la replicación del virus infeccioso, y el aumento de las células CD₄ del sistema inmunológico (Manual de Tratamiento Antirretroviral y de Infecciones Oportunistas en Guatemala, 2012).

De momento se utilizan y conocen cinco familias de antirretrovirales; cada una de ellas se encuentra conformada y categorizada por fármacos con distintos mecanismos de acción. Dependiendo del efecto y sitio de acción de cada uno de los medicamentos, se asignan a su respectiva familia antirretroviral. Las cuales pueden ser: inhibidores de entrada (inhibidores de la fusión, inhibidores de fijación e inhibidores de correceptores) inhibidores de la integrasa, inhibidores de la transcriptasa inversa o reversa análogos de nucleosidos/nucleótido, inhibidores de la transcriptasa inversa o reversa no análogos de nucleosidos e inhibidores de proteasa (Medscape, 2014).

Para proveer un efecto mayor en el mantenimiento de un bajo número de copias virales los tratamientos actualmente se utilizan con combinaciones de triple terapia. Lo que inicialmente se mencionó como TARGA; cada una de estas distintas combinaciones son agrupaciones de distintos medicamentos de iguales o distintas familias que trabajan por medio de un sinergismo positivo. A lo largo del tiempo estudios de biodisponibilidad han marcado y regulado que combinaciones son efectivas y menos tóxicas y cuales no son recomendadas. Por el momento gracias a toda esta información se obtienen combos o esquemas adecuados para el mantenimiento de la infección por VIH (HIVmedicine, 2005).

La jerarquía de estos esquemas se basa en si es un paciente que inicia por primera vez el tratamiento antirretroviral (*naive*, según literatura médica en inglés) o si previamente ya ha usado alguna combinación, asimismo como el paciente reacciona al tratamiento. El orden del uso de cada esquema se debe a los efectos adversos que representan cada uno de los fármacos y el costo de los mismos (HIVmedicine, 2005).

Una vez iniciada la terapia con ARVs es importante tener controlados todos los factores que pueden afectar al tratamiento. Factores como: adherencia, efectos adversos, resistencia o mutaciones. Con ello se evita el fallo del esquema y se previene el traslado hacia otro de distinta línea (Manual de Tratamiento Antirretroviral y de Infecciones Oportunistas en Guatemala, 2012).

El esquema de primera línea se encuentra conformado por medicamentos de fácil obtención y con mayor cantidad de estudios, por lo que conlleva a un uso relativamente más seguro y favorecen la adherencia de los pacientes. Así mismo mientras los esquemas van en aumento, sus costos y efectos adversos también; aunque por el momento no existen suficientes estudios para comprobar del todo el comportamiento de ellos (PAHO, 2011-2012).

El estudio longitudinal que se plantea a continuación se encuentra enfocado en la recaudación de datos en pacientes adultos VIH positivos con un esquema de segunda línea y el uso de dos inhibidores de proteasa, con el fin de determinar la efectividad de dicho esquema y la viabilidad del mismo.

II. MARCO CONCEPTUAL

A. Antecedentes del problema

1. VIH/SIDA. El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) pertenece a la familia Retroviridae, familia destacada por poseer la enzima de la transcriptasa reversa la cual es la encargada de convertir ARN en ADN. A lo largo del tiempo se han identificado dos distintos tipos del virus: VIH-1 y VIH-2, ambos virus son iguales en cuanto a sus propiedades epidemiológicas pero difieren mucho en sus propiedades serológicas y geográficas (Vázquez, 2013).

El blanco principal del VIH es destruir las células inmunológicas conocidas como linfocitos T-CD₄, así mismo tiene la capacidad de infectar de una forma selectiva y poder incapacitar a todo el sistema inmune. Las células CD₄ se encuentran encargadas de alertar la presencia de patógenos o de replications erróneas en células humanas. Al igual que todos los virus, el VIH no es capaz de replicarse autónomamente, por ello son considerados parásitos; necesitan infectar una célula y realizar una estrategia de reproducción, para lograr multiplicarse (Vázquez, 2013). El VIH induce a una inmunosupresión la cual afecta a las defensas del huésped volviéndose más propenso a infecciones oportunistas o neoplasias.

La infección debido al VIH progresa desde un estadio clínico asintomático hasta estadios de gran afectación al sistema inmunológico. Biológicamente el VIH posee una fase temprana y una fase tardía. Inicia integrando el ADN pro viral en el genoma de la célula y a continuación se transcribe el genoma viral y se genera una reproducción infecciosa, respectivamente (Romero, 1992).

a. Ciclo de replicación de VIH:

1) Virus entra en la célula: el VIH se une a la glicoproteína monomérica CD₄, la cual funciona al mismo tiempo como principal receptor del virus. A continuación, debido a la gp120 se provoca un cambio conformacional, volviendo al virus apto para la interacción con uno de los correceptores específicos en la unión. La interacción proporcionada permite el cambio en la gp41, siendo esta una proteína que forma parte de la envoltura del VIH, obteniendo con ello la fusión entre el virus y la membrana celular (infoSIDA,2005).

2) Transcripción reversa: luego del ingreso del virus, se procede a la liberación del genoma viral, iniciando la transcripción. La enzima encargada de este paso es la transcriptasa reversa o inversa, la cual cataliza la formación de la primera cadena de ADN partiendo del ARN viral. En otras palabras esta enzima realiza una copia del ADN a partir del ARN produciendo un ADN pro viral. Es importante mencionar que este paso es una de las dianas terapéuticas más importante. (infoSIDA, 2005)

3) Integración: el ADN del virus ingresa al núcleo de la célula y este obtiene una memoria del ADN, la enzima integrasa es la encargada de ocultar el ADN pro viral dentro del ADN celular. Produciendo con ello nuevas réplicas de VIH. Actualmente este paso es de gran importancia para un nuevo grupo de medicamentos. (infoSIDA, 2005)

4) Periodo de latencia: luego de la integración, el virus puede permanecer en un estado latente y replicarse de una forma controlada o masiva. (infoSIDA, 2005)

5) Transcripción: una vez el ADN viral se encuentra dentro del núcleo, el mismo dirige a la célula para producir nuevos VIH. Mecanismo en el que el ADN viral se separa y enzimas especiales forman una hebra complementaria de material genético, conocido como ARN mensajero, el cual se utiliza como modelo o patrón para la formación de cadenas largas de proteínas del VIH. (infoSIDA, 2005)

6) Ensamblaje: una enzima característica del VIH llamada proteasa es la encargada de dividir las largas cadenas de proteínas a pequeños segmentos, las cuales se unen a las copias del material genético del ARN del virus, ensamblando con ello una nueva partícula del VIH. (infoSIDA, 2005)

7) Gemación: una vez ensamblado el nuevo virus, el mismo sale de la célula anfitriona listo para infectar a otras células. (infoSIDA, 2005)

2. Vías de Transmisión del VIH (Grossman, 2011):

a. Transmisión sexual: debido a relaciones sexo-genitales, pueden ser relaciones homosexuales o heterosexuales.

b. Transmisión parenteral: debido a transfusiones de sangre, hemoderivados, trasplante de órganos y tejidos, drogadicción por vía parenteral.

c. Transmisión transversal: debido a transmisión intrauterina, parto o lactancia.

3. Sistema de clasificación CDC: Es un sistema que clasifica a las personas infectadas con el virus de VIH, con base en su estado clínico y en el recuento de los linfocitos T CD4 (HIVmedicine, 2005).

a. Clasificación del CDC por categorías clínicas para adolescentes y adultos: La categoría A, corresponde a todos aquellos pacientes que se caracterizan por no presentar síntomas o ser asintomáticos con alguna linfadenopatía. La categoría B, abarca a todo paciente que no haya presentado síntoma o signo perteneciente a la categoría C. Al igual que el paciente puede presentar síntomas que corresponden a la inmunidad celular, como: neuropatía periférica, candidiasis bucofaríngea, púrpura trombocitopenia idiopática, leucoplasia oral vellosa, entre otras. La categoría C, abarca a todo paciente que presente al

menos una de las enfermedades citadas a continuación, las cuales son enfermedades que definen al SIDA: Neumonía por *pneumocystis jiroveci*, neumonías repetidas más de dos en un mismo año, histoplasmosis extra pulmonar o diseminada, candidiasis de distintos tipos tales como: bronquial, esofágica, pulmonar o traqueal, criptococosis extra pulmonar, coccidioidomicosis extra pulmonar o diseminada, criptosporidiosis intestinal crónica, enfermedad por citomegalovirus, retinitis por citomegalovirus, toxoplasmosis cerebral, entre muchas otras patologías (Guía Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y SIDA en Guatemala, 2010).

b. Clasificación del CDC por categorías de recuento de CD₄ para adolescentes y adultos: Las categorías de los linfocitos TCD₄ se basan en la cuenta más baja y precisa del conteo de CD₄ del paciente, no en la cuenta reciente. La categoría 1 corresponde a un conteo >500 células CD₄/ μl. La categoría 2 corresponde a un conteo dentro del rango de 200-499 células CD₄/ μl. Y la categoría 3 corresponde a un conteo <200 células CD₄/ μl (HIVmedicine, 2005).

Por consiguiente se dice que un paciente VIH positivo se encuentra dentro de la definición de SIDA, si el mismo presenta un recuento de linfocitos <200 células CD₄/ μl y alguna de las enfermedades mencionadas anteriormente dentro de la categoría C. Se debe mencionar que una vez ingresado en alguna de las categorías mencionadas, no se puede regresar a la categoría previa (OPS/OMS, 2008)

Cuadro No. 1 Clasificación de la infección por VIH según CDC basado en clínica y conteo de células CD₄.

| Categoría | Categoría clínica | | |
|-----------------------------|-------------------|-----------|-----------|
| Células CD ₄ | A | B | C |
| (1) $\geq 500\text{mm}^3$ | A1 | B1 | C1 |
| (2) 200 – 499 mm^3 | A2 | B2 | C2 |
| (3) < 200 mm^3 | A3 | B3 | C3 |

(Guía Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y SIDA en Guatemala, 2010)

Las categorías que están en **negrilla** (C1, C2, C3, A3, B3, C3) corresponden a los estadios de SIDA.

Este sistema de clasificación ha estado vigente desde el año 1993, pero a partir de abril del 2014 los Centros para el Control y Prevención de enfermedades (CDC – Centers for Disease Control and Prevention) han realizado una revisión a la definición de los casos

por infección del VIH en Estados Unidos y con ello se desarrolló un nuevo sistema de clasificación para las etapas o estadios de la infección por VIH.

Cada una de las etapas caracteriza el estado en el que la enfermedad por VIH se encuentra en un tiempo en particular. Cada uno de estos estados se basa en el recuento de células T-CD4; este recuento toma precedencia del porcentaje total de linfocitos T.

Cuadro No. 2 Etapas de la infección por VIH basadas en la edad específica del recuento de células T-CD4 o del total del porcentaje de linfocitos.

| Edad o fecha de la prueba de linfocitos T-CD4 | | | | | | |
|---|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
| | <1 año | | 1 – 5 años | | ≥6 años | |
| Etapas | Células/ μ L | % | Células/ μ L | % | Células/ μ L | % |
| 1 | ≥ 1,500 | ≥34 | ≥1000 | ≥30 | ≥500 | ≥26 |
| 2 | 750-1,499 | 26-33 | 500-999 | 22-29 | 200-499 | 14-25 |
| 3 | <750 | <26 | <500 | <22 | <200 | <14 |

4. Criterios para inicio de tratamiento antirretroviral en adultos: La decisión para iniciar con la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se basa principalmente en la evaluación clínica e inmunológica del paciente. Así mismo es indispensable el asegurar la comprensión total del proceso de inicio; factores tales como: atención integral (incorporada por un equipo multidisciplinario de salud, capacitado para proveer información y ayuda al paciente), buena adherencia al medicamento, contención psicosocial, soporte nutricional, entre otros. Estos son los factores mínimos e indispensables par el inicio de ARVs (OPS/OMS, 2008).

La situación ideal para iniciar con el TARGA es antes de que el paciente presente algún síntoma o desarrolle alguna enfermedad oportunista. Mediante el conteo de células CD₄ basal se orienta tanto el monitoreo del TARGA como la decisión del inicio de tratamiento (OPS/OMS, 2008).

A partir del año 2013 se implementaron nuevas recomendaciones clínicas, en donde los criterios para recibir TARGA establecieron el umbral de inicio en un conteo ≤ 500 células CD₄/mm³, tanto para adultos como para adolescentes y niños mayores. Siempre existiendo la prioridad en aquellos pacientes que poseen una enfermedad grave o avanzada por VIH y aquellos que poseen ≤ 350 células CD₄/mm³ (OMS, 2014).

Así mismo se hizo la recomendación del inicio de TARGA independientemente del conteo de células CD4 en pacientes que padecen de tuberculosis (TB) activa y VIH o VIH e infección por el virus de la hepatitis B (VHB) con hepatopatía crónica grave, los miembros seropositivos de las parejas serodiscordantes, las embarazadas y las mujeres lactantes (OMS, 2014).

5. Antirretrovirales: Actualmente existen medicamentos para controlar la replicación del VIH en el organismo, los mismos se conocen como antirretrovirales. Esta clase de fármacos son eficaces para aumentar la calidad de vida del paciente infectado y de igual manera evitar el debilitamiento del sistema inmunológico. Aunque hay que establecer que los antirretrovirales no curan la infección producida por el VIH (Arribas, 2011). Hoy por hoy existen cinco clases o familias principales de fármacos antirretrovirales:

a. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótido (INTI): el mecanismo de acción de esta familia de fármacos se enfoca en actuar sobre una enzima del virus llamada transcriptasa reversa, los mismos actúan como sustratos alternativos que compiten contra los nucleósidos fisiológicos, logrando con ello la interrupción en la síntesis del ADN (HIVmedicine, 2005).

b. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTI): el blanco principal de este grupo de fármacos es igualmente la enzima del virus transcriptasa reversa, su mecanismo de acción es inhibitorio también aunque su mecanismo de acción va enfocado en la unión directa y no competitiva a la enzima en una posición cercana de los nucleósidos (HIVmedicine, 2005).

c. Inhibidores de la proteasa (IP): como su mismo nombre lo dice, esta clase tiene la tarea de inhibir la proteasa, enzima encargada de cortar la poliproteína viral gag-pol. Al inhibir la proteasa se evita este corte y con ello la maduración viral. En otras palabras se liberan partículas virales inmaduras e incapaces de lograr infectar otras células (HIVmedicine, 2005).

d. Inhibidores de entrada: clase de fármacos encargada de evitar que el VIH ingrese en las células humanas. Se divide en tres subclases: inhibidores de la fijación, los cuales impiden la fijación del VIH a la membrana externa de los CD₄; inhibidores del correceptor CCR5, los cuales impiden interacción con los correceptores CCR5 y CXCR4; y los inhibidores de fusión, que impiden la fusión del VIH con la membrana celular (InfoSIDA, 2013).

e. Inhibidores de la integrasa: el blanco principal va enfocado en la inhibición de la integrasa, enzima propia del virus, evitando con ello la inserción del ADN viral en el ADN del humano (InfoSIDA, 2013).

Esta clasificación se basa en el mecanismo de acción que cada fármaco ejerce y en el sitio de acción.

Cuadro no. 3 Clasificación de antirretrovirales según familia

| Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa | |
|--|------------------------|
| ABC | Abacavir |
| 3TC | Lamivudina |
| FTC | Emtricitabina |
| AZT | Zidovudina |
| d4t | Estavudina |
| ddI | Didanosina |
| TDF | Tenofovir (nucleótido) |
| Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa | |
| EFV | Efavirenz |
| NVP | Nevirapina |
| ETV | Etravirina |
| DLV | Delavirina |
| Inhibidores de Proteasa | |
| APV | Amprenavir |
| ATV | Atazanavir |
| DRV | Darunavir |
| Fos-APV | Fos-Amprenavir |
| IDV | Indinavir |
| LPV/RTV | Lopinavir/Ritonavir |
| NFV | Nelfinavir |
| RTV | Ritonavir |
| SQV | Saquinavir |
| TPV | Tipranavir |
| Inhibidores de Entrada | |
| MVC | Maraviroc |
| T-20 | Enfuvirtide |
| Inhibidores de Integrasa | |
| RTL | Raltegravir |

(HIVmedicine, 2005)

6. Esquemas de antirretrovirales para adolescentes y adultos: Con el fin principal de crear un tratamiento farmacológico que logre controlar la replicación del VIH y ayude al sistema inmunológico a mantenerse, se formularon esquemas conformados por conjuntos de medicamentos antirretrovirales, para que trabajen en sinergismo cumpliendo con este objetivo en particular, así mismo la monoterapia no se recomienda por el alto índice de mutaciones y resistencias que el virus pueda desarrollar (NAM, 2011).

a. Esquema de primera línea: también llamado esquema inicial, el cual se encuentra basado en la combinación de dos inhibidores análogos de nucleósidos/nucleótido de la transcriptasa inversa (INTI) más un inhibidor no análogo de la transcriptasa inversa (INNTI). (PAHO, GuíaARVadultos, 2008). Estos esquemas fueron seleccionados de esta manera para garantizar una buena adherencia, modo de uso simplificado, buena biodisponibilidad y estabilidad de la molécula (MSPAS, 2012).

Cuadro No. 4 Esquema de elección de primera línea

| Componente INTI | | Componente INNTI |
|------------------------------------|---|--|
| TDF (300mg) + FTC (200mg) c/24hrs. | + | EFV (600mg) c/24hrs. ó NVP (200mg) c/12hrs. |
| AZT (300mg) + 3TC (150mg) c/12hrs. | + | EFV (600mg) c/24hrs. ó NVP (200mg) c/12hrs. |
| ABC (300mg) + 3TC (150mg) c/12hrs. | + | EFV (600mg) c/24hrs. ó NVP (200mg) c/12hrs. |

(MSPAS, 2012)

b. Esquema de segunda línea: esquema que comprende medicamentos que retendrán la actividad contra el virus luego del fracaso del tratamiento de primera línea. Se encuentra basado en el uso de Inhibidores de la proteasa (IP) y preferiblemente combinados con dos nuevos INTI (PAHO, GuíaARVadultos, 2008). Todos los esquemas pertenecientes a esta línea se seleccionaran dependiendo del esquema de primera línea tomado (MSPAS, 2012)

Cuadro No. 5 Esquema de elección de segunda línea

| Componente INTI | | Componente IP |
|--|---|--|
| AZT (300mg) c/12hrs. + ddI (250mg ó 400mg) c/24hrs. | + | LPV/Rtv (400mg/100mg) c/12hrs. ó SQV/Rtv (1000mg/100mg)c/12hrs. ó ATZ/Rtv (300mg/100mg) c/12hrs. |
| ABC (300mg) c/12hrs. + ddI (250mg ó 400mg) c/24hrs. | + | LPV/Rtv (400mg/100mg) c/12hrs. ó SQV/Rtv (1000mg/100mg)c/12hrs. ó ATZ/Rtv (300mg/100mg) c/12hrs. |

(MSPAS, 2012).

c. Esquema de tercera línea o de rescate: este esquema se encuentra reservado para pacientes que tienen fallo al tratamiento de segunda línea. Por lo general el esquema de rescate es individualizado y se toma la decisión luego de haber realizado un genotipo al paciente. Los medicamentos que se utilizan en este esquema son: Darunavir, Etravirina, Raltegravir, Maraviroc, Enfuvirtide, Tipranavir, entre otros. (Guía Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y SIDA en Guatemala, 2010).

7. Enfermedades oportunistas en VIH/SIDA: Se les conoce por oportunistas debido a que como su nombre lo indica, aprovechan la situación oportunamente de un paciente

inmunocomprometido para introducirse en el organismo. Existen enfermedades que si se consideran definitorias del VIH/SIDA aunque no todas entran en esta clasificación (Lasso, 2010).

Entre las enfermedades oportunistas más frecuentes relacionadas a la infección por VIH se encuentran: Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP), Tuberculosis, Candidiasis, Citomegalovirus, virus del papiloma humano, Toxoplasmosis, encefalopatía por VIH, Criptococosis, Histoplasmosis, Criptosporidiosis, *Mycobacterium Avium-Intracellulare*, Sarcoma de Kaposi, Herpes, neumonía bacteriana, etc. (Lasso, 2010). Para realizar un diagnóstico certero es importante definir el estado inmunológico del paciente y la carga viral, de esta manera algunas enfermedades oportunistas se pueden excluir (HIVmedicine, 2005).

Cuadro No. 6 Puntos de corte importantes para células TCD₄, por arriba de los cuales las enfermedades particulares del SIDA son improbables

| Punto de corte | Enfermedad oportunista |
|--------------------|---|
| Sin punto de corte | Sarcoma de Kaposi, tuberculosis pulmonar, herpes Zoster, neumonía bacteriana, linfoma. |
| <250/ μ l | Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (PCP), candidiasis esofágica, Herpes simple, leucoencefalopatía multifocal progresiva |
| <100/ μ l | Toxoplasmosis cerebral, encefalopatía por HIV, criptococosis, tuberculosis miliar |
| <50/ μ l | Retinitis por citomegalovirus, criptosporidiosis, micobacteriosis atípica. |

(HIVmedicine, 2005).

A continuación se listan las enfermedades oportunistas más comunes en Guatemala para pacientes VIH positivos.

a. Tuberculosis: enfermedad definitoria del SIDA, la cual puede desarrollarse en cualquier etapa de la infección crónica por VIH, es independiente de los niveles de células CD₄ circulantes (HIVmedicine, 2005). Puede desarrollarse en los pulmones o fuera de ellos, es causada por una bacteria llamada *Mycobacterium tuberculosis*. Los síntomas de la enfermedad activa son: tos con esputo, a veces puede ser sanguinolenta, dolor torácico, debilidad, pérdida de peso abrupta, fiebre y sudoraciones nocturnas (OMS, 2014).

b. Histoplasmosis: enfermedad definitoria del SIDA, normalmente aparece en pacientes con recuento <100 células/ μ l CD₄. La infección es provocada por el hongo dimórfico conocido como *Histoplasma capsulatum*. En personas inmunocompetentes, la inhalación de las esporas provoca una enfermedad granulomatosa y en pacientes

inmunocomprometidos, la infección provoca una enfermedad aguda que amenaza la vida de la persona (HIVmedicine, 2005). Los síntomas que se presentan comúnmente son: tos seca, fiebre asociada a síndrome de desgaste, disnea, glóbulos blancos normales o bajos, anemia y malestar en general (Manual de Tratamiento de ARV y enfermedades Oportunistas en Guatemala, 2012). Normalmente también se presenta un aumento en el LDH y la fosfatasa alcalina, al igual que las transaminasas. La histoplasmosis puede presentarse en cursos diseminados, el hongo puede afectar la médula ósea, el hígado o la piel (HIVmedicine, 2005).

c. Criptococosis: infección debido a la levadura *Cryptococcus neoformans* y transmitida por inhalación, definitoria del SIDA. En personas inmunocompetentes la infección pulmonar permanece subclínica a diferencia de pacientes con VIH la cual puede incluso ser una enfermedad diseminada. Generalmente aparece en pacientes con un recuento de <100 células/ μl CD₄. Además de los pulmones, se manifiesta dañando el SNC, en la piel y linfadenitis (HIVmedicine, 2005). Dependiendo del área afectada los signos y síntomas pueden variar. En criptococosis meníngea la clínica que generalmente se presenta es cefalea asociada a grados variables de fiebre, con o sin papiledema y parálisis de pares craneales. (Manual de Tratamiento de ARV y enfermedades Oportunistas en Guatemala, 2012).

d. Toxoplasmosis: es la enfermedad neurológica más importante en pacientes infectados por VIH, definitoria del SIDA. Es causada por un parásito intracelular llamado *Toxoplasma gondii* y puede manifestarse en otros órganos aparte del cerebro: corazón, músculos esqueléticos, hígado, intestino, pulmón (HIVmedicine, 2005). Los síntomas clínicos dependen de donde se encuentren las lesiones; toxoplasmosis cerebral normalmente se presenta en pacientes con una cantidad de <100 células/ μl CD₄, cefalea con fiebre, signos de focalización neurológica, con o sin signos de hipertensión endocraneana o convulsiones. (Manual de Tratamiento de ARV y de enfermedades Oportunistas en Guatemala, 2012).

e. *Micobacteria Avium-Intracellulare*: enfermedad definitoria del SIDA, presente en pacientes con un recuento <50 células/ μl CD₄. Los síntomas que por lo general se presentan son: síndrome de desgaste, diarrea crónica, fiebre de grado variable, anemia, leucopenia, elevación en los niveles de la fosfatasa alcalina y pérdida de peso (Guía Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y SIDA en Guatemala, 2010).

f. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP): enfermedad definitoria del SIDA, es provocada por un tipo raro de hongo conocido hoy en día como *Pneumocystis jiroveci* (HIVmedicine, 2005), frecuentemente requiere de ventilación mecánica. Los síntomas clásicos de esta enfermedad son: tos seca, temperaturas subfebriles e inicio gradual de disnea. La pérdida de peso también es considerada común en el diagnóstico para PCP.

Normalmente se presenta en pacientes con menos de 200 células/ μ l CD₄. (Guía Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y SIDA en Guatemala, 2010).

g. Candidiasis: infección causada por hongos formadores de levaduras. No es una patología definitoria del SIDA. Existen una gran cantidad de especies de *Candida*, pero generalmente la especie que se destaca en enfermedades es *Candida albicans*. Se caracteriza por la presencia de placas blanquecinas no adherentes con ulceración superficial, puede afectar la boca, el esófago y/o la vagina (Guía Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y SIDA en Guatemala, 2010).

h. Citomegalovirus (retinitis por citomegalovirus CMV): enfermedad definitoria del SIDA que comúnmente da a pacientes con un recuento de <50 células/ μ l CD₄. Enfermedad que presenta inflamación en la retina del ojo debido a un virus del tipo herpes. Paciente presenta disminución de la agudeza visual, llagas discretas de bordes irregulares con retina pálida de diseminación centrifuga a través de los vasos sanguíneos asociado a hemorragias, vasculitis, entre otros. (Guía Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y SIDA en Guatemala, 2010).

i. Herpes: las infecciones herpéticas generalmente se presentan en la cavidad oral (virus herpes simple tipo 1- VHS-1) y región genital (virus herpes simple tipo 2- VHS-2). Se caracterizan debido a que son úlceras superficiales grandes y confluentes, generalmente son dolorosas y de color blanquecino amarillento sucio y plano (Lasso, 2010). Las lesiones debido al herpes tienden a diseminarse conforme el estado inmunológico va decreciendo y la enfermedad de manera crónica, es muy frecuente cuando el paciente se encuentra en una inmunodeficiencia grave. Igualmente se pueden afectar otros órganos en casos más severos, el esófago con úlceras, el sistema nervioso central como encefalitis, los ojos como queratitis o queratoconjuntivitis y las vías respiratorias como neumonitis o bronquitis (HIVmedicine, 2005). Cuando las lesiones se presentan por un periodo mayor de cuatro semanas, la infección por VHS se cataloga como definitoria del SIDA (HIVmedicine, 2005).

** No se encuentra con mucha información sobre este tipo de investigación en Guatemala, no se han realizado estudios con el uso de dos inhibidores de proteasa por el momento.

B. Justificación

El VIH se ha catalogado como un virus mortal; actualmente es considerado como el causante de una enfermedad crónica, una enfermedad que por el momento no se ha logrado erradicar pero si controlar. Esta clasificación se debe en gran parte a la terapia farmacológica utilizada en la actualidad, conocida como terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Existiendo diferentes esquemas, conformados por tres o más fármacos procedentes de distintas familias (Cuadro no. 4 y Cuadro no. 5). El uso de los antirretrovirales en Guatemala se basa en la provisión frecuente de los medicamentos, educación al paciente, y la consulta física y clínica por profesionales de la salud. Todos estos parámetros se siguen según los protocolos ya establecidos por la OMS/OPS.

En Guatemala se cuenta con varias entidades de la salud que colaboran con la provisión de los ARVs a los pacientes VIH positivos. Los tratamientos de antirretrovirales y profilaxis para distintas IOs y seguimientos en los tratamientos de las mismas no poseen ningún costo hacia la población infectada. Esto es debido a que existen programas y organizaciones internacionales y nacionales que hoy en día se han enfocado en ayudar a esta población.

A pesar de toda la ayuda recibida, cada día 24 nuevas personas son infectadas con el VIH en Guatemala, según estudios en el 2011 se dieron 8,958 nuevos casos (Prensa Libre, diciembre 2012). Cada vez es más difícil el conseguir todas las clases de antirretrovirales para que se adapten de manera idónea al paciente y logre controlarse la infección. El factor principal de daño a los esquemas de primera y/o de segunda línea se basa en la mala adherencia de la persona en la toma de su medicamento. La mala adherencia resulta en ineficiencia terapéutica de ciertos ARVs y mutaciones del virus.

Los medicamentos de tercera línea o de rescate son medicamentos que mundialmente son difíciles de conseguir y de un costo elevado. En Guatemala no se cuenta con la existencia de muchos de los catalogados para esta clasificación, dejando al paciente únicamente con pocas alternativas para un tratamiento eficaz en el control del VIH.

Cuando el virus ha generado mutaciones en su conformación, igualmente se desenvuelven características resistentes a ciertos antirretrovirales o ciertas familias de antiretrovirales (Cuadro No. 3), en estos casos es importante tener distintas opciones de tratamiento que posean eficacia terapéutica y un bajo nivel de efectos adversos.

Comúnmente los pacientes que han desarrollado resistencias, en su mayoría han estropeado varios esquemas de antirretrovirales. Por lo que es fundamental y de

suma importancia el recurrir a opciones alternas que presenten un índice elevado o semejante de efectividad terapéutica al de los esquemas existentes, un índice bajo de efectos adversos, un efecto inocuo en relación a infecciones oportunistas y costos no muy elevados de tratamiento farmacológico. En general un promedio estable en referencia a calidad de vida del paciente. En otras palabras esta efectividad podrá medirse con la obtención de datos como: CD4 y carga viral de los pacientes a lo largo del tratamiento con dos inhibidores de proteasa.

El objetivo principal de este estudio es la obtención de información certera para la validación del uso de un esquema de segunda línea que incluya dos distintos inhibidores de la proteasa más algún otro antirretroviral perteneciente a otra familia. Con ello se busca concluir la efectividad o no efectividad del esquema; que el mismo sea una opción alterna a pacientes con fallo, antes de ser trasladados a un esquema de rescate.

C. Planteamiento del problema

En todo el mundo existe una amplia gama de medicamentos enfocados para el control del VIH e incluso existen nuevas formulaciones en proceso, los cuales poseen características innovadoras tanto en presentación como en efecto terapéutico. La finalidad de estos nuevos fármacos antirretrovirales es de presentar formas más fáciles de dosificación y concomitancia con otros ARVs; menos interacciones, menos efectos secundarios, entre otras. Así mismo por la variedad existente de ARVs, se encuentra una cantidad finita de esquemas (NAM, 2012). Como se mencionó anteriormente, de manera idónea, los ARVs trabajan en triple terapia para obtener un mejor control y prevenir mutaciones o resistencias del virus. En Guatemala actualmente se cuenta con una variedad aproximada de 22 esquemas ya establecidos, tanto de primera línea como de segunda, lo cual podría decirse que es una cantidad limitada al momento de que resulte cualquier tipo de fallo en alguno de ellos. En estos esquemas se utiliza generalmente ARVs que al presentar alguna resistencia puede cancelar incluso todos los fármacos incluidos de esa clase, obteniendo con ello escasas alternativas de tratamiento para el paciente (PAHO, 2011-2012).

El no tener suficientes esquemas de segunda línea, obligatoriamente el paciente debe de ser trasladado a un esquema de tercera línea o de rescate, y negativamente este esquema presenta aún menos cantidad de ARVs disponibles y al mismo tiempo aumenta la cantidad de tabletas, la cantidad de diferentes horarios, y por consiguiente la mala adherencia, llevando a un aumento en la mortalidad. Así mismo el costo de estos medicamentos es mayor (PAHO, 2011-2012).

Debido a todas estas consecuencias o factores que dificultan la efectividad y viabilidad del esquema de rescate, se plantea el sí de una u otra manera se logra establecer un nuevo esquema de segunda línea con el uso de dos inhibidores de proteasa, con ello aumentarían las opciones de esquemas en esta línea, y así mismo se disminuirían resistencias y el traslape a un tercer esquema. Para ello es preciso el realizar un estudio exhaustivo sobre las posibles fallas, cuidados específicos y efectos adversos, con ayuda de expedientes médicos y un estudio retrospectivo en pacientes que actualmente utilizan este tentativo esquema (Ribera, *et al.* 2011).

D. Alcance y limitantes

1. Alcance: el desarrollar una investigación retrospectiva, utilizando expedientes médicos de pacientes que actualmente utilizan un esquema de segunda línea con dos inhibidores de proteasa fue un método sumamente útil. De esta manera se logró conocer y comprobar de forma práctica la viabilidad de este esquema. La recolección de información de los expedientes de los pacientes que utilizan dicho esquema, resultó en un informe final sobre la efectividad y/o toxicidad del mismo. De igual manera se obtuvo un mejor y funcional sistema de aplicación de los inhibidores de proteasa.

2. Limitantes: la principal limitante de este estudio es la cantidad de personas involucradas en el mismo, la población estudiada cuenta con un número muy pequeño de personas.

III. MARCO TEÓRICO

A. Inhibidores de proteasa

Los inhibidores de la proteasa son activos tanto al VIH-1 como al VIH-2; la gran ventaja de este grupo en diferencia hacia los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) es que no requieren de activación intracelular. (Katzung, 11^a Edición)

Los inhibidores de la Proteasa (IP), como su nombre lo dice son los encargados de inhibir la enzima viral que tiene como función la fragmentación de la poliproteína gag-pol en pequeñas subunidades funcionales para la producción de proteínas estructurales pertenecientes al virión maduro, esta enzima viral es conocida como Proteasa (HIVmedicine, 2005). Al inhibir la proteasa del ciclo de replicación viral se evita el corte proteolítico y la maduración; produciendo con ello la liberación de partículas virales inmaduras e incapaces de infectar nuevas células. (HIVmedicine, 2005)

Es importante resaltar que con esta familia de antirretrovirales se encuentra contraindicada la monoterapia, debido a que las alteraciones genotípicas específicas son bastante comunes y las mismas confieren una resistencia fenotípica (Katzung, 11^a Edición).

A continuación se listan los antirretrovirales actualmente existentes que pertenecen al grupo de inhibidores de la proteasa:

1. Amprenavir (APV): es un antirretroviral utilizado únicamente en pacientes con tratamiento previo; Amprenavir es un fármaco débil cuando no es potenciado y altamente incómodo para el paciente por su alta cantidad de píldoras al día (8 píldoras c/12hrs) (HIVmedicine, 2005). Los principales efectos secundarios son: trastornos gastrointestinales y eritemas (30% mayor incidencia que en otros IP), lipodistrofia y dislipidemia (Noble, 2000).

En Estados Unidos a partir de marzo 2008 Amprenavir ya no se encuentra disponible, el 31 de diciembre de 2004 se descontinuo por el fabricante. La prodroga Fos-Amprenavir se encuentra disponible (MedlinePlus, 2012).

2. Atazanavir (ATZ): el perfil farmacocinético de este antirretroviral permite que la dosificación por día sea una únicamente, así mismo para que este fármaco pueda ser absorbido es necesario un medio ácido (Katzung, 11^a Edición). Se metaboliza por vía hepática en la enzima P450 CYP3A4 e inhibe la enzima CYP3A4, se elimina por la heces en un 79% y 13% en la orina y su vida media

oscila dentro de 7 a 18h dependiendo de si la dosis está impulsada por algún otro antirretroviral (Medscape, 2014).

Los efectos adversos que se presentan con más frecuencia con el uso de ATZ son diarrea y náusea; también pueden aparecer dolores abdominales, cefalea, vómitos, neuropatía periférica y exantemas (Katzung, 11^a Edición). La incidencia de los mismos está basada en la combinación del tratamiento. El Atazanavir no se encuentra íntimamente ligado a la dislipidemia, redistribución de grasa o síndrome metabólico (Noor, 2004), aunque si se le puede vincular a prolongación del intervalo PR en dosis menores y del intervalo QT a dosis mayores de 400mg/día o en unión a fármacos inhibidores del CYP3A4 (Katzung, 11^a Edición). Así mismo las concentraciones de la bilirrubina se ven alteradas, llegando a manifestarse incluso como ictericia (HIVmedicine, 2005).

Debido a que el ATZ es un inhibidor del CYP3A4 posee una gran cantidad de interacciones, por ejemplo el uso concomitante con etravirina y rifampicina se encuentra contraindicado (Medscape, 2014). Al administrarse de forma simultánea con otros ARVs el efecto tanto tóxico como de eficiencia se puede ver alterado; con el uso adjunto de indinavir la toxicidad aumenta, con el uso adjunto de efavirenz y/o tenofovir es necesaria la administración por separado ya que puede aumentar el riesgo de síndrome de reconstitución inmune (Medscape, 2014).

3. Darunavir (DRV): es mayoritariamente usado en pacientes con tratamiento previo o que poseen resistencias a otros IP. Actualmente se encuentra disponible en la clínica de Enfermedades Infecciosas del hospital Roosevelt de Guatemala. La biodisponibilidad de DRV en tratamiento impulsado con ritonavir es de 82% y sin ritonavir es de 37% (Medscape, 2014). El darunavir es metabolizado por el CYP3A4 y al mismo tiempo lo inhibe.

Los principales efectos sintomáticos que presenta el darunavir son: diarrea, náusea, cefalea y exantema, la dislipidemia se presenta pero con menos frecuencia que otros IP al igual que el aumento de concentraciones de amilasas y transaminasas hepáticas (Janssen-Cilag, 2012). En la composición química del DRV existe una fracción de sulfonamida, por lo que en pacientes con alergia a las mismas debe de ser contraindicado (Katzung, 11^a Edición).

Se recomienda realizar una genotipificación para la determinación de mutaciones de resistencia a darunavir, si el resultado es positivo para alguna de las siguientes resistencias es necesario el aumento de la dosis: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V y L89V (Medscape, 2014).

4. FosAmprenavir (Fos-APV): es un pro fármaco, es un éster de fosfato de calcio del antirretroviral amprenavir, hoy en día es el la sustitución del mismo.

Respecto a su farmacocinética: las comidas ricas en grasa disminuyen su absorción, aunque no existen restricciones específicas respecto al consumo o no consumo de alimentos, se metaboliza por el CYP3A4 y lo inhibe y es eliminado un 75% en las heces y un 15% en la orina (Medscape, 2014) (HIVmedicine, 2005).

Los efectos adversos más comunes son la náusea, cefalea, diarrea, parestesias peribucuales, lipodistrofia, depresión y exantema (Katzung, 11ª Edición). Como interacciones significantes en este estudio se pueden mencionar la contraindicación en la coadministración de lopinavir y ritonavir, debido a la disminución de APV y aumento de LPV, si se administra junto con EFV es necesario un aumento de la dosis de Fos-APV (Katzung, 11ª Edición).

5. Indinavir (IDV): es un fármaco que es soluble únicamente en un ambiente ácido, por lo que el medicamento debe de ser tomado en ayunas para que se lleve a cabo el efecto terapéutico (Katzung, 11ª Edición). Se excreta principalmente por las heces y se metaboliza vía hepática en el CYP3A4, actualmente se encuentran 7 metabolitos de indinavir identificados (Medscape, 2014).

Entre los efectos adversos más comunes con el uso de IDV se encuentran la hiperbilirrubinemia indirecta y nefrolitiasis por la cristalización del fármaco (Katzung, 11ª Edición). Se puede prevenir la nefrolitiasis con una buena hidratación. También pueden presentarse dolores de cabeza o de estómago, náusea, diarrea, vómitos o debilidad (Medscape, 2014). La resistencia a la insulina se presenta con más frecuencia con el uso de indinavir que con otros IP (Katzung, 11ª Edición).

El indinavir sin un efecto potenciador debe de tomarse tres veces al día con el estómago vacío, por lo que se recomienda el uso concomitante con ritonavir; los efectos secundarios se ven potenciados por esta combinación. (HIVmedicine, 2005).

6. Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV): Fue el primer IP con una dosis fija de refuerzo con ritonavir. Lopinavir es un inhibidor de la proteasa y ritonavir no presenta actividad como antirretroviral; en este caso trabaja inhibiendo el metabolismo del lopinavir mediado por el CYP3A, proporcionando de este modo un incremento en los niveles plasmáticos del lopinavir (Abbott, 2013).

Lopinavir/ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado y al tomarse junto con alimentos su biodisponibilidad se ve aumentada. Así mismo presenta una intensa unión a proteínas y su vida media es de 5 a 6 horas (Katzung, 11ª Edición). LPV presenta una barrera genética sumamente elevada contra la resistencia, y con ello es muy probable que se necesite de 6-8 mutaciones acumulativas de resistencias de IP para que el tratamiento con este antirretroviral fracase (HIVmedicine, 2005).

Como se mencionó anteriormente el Lpv/Rtv es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450, por lo que la coadministración de medicamentos metabolizados por esta ruta puede resultar en un aumento de sus concentraciones en plasma y aumento de sus efectos terapéuticos y adversos. De manera inversa la concentración del IP disminuye en plasma y el efecto terapéutico puede reducirse (Abbott, 2013).

Como efectos adversos más frecuentes se encuentran vómitos, diarrea, dolor abdominal, náusea, astenia (Katzung, 11ª Edición). Uno de los problemas más significativos con el uso de lopinavir/ritonavir es la dislipidemia, la cual es un efecto más notable que con la mayoría de los IP (HIVmedicine, 2005).

7. Nelfinavir (NFV): es el único IP sintético no peptídico. Antiguamente el nelfinavir era uno de los IP utilizado con mayor frecuencia, no era necesario el uso adjunto de ritonavir como potenciador ya que el mismo no conduce a una mejoría significativa en los niveles plasmáticos (HIVmedicine, 2005). NFV tiene una absorción sin ayuno del 70-80%, se metaboliza por el CYP3A y se elimina principalmente por las heces (Katzung, 11ª Edición). A pesar que nelfinavir es un inhibidor del CYP3A4, es menos potente que indinavir y ritonavir. Por consiguiente, puede existir el aumento de concentraciones de otros fármacos que sean sustratos de esta isoenzima (M. Tuset Creus, *et. al*, 1999).

Como principal efecto secundario con el uso de nelfinavir es la diarrea, y como efectos frecuentes se encuentran los gases, mareos, erupciones, vómitos y pancreatitis (F. Hoffman-La Roche, 2014). Los aspectos positivos del uso de NFV son: el buen perfil de resistencia que tiene y su buena tolerancia. Así mismo su eficacia conjunto otros IP se ve aumentada, como lo es conjunto a saquinavir; sus concentraciones en plasma incrementaron significativamente (M. Tuset Creus, *et al*, 1999).

8. Ritonavir (RTV): hoy en día su uso como único IP es obsoleto, ya que la tolerabilidad del mismo es muy mala. Existen molestias de tipo gastrointestinales y parestesias periorales (HIVmedicine, 2005). El ritonavir tiene una biodisponibilidad muy alta (aproximadamente del 75%) y se ve aumentada con alimentos. Se une a proteínas en un 98% y su vida media sérica es de 3 a 5hrs (Katzung, 11ª Edición).

El ritonavir inhibe su propio metabolismo por el CYP450, la inducción potente de la enzima conlleva a potenciar las interacciones; por lo que muchos fármacos se encuentran contraindicados para tratamientos adjuntos al RTV (HIVmedicine, 2005). Aunque esta característica puede ser utilizada como ventaja en cuanto a la administración conjunta con otros IPs, el aumento de la concentración sérica que se

obtiene, permite la dosificación menor o menos frecuente (o ambas) y con una mejor tolerabilidad (Katzung, 11ª Edición).

El ritonavir es uno de los inhibidores de proteasa que se le asocia un riesgo mayor de hipercolesterolemia. También pueden existir efectos secundarios como la hiperglucemia, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, náusea, diarrea y/o dolor abdominal (Norvir®, 2014).

9. Saquinavir (SQV): fue el primer IP con aprobación para tratamientos de VIH por la FDA en el año 1995 (HIVmedicine, 2005). El SQV se une a proteínas en un 97% y su vida media sérica es de casi 2hrs, posee un gran volumen de distribución y un mínimo de penetración al líquido cefalorraquídeo (Katzung, 11ª Edición).

El saquinavir es metabolizado por la enzima CYP3A4 del citocromo P450, el fármaco actúa como inhibidor muy débil de esta isoenzima, es debido a ello que siempre se debe de administrar conjunto ritonavir y otros ARVs. En general es un medicamento bien tolerado; sus principales efectos adversos son las alteraciones digestivas y metabólicas, fatigas y dolor abdominal (F. Hoffmann-La Roche, 2010). Cuando se es administrado en combinación con el ritonavir parece existir menos dislipidemias o efectos gastrointestinales en comparación que con algunos otros esquemas que utilizan IP de refuerzo (Katzung, 11ª Edición).

Al igual que muchos otros IP, el saquinavir sufre un metabolismo muy amplio de primer paso por el CYP3A4 y trabaja tanto como inhibidor, como sustrato del CYP3A4. Debido a ello el uso con otros fármacos puede conllevar a interacciones significantes (Katzung, 11ª Edición).

10. Tipranavir (TPV): es el primer IP no peptídico y se utiliza principalmente en pacientes con fallos terapéuticos previos. La biodisponibilidad de este fármaco no es muy buena, es preciso el ingerir alimentos para lograr un aumento significativo. Tipranavir es fragmentado por el sistema microsómico hepático. El mismo presenta un perfil de resistencias distinto al del resto de los IP y una barrera genética más elevada (E. Ribera, *et al*, 2011).

Entre los efectos adversos más frecuentes del TPV se encuentra la diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal, exantemas (con síntomas sistémicos y/o descamación), hepatotoxicidad siendo este un efecto más común en el TPV que en otros IPs. (Katzung, 11ª Edición).

El tipranavir induce e inhibe el sistema CYP3A4 y cuando se usa en combinación con ritonavir, el efecto total obtenido es de inhibición. Así mismo el TPV es inductor del transportador de glucoproteína P por lo que puede alterar la eliminación de muchos otros fármacos (Katzung, 11ª Edición).

Es importante mencionar que el uso concomitante de tipranavir con todos los IPs, exceptuando el ritonavir no es recomendable, ya que se ve reducido el efecto terapéutico de los mismos (F. Hoffmann-La Roche, 2010).

Cuadro No. 7 Dosis aprobadas de IP para pacientes adultos

| Inhibidor de proteasa | Dosis | Frecuencia | Potenciado |
|-----------------------|----------------|----------------------|-------------------------------------|
| Atazanavir | 300mg 400mg | c/24hrs. c/24hrs. | 100mg Rtv c/24hrs. No potenciado |
| Darunavir | 600mg | c/12hrs. | 100mg Rtv c/12hrs. |
| Fosamprenavir | 700mg | c/12hrs. | 100mg Rtv c/12hrs. |
| Indinavir | 400mg | c/8hrs. | 100mg Rtv c/12hrs. |
| Lopinavir | 400mg | c/12hrs. | 100mg Rtv c/12hrs. |
| Nelfinavir | 625mg | c/12hrs. | |
| Ritonavir | 50mg/100mg | c/12 ó 24hrs. | |
| Saquinavir | 1000mg | c/12hrs. | 100mg Rtv c/12hrs. |
| Tipranavir | 500mg | c/12hrs. | 200mg Rtv c/12hrs. |

(E. Ribera, *et al.* 2011)

**Las dosis anteriormente mencionadas son dosis estándar para un paciente adulto, el uso o alteración de las mismas depende del paciente y el tratamiento concomitante.

Es esencial el uso correcto de las dosis de los IP; con ello se evita las bajas concentraciones séricas en el organismo que pueden ocasionar resistencia a un agente individual o una resistencia cruzada a otros miembros de la familia (Graziani, 2013).

Cuadro No. 8 Efectos secundarios frecuentes en IPs

| Inhibidor de Proteasa | Efecto Secundario |
|-----------------------|---|
| Atazanavir | Hiperbilirrubinemia indirecta, prolongación del intervalo PR, hiperglicemia, redistribución de grasa. |
| Darunavir | Náusea, diarrea, hepatotoxicidad, dolor de cabeza, rash. |
| Fosamprenavir | Rash, diarrea, náusea, vómitos, cefalea, hiperlipidemia, elevación de transaminasas, hiperglicemia, redistribución de grasa. |
| Indinavir | Nefrolitiasis, intolerancia oral, náusea, hiperbilirrubinemia, cefalea, astenia, visión borrosa, rash, sabor a metal, trombocitopenia, alopecia, anemia hemolítica, hiperglicemia, redistribución de grasa. |
| Lopinavir + Ritonavir | Intolerancia gástrica, náusea, vómito, diarrea, hiperlipidemia, elevación de transaminasas séricas, astenia, hiperglicemia, redistribución de grasa. |
| Nelfinavir | Diarrea, elevación de transaminasas séricas, hiperlipidemia, hiperglicemia, redistribución de grasa. |
| Ritonavir | Intolerancia gástrica, náusea, vómito, diarrea, parestesias circunmoral y extremidades, hiperlipidemia, hepatitis, astenia, |

Continuación de Cuadro No. 8 Efectos secundarios frecuentes en IPs

| Inhibidor de Proteasa | Efecto Secundario |
|-----------------------|---|
| Ritonavir | alteración del gusto, hiperglicemia, redistribución de grasa. |
| Saquinavir | Intolerancia gastrointestinal, diarrea, cefalea, rash cutáneo, ulceración de la mucosa bucal, elevación de transaminasas séricas, hiperlipidemia, hiperglicemia, redistribución de grasa. |
| Tipranavir | Náusea, diarrea, hepatotoxicidad |

(Soto, *et al*, 2010)

Cuadro No. 9 Efecto de alimentos sobre los IPs

| Inhibidor de la proteasa | Uso con/sin alimento |
|-------------------------------|---|
| Atazanavir | Preferible ser administrado con comida, para una buena absorción es necesario un pH gástrico ácido. |
| Darunavir | Debe de ser administrado con comida. |
| Fosamprenavir | Puede ser administrado con o sin comida. |
| Indinavir | Indinavir no potenciado: Debe de tomarse con el estómago vacío, idealmente una hora o dos luego de la comida. Si se administra con comida se disminuye un 75-80% las concentraciones séricas. Indinavir potenciado con ritonavir: puede tomarse independiente de las comidas. |
| Lopinavir/ritonavir (tableta) | Puede administrarse con o sin comida. |
| Nelfinavir | Debe de tomarse con comida. Sin comida la biodisponibilidad del Nelfinavir puede variar entre 20-80%. |
| Ritonavir (tableta) | Idealmente debe de administrarse con comidas para mejorar la absorción gástrica y minimizar los efectos secundarios gastrointestinales. En ausencia de alimentos se reduce únicamente un 15% su absorción. |
| Saquinavir (tableta) | Para garantizar una buena biodisponibilidad debe de administrarse 2 horas después de una comida. |
| Tipranavir | Administrar con comida. |

(Graziani, 2013)

Existe una diferencia significativa en cuanto a la absorción de los IPs en la presencia o ausencia de comida. Si estos fármacos no son tomados de forma adecuada, puede existir una disminución hasta del 80% en la biodisponibilidad, además de predisponer al paciente a que desarrolle resistencias (Graziani, 2013).

B. Estudios relevantes sobre el uso de IP:

A partir de la segunda década de los años noventa la familia de IP fue incorporada como fármacos para el tratamiento de la infección causada por VIH (R. M. López, *et al*, 2001). Los mismos se caracterizan por ser la familia de antirretrovirales que ha aportado una mayor cantidad de los mismos en la última década. Así mismo se les adiciona características de mejora continua en cuanto a tolerabilidad y posología (E. Ribera, *et al*, 2011).

El uso de los IP refleja una reducción de la incidencia de infecciones oportunistas y de ingresos a hospitales. Por lo que se confirma el aumento de la calidad de vida en los pacientes VIH positivos (R. M. López, *et al*, 2001). Como parte de estudios actuales se considera la determinación de la carga viral y el recuento de los linfocitos TCD₄ como marcadores de eficacia clínica en el tratamiento antirretroviral (R. M. López, *et al*, 2001).

Los inhibidores de la proteasa son característicos por ser selectivos, muy potentes y relativamente con muy pocos efectos tóxicos. Otro beneficio de esta familia es que no son pro fármacos como los inhibidores análogos de nucleosidos de la transcriptasa reversa (INTI), los IP no requieren de un procesamiento intracelular de trifosforilaciones para que se pueda llevar un efecto terapéutico (GJ Moyle, 2001)

1. Combinaciones de doble inhibidores de proteasa: La finalidad principal de combinar dos IP es para mejorar la absorción y disminuir el mecanismo hepático de uno de ellos, consiguiendo así el incremento de las concentraciones plasmáticas y una reducción de dosis y número de tabletas diarias (R. M. López, *et al*, 2001).

La estrategia principal de combinar dos distintos IP y potenciarlos con ritonavir es obtener una opción eficaz a terapias de rescate para los pacientes que han sufrido un fracaso a algún tratamiento previo, ya sea por resistencia a algún INTI, INNTI o de toxicidad (Staszewski, *et al*, 2006). Asimismo la idea de usar este tipo de esquema es proveer el beneficio clínico que un esquema habitual de TARGA provee al paciente infectado por VIH. El fundamento del uso de una combinación de dos inhibidores de proteasa se basa en la provisión de una actividad sinérgica o aditiva entre los mismos y que trabajen contra el VIH. De igual manera obtener concentraciones plasmáticas elevadas de ambos IP, mantener una barrera genética elevada a la resistencia y evitar la toxicidad producida por el uso de INTI (Ribera y Curran, 2008).

Estudios publicados sugieren la eficacia considerable de ciertas combinaciones: lopinavir/ritonavir más atazanavir (Ribera E. *et al*, 2006), lopinavir/Ritonavir más saquinavir (Staszewski, *et al*, 2006). Y otras combinaciones que la información de las mismas no se ha investigado minuciosamente para comprobar efectividad.

El tratamiento con doble inhibidor de la proteasa potenciado se ha investigado en el campo de eficacia y tolerabilidad para pacientes que han fallado a tratamientos con INTI o INNTI (Chetchotisakd, *et al*. 2007). Como se mencionó anteriormente se utiliza dos fármacos de esta familia para obtener una actividad sinérgica y que al mismo tiempo el efecto potenciador del ritonavir afecte a ambos; el cual funciona incrementando las concentraciones séricas.

Sin embargo no hay que olvidar que los IP son una clase de antirretrovirales que se encuentran asociados a un gran número de desventajas. Significativamente el uso de esta familia implica un número elevado de tabletas, complejos horarios de administración y consideraciones de alimento. Así mismo no se puede olvidar los efectos secundarios de corto y largo plazo que presentan (Boffito, 2004).

2. Principios farmacocinéticos de terapia potenciada de IPs: La idea nace principalmente en la necesidad de mejorar el desempeño y efectividad de ambos IPs. Ritonavir es el medicamento ideal para potenciar tales efectos, debido a que inhibe dos pasos específicos del metabolismo; primero inhibe el metabolismo del “primer paso” el cual se lleva a cabo durante la absorción del fármaco y a continuación inhibe el CYP3A4 en el hígado, por lo que se consigue un mantenimiento de la vida media del fármaco en el plasma (Boffito, 2004).

Debido al mecanismo de acción que los IP ejercen en las rutas metabólicas principales, la concomitancia con otros fármacos que utilizan estas rutas son de gran importancia científica. La relevancia procede en los efectos sinérgicos que se obtienen al combinar dos IP más ritonavir. (Marzolini, 2004). Por ejemplo si se utiliza saquinavir, lopinavir y ritonavir el efecto más notable es de potenciar la concentración máxima; el efecto del ritonavir sobre saquinavir es de extender el nivel de absorción durante el metabolismo del “primer paso” (Boffito, 2004). En la combinación de Indinavir, Fosamprenavir y ritonavir se obtiene una prolongación de las vidas medias y un aumento limitado en la C_{max} . (Boffito, 2004).

3. Principios farmacodinámicos de terapia potenciada de IPs: La importancia de entender los beneficios de la farmacodinamia en la terapia potenciada de IPs radica en por qué se quieren alcanzar concentraciones elevadas del fármaco en el plasma.

La razón principal es de obtener concentraciones elevadas de los inhibidores de proteasa para que pueda inhibir la replicación del VIH (Boffito, 2004). Si no se obtiene una concentración alta, el VIH continúa con su replicación y las cepas pueden volverse resistentes. De igual manera esta concentración no debe de ser extremadamente alta o de lo contrario se puede obtener efectos sumamente dañinos por su elevada toxicidad (Boffito, 2004).

C. Interacciones

Cuadro No.10 Interacciones farmacológicas clínicamente significativas en combinación entre inhibidores de proteasa

| Fármaco inhibidor de la proteasa | IPs que aumentan sus concentraciones séricas | IPs que disminuyen sus concentraciones séricas |
|----------------------------------|---|--|
| Atazanavir | Ritonavir | Fosamprenavir |
| Darunavir | Indinavir | Lopinavir, ritonavir, saquinavir |
| Fosamprenavir | Atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, tipranavir | Saquinavir |
| Indinavir | Nelfinavir, ritonavir, darunavir | Fosamprenavir |
| Lopinavir | Indinavir, ritonavir, darunavir | Fosamprenavir, nelfinavir |
| Nelfinavir | Fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir | |
| Ritonavir | Fosamprenavir, indinavir | |
| Saquinavir | Atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir | Tipranavir |
| Tipranavir | | |

(Katzung, 11ª Edición)

D. Esquemas utilizados en Guatemala

Cuadro No.11 Esquemas de ARVs con dos IP utilizados actualmente en la clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de Guatemala

| No. | Esquema existente | Personas con este esquema |
|-----|--|---------------------------|
| 1 | Emtricitabina (FTC) + Tenofovir (TDF) Lopinavir/Ritonavir (Lpv/Rtv) Saquinavir (SQV) | 1 |
| 2 | Lamivudina (3TC) Lopinavir/Ritonavir (Lpv/Rtv) Saquinavir (SQV) | 8 |
| 3 | Zidovudina (AZT) Lopinavir/Ritonavir (Lpv/Rtv) Saquinavir (SQV) | 5 |
| 4 | Tenofovir (TDF) c/48hrs. Lamivudina (3TC) c/ 24hrs. Lopinavir/Ritonavir (Lpv/Rtv) Saquinavir (SQV) | 3 |
| 5 | Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Lopinavir/Ritonavir (Lpv/Rtv) Saquinavir (SQV) | 9 |
| 6 | Tenofovir (TDF) Lopinavir/Ritonavir (Lpv/Rtv) Saquinavir (SQV) | 6 |
| 7 | Abacavir (ABC) Lopinavir/Ritonavir (Lpv/Rtv) Saquinavir (SQV) | 1 |
| 8 | Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Lopinavir/Ritonavir (Lpv/Rtv) Saquinavir (SQV) Ritonavir (Rtv) | 1 |

IV. MARCO METODOLÓGICO

A. Objetivos

1. Generales.

Determinar la efectividad de un esquema antirretroviral alternativo de segunda línea con el uso de dos distintos inhibidores de la proteasa, en pacientes adultos VIH positivos que actualmente se encuentran utilizando este esquema, por medio de conteo de CD4, carga viral y aparición de infecciones oportunistas.

2. Específicos.

- a. Generar una base de datos informativos sobre el uso de una bi-terapia con inhibidores de proteasa.
- b. Evaluar la asociación entre el uso de dos inhibidores de la proteasa y factores como: fallos virológicos, clínicos o inmunológicos, mortalidad, ingresos al hospital luego de iniciar con terapia, aparición de infecciones oportunistas, efectos secundarios producidos por los IP y abandonos al tratamiento.
- c. Evaluar si el uso de dos inhibidores de proteasa diferentes es un tratamiento adecuado para el aumento de CD4 y disminución de carga viral.

B. Variables.

Clasificación de variables para llevar a cabo estudio longitudinal para la determinación de efectividad de esquema alternativo de segunda línea con dos inhibidores de proteasa.

- Del estudio:
 - Inclusión de datos en expedientes de los pacientes por parte de los médicos (cualitativa dependiente)
 - Adherencia al tratamiento con dos IP (dependiente)
 - Actualización de información en los registros médicos (dependiente)
- De la información:
 - Incidencia de infecciones oportunistas, efectos secundarios, ingresos al hospital (dependiente)
 - Recuento de CD₄ y carga viral (dependiente)

C. Población y muestra.

1. Definición de población: personas adultas guatemaltecas diagnosticadas con VIH positivo que actualmente utilicen esquema antirretroviral con dos inhibidores de proteasa en Guatemala.

a. Criterios de inclusión

- i. Pacientes del sexo femenino y masculino
- ii. Pacientes adultos mayores de 18 años
- iii. Pacientes VIH positivo en esquema de segunda línea, específicamente con tratamiento antirretroviral con dos inhibidores de proteasa
- iv. Pacientes que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de Guatemala

b. Criterios de exclusión

- i. Pacientes mayores a 80 años de edad
- ii. Pacientes embarazadas y/o lactando

2. Muestra: El estudio se llevó a cabo con la totalidad de la población. Actualmente se encuentran 34 pacientes con este esquema, asistentes a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de Guatemala, ciudad. El pequeño grupo de población hace insignificante un estudio enfocado a una muestra, por lo que se trabajara con la población y no con una muestra de ellos.

D. Procedimientos e instrumentos

1. Procedimiento:

a. Investigación bibliográfica: se realizó una investigación minuciosa en artículos científicos, revistas científicas, publicaciones médicas, libros, entre otros medios, con la finalidad de obtener información actualizada y confiable en relación al estudio planteado. El fin de todos estos datos es la recaudación de contenido útil para la elaboración del Marco Conceptual. Indicando con ello el origen del problema.

b. Plan de investigación: la elaboración de un plan de investigación se basó en la recaudación de datos de interés procedentes del historial médico de cada paciente. En el plan de investigación se plantea y lleva a cabo el Marco metodológico y el Marco operativo del estudio.

c. Autorización del Comité de Ética: debido a que el estudio se llevó a cabo en sujetos humanos de manera indirecta, fue necesaria la autorización por un Comité de Ética, en este caso se solicitó la autorización al grupo encargado de investigaciones del Hospital Roosevelt y al Comité de Ética de la Universidad del Valle de Guatemala.

d. Uso de expedientes médicos: se recopilaron los expedientes de los 34 pacientes que actualmente utilizan el esquema de segunda línea con dos inhibidores de proteasa. A continuación se realizó un estudio retrospectivo para la categorización de variables cualitativas de interés. Se tomaron datos tales como la sobrevida, ingresos al hospital, aparición de infecciones oportunistas, cantidad de abandonos al tratamiento, efectos secundarios, conteo de CD4 y carga viral, y mortalidad.

2. Contexto de la investigación: la investigación se llevó a cabo en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, Ciudad de Guatemala, Guatemala.

3. Instrumentos de medición: para la medición de los datos en la investigación se utilizó un análisis comparativo bibliográfico, luego de una recolección de información proveniente de los expedientes médicos, en donde se agruparon y analizaron por medio de una estadística descriptiva.

E. Diseño experimental/retrospectivo:

El diseño experimental del estudio es retrospectivo ya que se emplearon los expedientes médicos de los pacientes y se recolectaron los datos desde el inicio del tratamiento de segunda línea con dos inhibidores de proteasa hasta el último mes que se encuentre registrado.

1. Consideraciones éticas: Debido al tipo de investigación que se realizó, no se utilizó un consentimiento informado, ya que por el tipo de estudio no se trabajó de manera directa con el paciente y no existió una relación comunicativa ni experimental investigador-paciente. Así mismo si se cuenta con un almacén de datos confidencial; los datos recaudados sirvieron únicamente como recaudación de información y obtención de conclusiones estadísticas. Se asignó un código a cada paciente y la clave código-paciente se mantuvo dentro de las instituciones de la UVG en un gabinete con llave. Al finalizar el estudio se destruyó dicho documento.

La revisión de historiales clínicos se clasifica en la Categoría I; categoría de riesgo mínimo, la cual incluye aquellas técnicas observacionales que no intervienen o modifican variables fisiológicas, psicológicas o sociales en los sujetos de estudio (USAC, 2009). El estudio se llevó a cabo una vez aprobada la solicitud por el comité de ética de investigación del Hospital Roosevelt y la Facultad de Ciencias y Humanidades de la Universidad del Valle de Guatemala.

a. Consentimiento informado. No se llevó a cabo la utilización de un consentimiento informado del participante, debido a que únicamente se realizó una revisión de expedientes y no existió un contacto mismo con el paciente.

2. Riesgos y Beneficios: Los riesgos que se presentaron a los pacientes fueron bajos, debido a que únicamente se utilizaron los datos clínicos de sus historiales médicos, en ningún momento se tuvo alguna interacción con los mismos. No se recolectó ningún dato identificador que correspondiera al paciente. Los beneficios obtenidos luego de la investigación son el aumento de información para el implemento de un nuevo esquema de segunda línea y la eficacia del mismo.

E. Análisis estadístico.

Se llevó a cabo el análisis de los datos recolectados de los expedientes médicos para la determinación de la eficacia en un esquema antirretroviral de segunda línea con dos IP, se realizó un análisis estadístico de datos mediante el software tipo hoja de cálculo EXCEL®. Se realizó una estadística descriptiva utilizando:

- a. Métodos tabulares
- b. Métodos gráficos

Se desarrolló un análisis estadístico descriptivo debido a que un análisis estadístico inferencial no se pudo aplicar con la población estudiada, la investigación se llevó a cabo con 34 pacientes, lo cual resultó ser una población o número de muestra muy insignificante para una aplicación inferencial.

Se obtuvo un resumen de las variables cualitativas por medio de graficas de barras y diagramas de pastel, en donde se presentaron los datos cualitativos que resultaron de la distribución de frecuencia de los datos comparados. Así mismo se utilizaron medidas de localización para los datos (media, mediana y moda), con el fin de cuantificar los factores que influyen de manera positiva o negativamente el uso de un esquema con dos inhibidores de proteasa. Se debe mencionar que las medidas de localización únicamente se emplearon para factores con datos numéricos (carga viral, CD4, edad y género, recuento de ingresos al hospital luego de haber iniciado terapia, etc.).

V. MARCO OPERATIVO

A. Recolección de datos.

Los datos de interés para este estudio se recolectaron de los expedientes médicos de los pacientes que actualmente utilizan un esquema de segunda línea con dos IP. Se recolectó los datos desde el inicio con este tratamiento hasta el último mes registrado. Se tuvo un control en el recuento de células CD₄, carga viral, aparición de infecciones oportunistas y la mortalidad de todos los pacientes evaluando a partir del inicio del tratamiento y continuando en los meses 3, 6, 12 y 24, etc. Todos los datos se clasificaron de acuerdo a los objetivos planteados con anterioridad. En el anexo no. 1 se listan los datos a recolectar.

Se llevó a cabo una estadística descriptiva para tabular los datos y presentar los resultados con una mejor perspectiva. Los resultados se analizaron por medio de una comparación bibliográfica, la cual indicó el resultado positivo para efectividad de esquema o negativo al mismo.

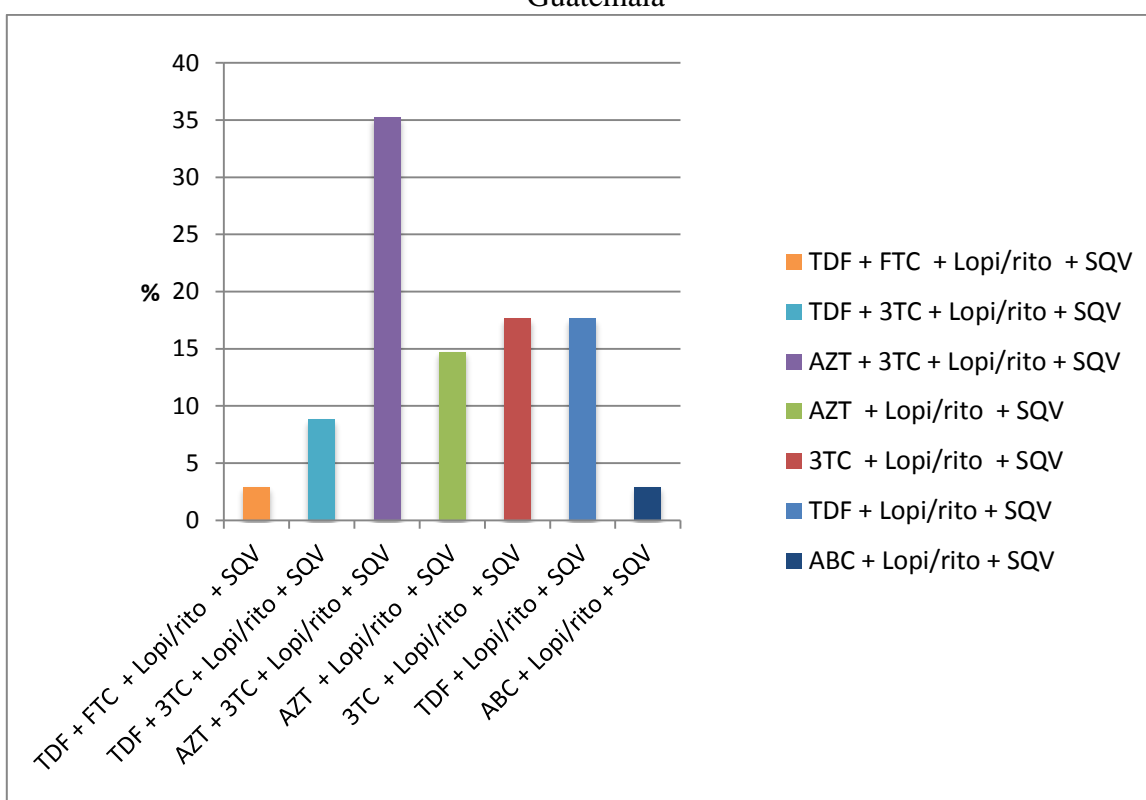
B. Recursos.

1. Recursos humanos.
 - a. Asesora: Dra. Brooke Ramay, Universidad del Valle de Guatemala
 - b. Asesora: Licda. Greisy Sánchez, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.
 - c. Asesor: Dr. Carlos Mejía, Médico Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.
2. Recursos materiales.
 - a. Materiales de librería: lapiceros, hojas de papel o cuaderno de apuntes, grapas, engrapadora, calculadora, clips, computadora y otros.
3. Lugar donde se llevó a cabo la investigación: Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de Guatemala, Guatemala.

VI. RESULTADOS

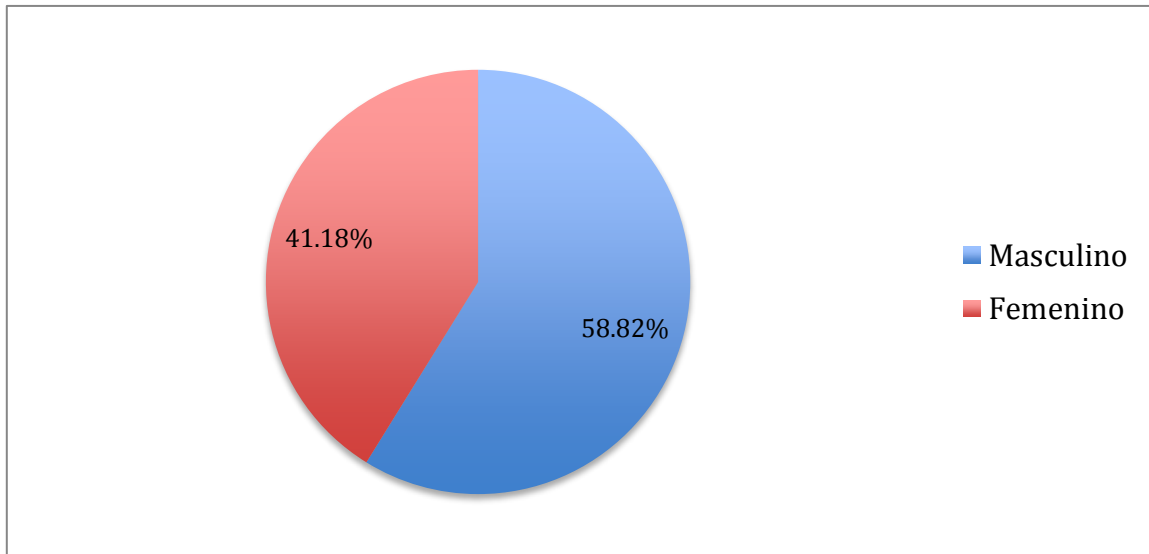
Se analizaron y caracterizaron los datos de la población total (n = 34). Se calcularon las proporciones de distintos factores con influencia directa para la determinación de efectividad en un esquema antirretroviral con dos inhibidores de proteasa. Por último se determinó medidas de localización central para los datos numéricos y se realizó una comparación entre los datos registrados al inicio del tratamiento y los datos más recientes.

Gráfica No. 1. Esquemas antirretrovirales de 2 inhibidores de proteasa utilizados actualmente en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de Guatemala



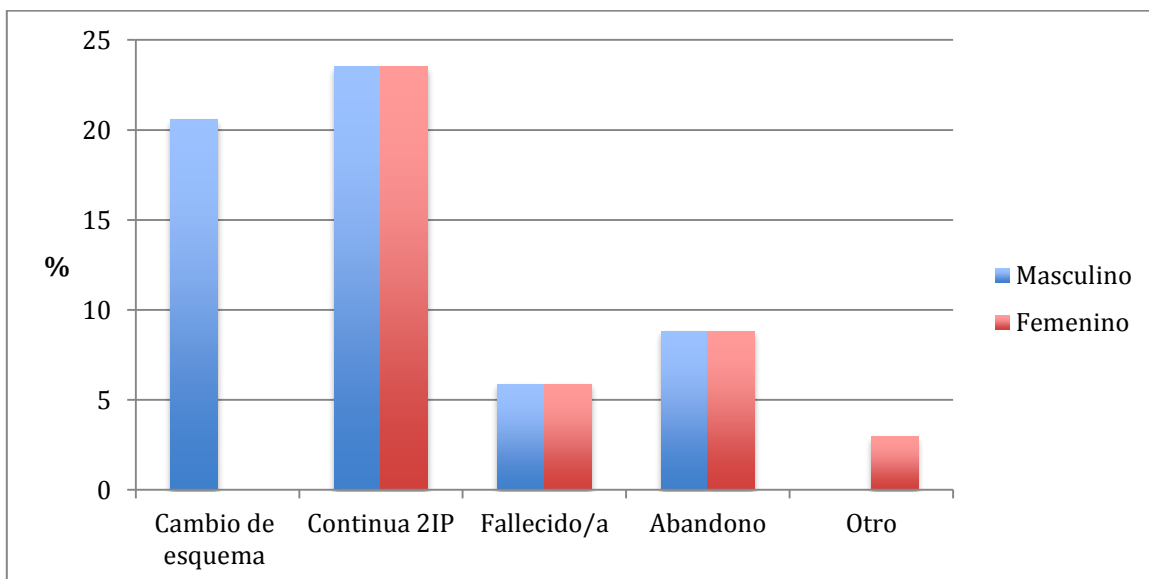
Gráfica No. 1. Proporción utilizada de los diferentes esquemas antirretrovirales con 2 inhibidores de proteasa de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de Guatemala en n=34. El esquema con mayor uso actualmente es AZT + 3TC + Lopinavir + SQV con 35.29% (12 pacientes), siguiéndole los esquemas 3TC + Lopinavir + SQV y TDF + Lopinavir + SQV con 17.65% (cada uno 6 pacientes), continuando con AZT + Lopinavir + SQV con 14.71% (5 pacientes), luego TDF + 3TC + Lopinavir + SQV con 8.82% (3 pacientes) y por último, los esquemas con menor uso son TDF + FTC + Lopinavir + SQV y ABC + Lopinavir + SQV con 2.94% (1 paciente en cada uno).

Gráfica No. 2. Distribución de género en la población estudiada



Gráfica No. 2. Distribución de género en la población estudiada (n=34). Proporción referente a sexo masculino 58.82% y proporción referente a sexo femenino 41.18%, siendo la mediada de edad de 39 años ($Q_1=35$, $Q_3=45$).

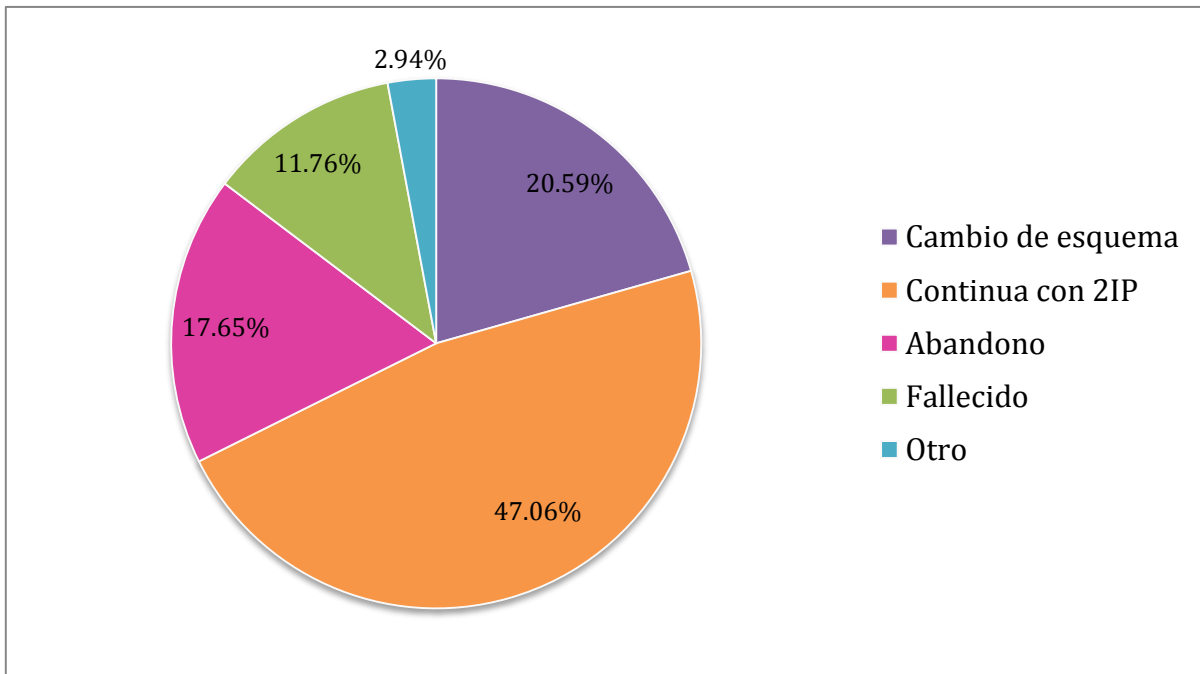
Gráfica No. 3. Estado actual de los pacientes con tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa distribuidos por género



Gráfica No. 3. Proporción referente al estado actual de los pacientes que tienen tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa. Color azul representa al sexo masculino y color rojo al sexo femenino. Un 20.59% fueron los pacientes que tuvieron un cambio de esquema, la totalidad de esta proporción es del sexo masculino. Un 47.06% de la población estudiada continúa con esquema con ZIP, un 23.53% es referente al sexo

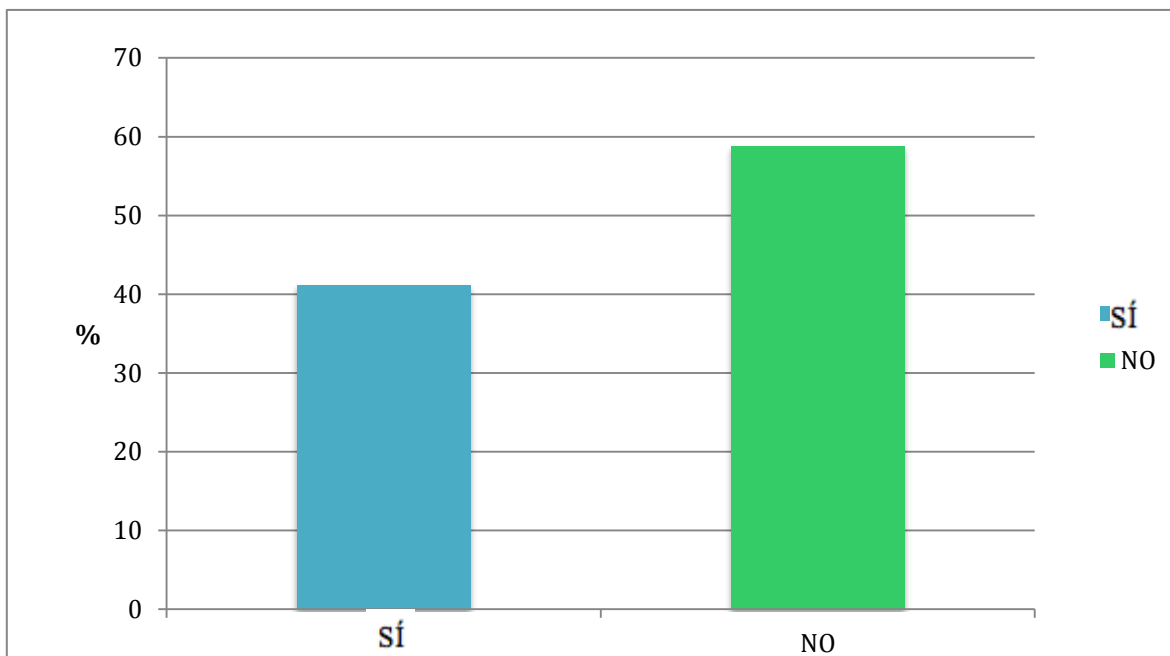
masculino y el otro 23.53% al sexo femenino. La proporción obtenida de pacientes fallecidos fue en totalidad de un 11.76%, un 5.88% referente al sexo femenino y un 5.88% al masculino. Pacientes que abandonaron el tratamiento con 2IP fue un 17.65%, un 8.82% referente al sexo masculino y un 8.82% referente al sexo femenino. Un 2.94% de la población únicamente del sexo femenino se encuentra en un estado sin clasificación.

Gráfica No. 4. Proporción de estado actual de pacientes con tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa



Gráfica No. 4. Un 47.06% de la población estudiada se encuentra aún con tratamiento antirretroviral con 2IP, un 20.59% de la población se cambió de esquema antirretroviral. Se encuentran en abandono un 17.65% de la población y un 11.76% son fallecidos, un pequeño porcentaje de 2.94% se encuentran en estado sin clasificación.

Gráfica No. 5. Ingreso al hospital luego de iniciar tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa



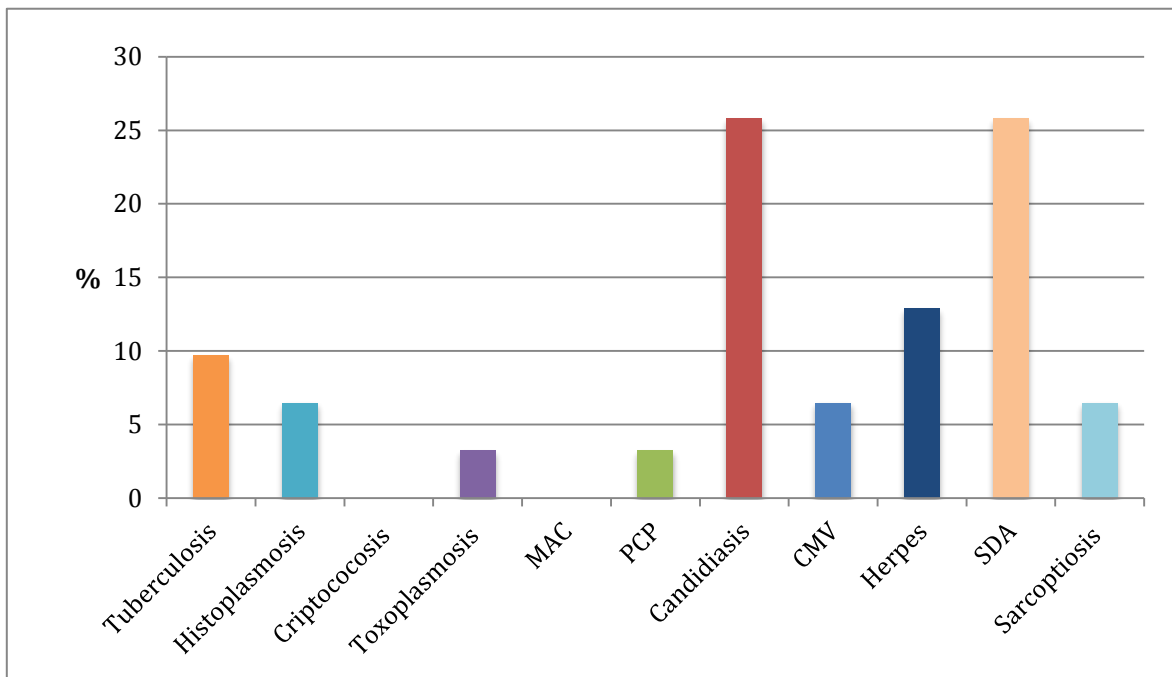
Gráfica No. 5. Proporción de pacientes que tuvieron ingreso al hospital luego de haber iniciado con tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa. 58.82% de los pacientes no tuvieron ingreso al hospital luego de iniciar tratamiento con 2IP y el 41.18% restante si ingreso por distintos motivos al hospital.

Tabla No. 1. Intervalo de confianza al 95% para ingresos hospitalarios en pacientes con tratamiento antirretroviral de 2IP.

| Condición | Frecuencia | % | Intervalo de Confianza del 95% | |
|------------------------|------------|-------|--------------------------------|-------|
| | | | Menor | Mayor |
| Ingresos hospitalarios | 14/34 | 41.18 | 23.26 | 59.19 |

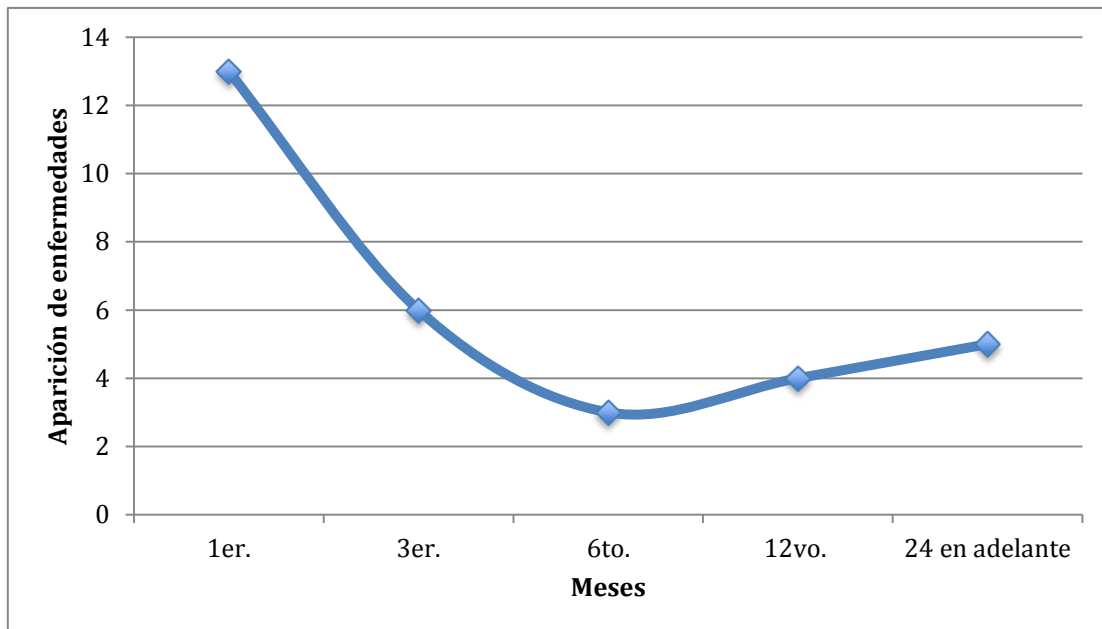
Tabla No. 1. El intervalo de confianza (IC) del 95% se supone que en 95 de 100 estudios realizados bajo las condiciones similares y con un mismo tamaño de muestra, el parámetro buscado se encontraría dentro del intervalo (23.26 y 59.19) para ingresos hospitalarios en pacientes con tratamiento antirretroviral con 2IP.

Gráfica No. 6. Proporción de infecciones oportunistas durante el uso de tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa.



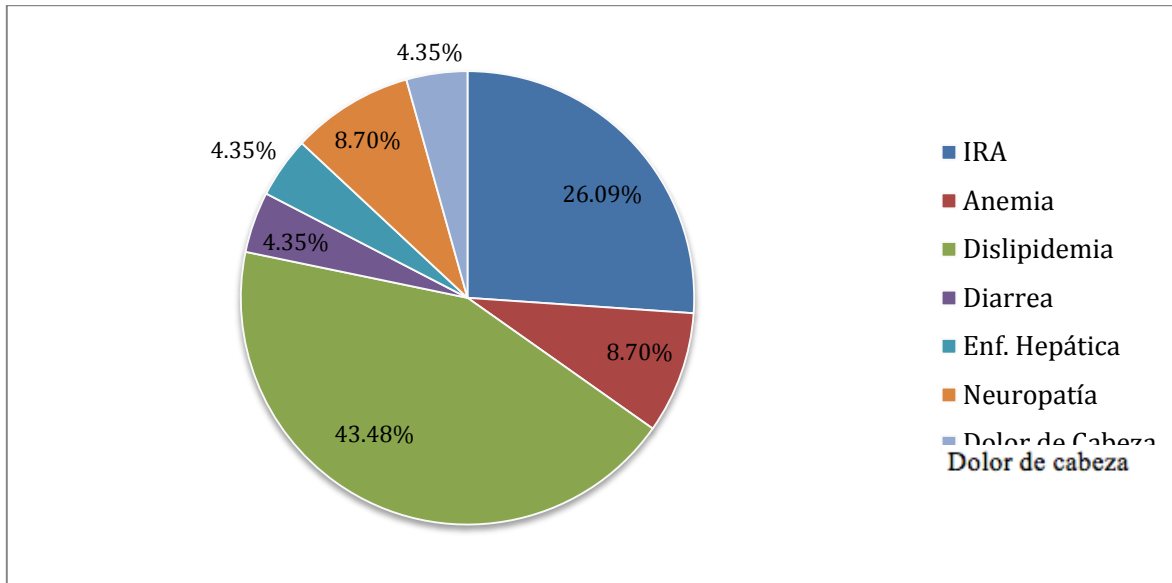
Gráfica No. 6. Proporción de infecciones oportunistas en pacientes durante el uso de tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa. La infección oportunista (IO) presentada con mayor proporción fue Candidiasis (oral y esofágica) con un 25.80% al igual que Síndrome diarreico agudo (SDA), la segunda IO con mayor proporción presentada fue el Herpes con 12.90%, a continuación la Tuberculosis con un 9.68%, siguiendo con una misma proporción de 6.45% Histoplasmosis, Citomegalovirus (CMV) y Sarcoptiosis, por último una pequeña proporción de 3.22% para las IO Toxoplasmosis y Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP). No existió ningún paciente con la IO Criptococosis e infección por *Micobacteria Avium-Intracellulare* (MAC).

Gráfica No. 7. Incidencia de infecciones oportunistas durante tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa



Gráfica No. 7. Incidencia de infecciones oportunistas durante periodos de tiempo establecidos. Aparición de las mismas en el primer mes, tercer mes, sexto mes, duodécimo mes y vigésimo cuarto mes a partir del uso de esquema antirretroviral con dos inhibidores de proteasa. En el primer mes se registraron 13 enfermedades oportunistas distintas, entre el tercer mes y sexto mes hubo un descenso y se registraron 6 enfermedades oportunistas distintas, para el sexto y duodécimo mes únicamente 3 enfermedades oportunistas, entre el duodécimo mes y el vigésimo cuarto mes el registro fue de solo 4 enfermedades oportunistas. Por último a partir del vigésimo cuarto mes en adelante se registraron 5 enfermedades oportunistas.

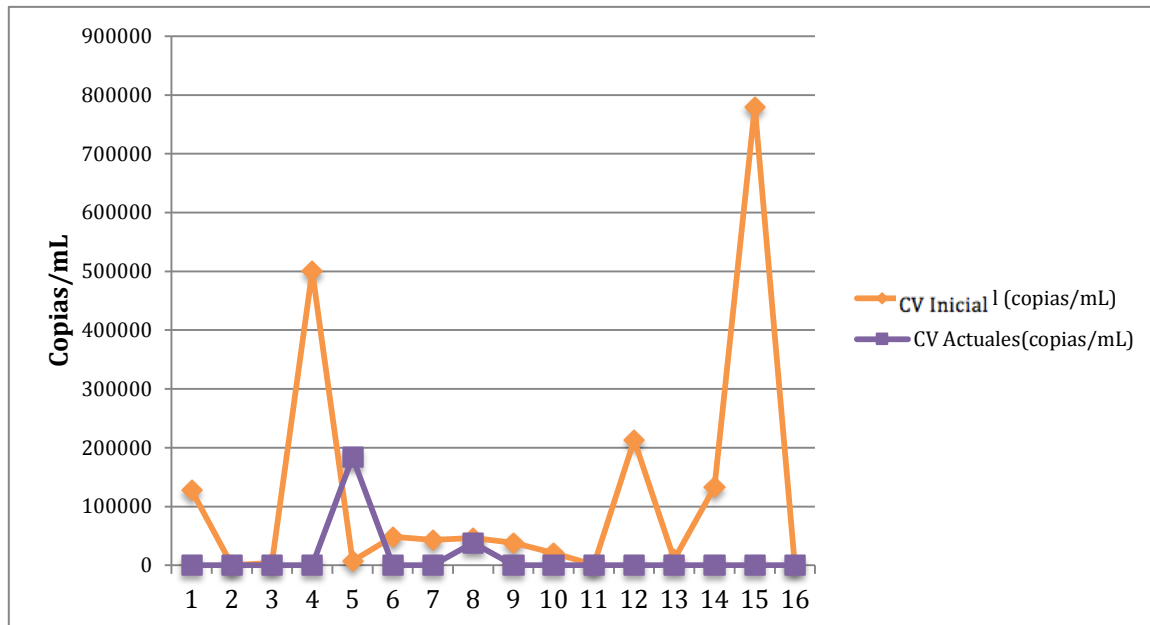
Gráfica No. 8. Efectos secundarios presentados en pacientes utilizando tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa.



Gráfica No. 8. Proporción de los efectos secundarios presentados en pacientes con tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de la proteasa. Con un 43.48% el principal efecto secundario presentado en los pacientes fue Dislipidemia, seguido con un 26.09% de Insuficiencia Renal Aguda (IRA), a continuación con una proporción de 8.70% los pacientes presentaron anemia y neuropatía. Por último con un 4.35% se presentaron los efectos secundarios de dolor de cabeza, enfermedad hepática y diarrea.

Gráfica No. 9 y Gráfica No. 10. Carga viral inicial versus Carga viral actual de pacientes que continúan con esquema antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa (n = 16)

Gráfica No. 9. Cargas virales iniciales al tratamiento con 2IP (color naranja) versus cargas virales recientes (color morado) en pacientes que continúan con tratamiento antirretroviral con 2IP (n = 16)



Gráfica No. 10. Diagrama representativo de cargas virales iniciales (Q1 48.75 – Q3 131571) versus cargas virales actuales (Q1 20 – Q3 67) de pacientes que continúan con tratamiento con 2IP (n = 16)

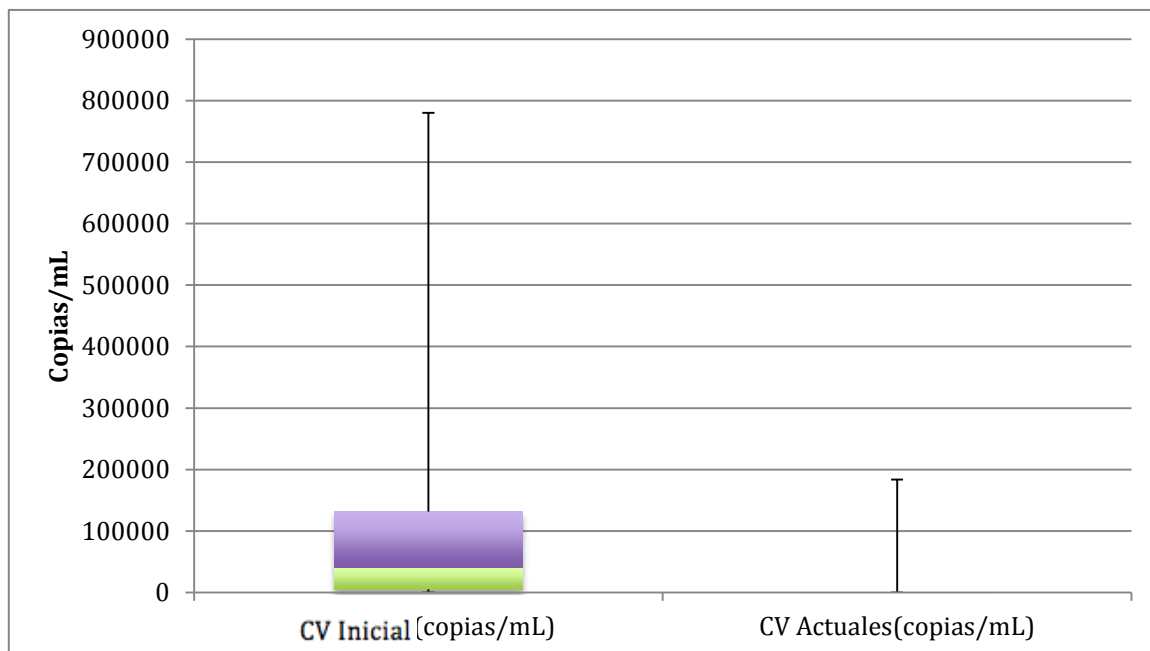


Tabla No. 2. Intervalo de confianza al 95% para detección de cargas virales indetectables en pacientes con tratamiento de segunda línea con 2IP en determinados períodos de tiempo.

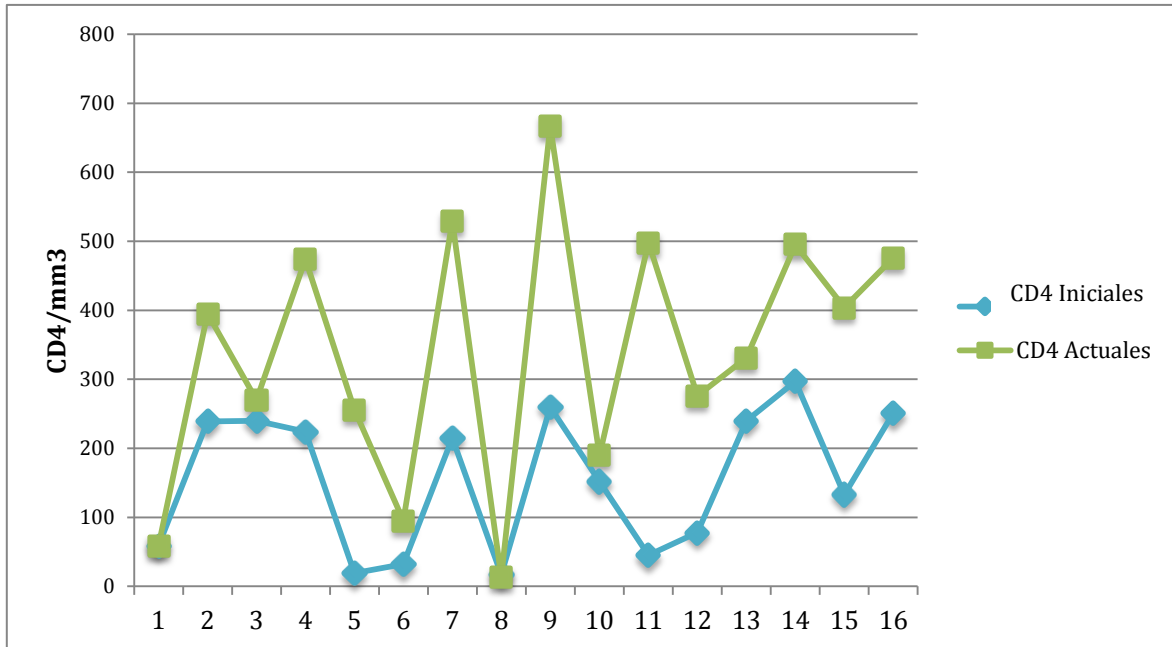
| Pacientes con CV indetectable | Frecuencia | % | Intervalo de confianza del 95% | |
|---|------------|-------|--------------------------------|-------|
| | | | Menor | Mayor |
| CV indetectables 6 meses de seguimiento | 10/18 | 55.55 | 30.76 | 78.47 |
| CV indetectables 12 meses de seguimiento | 15/20 | 75.00 | 50.90 | 91.34 |
| CV indetectables 24 meses de seguimiento | 8/14 | 57.14 | 28.86 | 82.34 |
| CV indetectables que actualmente están en tratamiento | 11/16 | 68.75 | 44.34 | 88.98 |

Tabla No. 2. Intervalo de confianza del 95% en Cargas virales indetectables: Si se hicieran 100 muestreos de tamaño 18 en el 95 de los 100% de cargas virales indetectables a los 6 meses de seguimiento con 2IP estaría comprendido entre los 30.76 y 78.47 de la población. A diferencia de si se hicieran 100 muestreos de tamaño 20 en el 95 de los 100% de cargas virales indetectables a los 12 meses de seguimiento con tratamiento con 2IP la población estaría comprendida entre 50.90 y 91.34 resultando en una mayor proporción. Nuevamente si se hicieran 100 muestreos de tamaño 14 en el 95 de los 100% de cargas virales indetectables a los 24 meses de seguimiento en el tratamiento con 2IP estaría comprendido entre los 28.86 y 82.34 de la población total. Para las cargas virales indetectables actuales de los pacientes que continúan con TARV con 2IP, si se hicieran 100 muestreos de tamaño 11 en el 95 de los 100% estaría comprendido entre los 44.34 y 88.98.

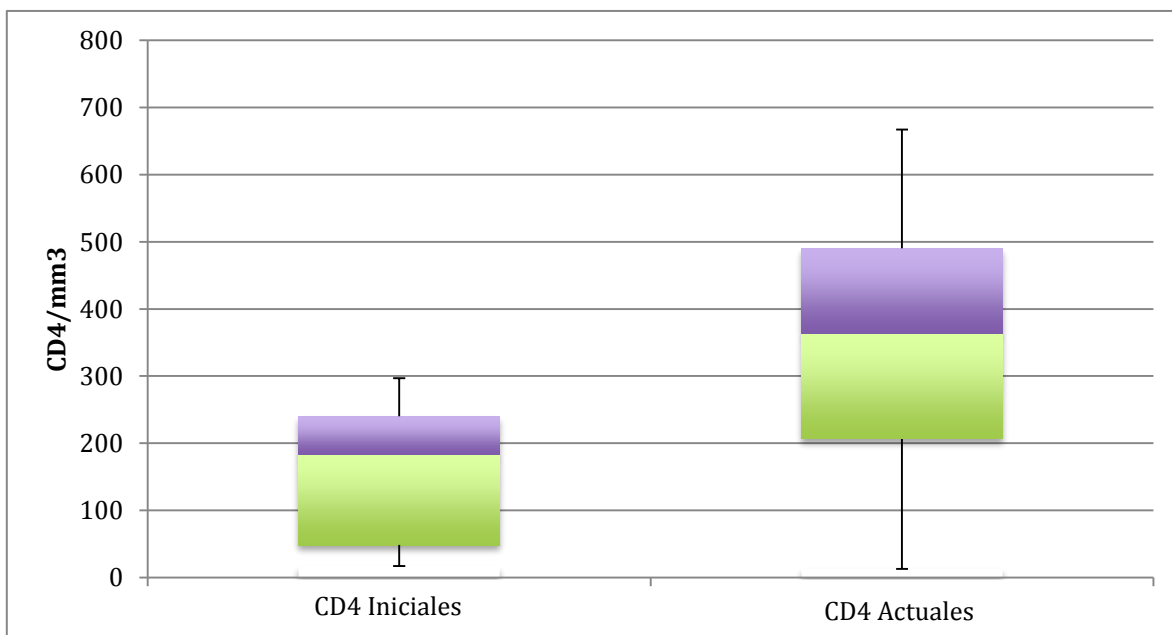
**Para el cálculo del IC del 95% únicamente se tomó en cuenta a la población que se encontraba con carga viral indetectable en el tiempo establecido (6, 12, 24 meses y fecha actual) y que estuvieran tomando TARV con 2IP.

Gráfica No. 11 y Gráfica No. 12. CD₄ iniciales versus CD₄ actuales de pacientes que continúan con esquema antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa.

Gráfica No. 11. Conteo de CD₄ iniciales al tratamiento con 2IP (color celeste) versus conteo de CD₄ recientes (color verde) en pacientes que continúan con tratamiento antirretroviral con 2IP (n = 16).



Gráfica No. 12. Diagrama representativo de CD₄ iniciales al tratamiento con 2IP (Q1 48.5 – Q3 240) versus conteo de CD₄ recientes (Q1 206.5 – Q3 490.25) en pacientes que continúan con tratamiento antirretroviral con 2IP (n = 16). La mediana de aumento de CD₄ es de 186 (rango intercuartil = 144.5, 238.75).



VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se desarrolló un estudio retrospectivo, recolectando información de expedientes médicos de una población que ha utilizado o utiliza actualmente el esquema antirretroviral de interés para el mismo. El uso de dos inhibidores de proteasa combinados ha puesto en discusión los factores tanto de riesgo como de beneficio para el paciente. En Guatemala no se ha llevado a cabo ningún estudio sobre el uso de estos fármacos de misma familia como TARGA.

La población total estudiada fue únicamente de 34 pacientes, población que resulta muy pequeña para obtener resultados estadísticamente significativos. Se recolectaron los datos de este número de personas ya que en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de Guatemala son las que únicamente cumplen con todos los criterios de inclusión para el estudio anteriormente mencionado.

A continuación se realizó una organización y caracterización de los datos recolectados para cada uno de los 34 pacientes utilizando el Formulario adjunto en el Anexo No. 1 (Arriaza, 2010). Los datos de interés para este estudio fueron recolectados desde el inicio del tratamiento antirretroviral con dos inhibidores de proteasa hasta la fecha más reciente registrada en el expediente médico de cada uno de los pacientes, vale la pena mencionar que datos como IOs, fallos terapéuticos o virológicos, fecha de inicio de TARV (tratamiento antirretroviral), esquemas utilizados, record de adherencia, entre otros, anteriores al inicio con 2IP también se tomaron en cuenta, pensando en las posibles relaciones o el marcar precedentes en el desarrollo de la enfermedad y del control del virus.

En la Gráfica No. 1 se indican los esquemas antirretrovirales con dos inhibidores de proteasa actualmente utilizados por la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de Guatemala. Se grafica en proporciones para determinar cuál es el esquema con mayor y menor uso, cada uno de ellos fue elegido para el paciente dependiendo de los resultados en su genotipo y de la disponibilidad de los medicamentos.

La totalidad de la población estudiada es mayoritariamente referente al sexo masculino con un 58.82%, siendo 20 pacientes y el 41.18% restante es referente al sexo femenino, siendo únicamente 14 pacientes. Las edades iban desde los 18 años hasta los 80. La mediana de la población fue de 39 años y la moda de 35 y 39 años para ambos sexos (Gráfica No. 2)

Para continuar observando los detalles de interés en el estudio, se clasificó a la población en el estado actual relacionado a su tratamiento farmacológico con antirretrovirales. En la Gráfica No. 3 se muestra en color azul las distintas proporciones del estado actual de la población masculina y de color rojo las proporciones del estado actual para la población femenina. Se logra visualizar una proporción totalmente equitativa en cuanto a pacientes que continúan con esquema de 2IP, personas fallecidas y personas que

abandonaron tratamiento, estas tres categorías poseen la misma cantidad de pacientes tanto del sexo femenino como del sexo masculino. A diferencia los pacientes que tuvieron un cambio de esquema ya sea a un esquema de tercera línea o un esquema sin 2 inhibidores de proteasa fueron únicamente del sexo masculino y la pequeña población sin clasificación es debido a que la paciente de sexo femenino cuando inicio tratamiento con 2IP era menor de edad por lo que no presentaba los criterios de inclusión para ser aceptada en el estudio, en el año 2014 la paciente cumplió la mayoría de edad, quedando categorizada dentro de la población estudiada, pero según historial médico se encuentra en posible abandono de tratamiento.

En una perspectiva general en la Gráfica No. 4 se observa que la mayor proporción en cuanto al estado actual de los pacientes es que continúan con tratamiento antirretroviral con dos inhibidores de proteasa (47.06%), 16 pacientes de la población total. Un 20.59% referente a 7 pacientes cambiaron de esquema, 17.65% referente a 6 pacientes abandonaron TARV, 11.76% referente a 4 pacientes fallecieron y un 2.94% referente a 1 paciente se encuentra sin clasificación. Por consiguiente podemos pensar que el continuar con un esquema de 2IP parece viable, quitando las razones externas al fallo del tratamiento (abandono), la proporción que puede continuar es aún mayor que la proporción que obtuvo un fallo y tuvo que cambiar de esquema o que falleció.

Todos los pacientes que cambiaron de esquema antirretroviral fueron catalogados como con múltiple fallo a fármacos antirretrovirales, así mismo se realizó nuevamente un genotipo para poder decidir su nuevo esquema de tercera línea. La principal razón del cambio de esquema de los pacientes fue gracias a la falta de adherencia al tratamiento, varios de ellos presentaron una toma irregular en los medicamentos y una mala actitud. De los 7 pacientes que tuvieron un cambio de esquema, 6 de ellos presentaron muy bajos porcentajes de adherencia al tratamiento, el paciente restante presentó una adherencia irregular, a veces excelente adherencia y otras desconocida, factor que se pudo determinar debido a los sobrantes o no sobrantes que presentaba. En algunos casos se hace referencia en los historiales médicos que faltaban a sus citas con regularidad, nunca completaron tratamiento en los tiempos establecidos entre citas y algunos otros por motivos personales.

Por otro lado la principal razón de los fallecimientos en la población estudiada es resultado nuevamente de la mala adherencia por parte de los pacientes. Los 4 pacientes que fallecieron durante el tratamiento con 2 inhibidores de proteasa presentaron anterior a su muerte múltiples abandonos en sus tratamientos farmacológicos. Todos tuvieron re-inicio de TARV antes de su fallecimiento, pero varios de ellos ingresaron al hospital por

infecciones oportunistas ya fuertemente desarrolladas y la cantidad del virus totalmente descontrolada¹.

Una de las variables de interés para este estudio fue el recuento de ingresos al hospital luego de haber iniciado tratamiento antirretroviral con 2 inhibidores de proteasa. El fin de la misma es medir la calidad de vida del paciente luego de iniciar TARGA con 2 IP. Es necesario aclarar que se tomó en cuenta a todos los pacientes que durante el uso de dos inhibidores de proteasa tuvieron algún ingreso al hospital. En la Gráfica No. 5 podemos observar que la proporción de no ingresos (58.82%) es superior a la de si ingresos (41.18%) en la población total. Lo que puede ser un indicador de que el paciente tuvo una muy buena reacción al tratamiento con 2IP, el no ingreso al hospital indica la eficacia del esquema, inmediatamente se piensa en un control del virus y un número estable de CD4. Por otro lado el sí ingreso de pacientes al hospital durante el uso del esquema puede indicar la no efectividad del mismo, ya que puede referirse a que sus defensas se encuentran bajas y por eso se encuentran propicios a cualquier enfermedad o infección. La proporción de no ingresos no se encuentra tan alejada de la proporción de si ingresos, por lo que se podría plantear la incertidumbre de creer que no solo es debido a la no eficacia del esquema, también puede aplicarse en cuanto a efectos secundarios del mismo o algún otro problema de salud sin relación a la infección (ejemplo: intoxicación por comida, accidentes físicos, etc.).

Para estimar un parámetro poblacional en la cantidad de ingresos hospitalarios de pacientes que utilizan esquema antirretroviral de segunda línea con dos inhibidores de proteasa se calcularon intervalos de confianza al 95%, los intervalos presentados en la Tabla No. 1 son resultados con un rango de números muy amplio, esto se debe a que se trabajó con una población muy pequeña.

La proporción total de pacientes que ingresaron al hospital durante el uso de TARV con 2IP fue de un 41.18%. El intervalo de confianza (IC) obtenido para la cantidad de ingresos al hospital fue de 23.26 y 59.19. Lo que demuestra que a pesar del uso concomitante de 2 inhibidores de proteasa, la cantidad de ingresos al hospital si se muestrearan 100 casos, en 95 se obtendrían ingresos proporcionales dentro de este intervalo, lo cual resulta una menor cantidad de la media poblacional.

Conjunto al recuento de ingresos al hospital se encuentra la proporción de infecciones oportunistas presentadas durante el uso del esquema antirretroviral con 2IP. En la Gráfica No. 6 se puede obtener una visualización de las proporciones referentes a las IOs presentadas en la población total. La enfermedad oportunista que se presentó con mayor

¹ El estado actual de la población en el estudio fue categorizada hasta la información registrada en el año 2014 o en la última fecha registrada antes de los abandonos o fallecimientos.

proporción (25.80%) fue la infección por hongo conocida como candidiasis, enfermedad que se encuentra clasificada como no definitiva del SIDA pero si asociada a la infección por VIH¹⁰, con igual proporción síndrome diarreico agudo o también conocida como diarrea bacteriana. La siguiente IO con mayor incidencia (12.90%) fue la infección viral del Herpes, tanto simple como Zoster; esta infección no es definitiva del SIDA¹⁰ más si posee una alta incidencia en pacientes VIH positivos. La tuberculosis siendo una enfermedad definitiva del SIDA y catalogada como endémica en Guatemala, la incidencia en la población con esquema ARV de 2IP fue de 9.68%, proporción relativamente baja para tratarse de una enfermedad tan común en Guatemala. A continuación infección producida por citomegalovirus, sarcoptiosis e histoplasmosis presentaron una misma proporción (6.45%) y por último con una proporción de 3.22% las enfermedades de toxoplasmosis y neumonía por PCP.

De las infecciones oportunistas de mayor interés en este estudio también se encontraban la producida por la micobacteria *Avium-Intracellulare* (MAC) y la infección producida por hongo, criptococosis. No existió ningún paciente de la población total que padeciera alguna de estas dos infecciones durante el uso de TARV con 2IP. Lo cual se puede catalogar como factor positivo de efectividad al esquema, ya que según las nuevas guías²³. Dictan que la infección por MAC es común en pacientes con recuentos de CD₄ menores de 50, por lo que se puede manifestar como positivo para los fines del estudio, aunque no se puede asegurar que es un factor directo de medición de efectividad.

Para visualizar la incidencia de las infecciones oportunistas durante el uso de esquema antirretroviral de 2IP, se dividió por períodos de tiempo determinados desde el primer mes, 3, 6, 12 y 24 meses de tratamiento con 2IP. En la Gráfica No. 7 se presenta el desarrollo de las IOs a lo largo del uso de 2IP en la población total estudiada.

Se logra diferenciar el cambio en la pendiente del primer mes hacia el 6to. Mes, donde las variaciones en proporción son fáciles de observar. En el primer mes luego de iniciar TARV con dos inhibidores de proteasa se cuantificó la aparición de 13 enfermedades oportunistas distintas, lo que puede dar inicio a discusión ya que la mayoría de estas IOs presentadas en el primer mes de uso de esquema con 2IP pudieron presentarse desde antes del cambio de esquema, por lo que el índice tan elevado de la aparición de las mismas es incierto. A continuación existe un incremento de apariciones luego del 6to mes de tratamiento con 2IP, aunque llega a estabilizarse a partir de los 24 meses de uso.

Otra de las variables de interés que va directamente ligada con la aprobación o rechazo de efectividad del esquema antirretroviral de segunda línea con dos inhibidores de proteasa es la frecuencia y potencia de los efectos secundarios presentados en los pacientes que utilizan dicho esquema. Se recolectaron todos los posibles efectos secundarios que según revisiones bibliográficas se presentan comúnmente en pacientes que utilizan

inhibidores de proteasa, y así mismo se recolectaron los efectos secundarios presentados por los pacientes sin relación directa con los antirretrovirales.

En la Gráfica No. 8 se muestran las proporciones de los distintos efectos secundarios presentados en el total de la población a lo largo de esquema con 2IP. El color verde muestra el efecto secundario con mayor proporción de padecimiento en los pacientes, con un 43.48% las dislipidemias es el efecto secundario que frecuenta más a los pacientes utilizando dicho esquema. Continuando con insuficiencias renales con un 26.09%, se cree que este no es un efecto secundario propio del uso de inhibidores de proteasa, ya que comúnmente esta familia de antirretrovirales no presentan ningún problema fuera de lo normal con los riñones, sin embargo no está de más el considerar que puede ser un efecto secundario previo a algún otro antirretroviral de distinta familia o bien algún fármaco que se esté tomando concomitantemente con los IP. Otro efecto secundario de interés para este estudio fue la proporción resultante de 8.70% de pacientes que padecieron anemia y neuropatía respectivamente; la anemia se considera como efecto secundario del uso prolongado de IP, en general cualquier trastorno metabólico se encuentra íntimamente ligado a la utilización de IP por largos períodos de tiempo. Así mismo la neuropatía es un efecto secundario ya establecido por estudios clínicos en pacientes tomando Lopinavir/ritonavir¹. Por último en pequeñas proporciones, cada una de ellas de un 4.35% se presentaron efectos secundarios comunes con el uso de cualquier antirretroviral: dolor de cabeza y diarrea.

Asimismo se consideran como marcadores de la eficacia clínica en tratamientos antirretrovirales el recuento de CD₄ y la determinación de carga viral (CV). Se realizó una recolección y organización de los datos en períodos de tiempo establecidos. Se tomó el conteo tanto de CD₄ como de carga viral de cada paciente al inicio del tratamiento con dos inhibidores de proteasa. A continuación se recolectaron los datos referentes al tercer, sexto, duodécimo y vigésimo cuarto mes de los pacientes que se encontraban en uso de dicho esquema. Estos datos fueron recolectados en n = 16. La población se redujo a más de la mitad de la población inicial, ya que únicamente 16 pacientes de los 34 que iniciaron tratamiento con 2IP continúan utilizando este esquema. En la Gráfica No. 9 se observa el desarrollo de las cargas virales iniciales y las cargas virales actuales de los pacientes. Para fines prácticos se realizó un bosquejo únicamente de estos dos conteos para obtener una visualización más clara del control de CV en los pacientes. El resultado es positivo al obtener una disminución total de carga viral en los 16 pacientes comparando sus conteos iniciales y los recaudados en fechas recientes. Los valores que se encuentran adyacentes al eje x en la Gráfica No. 9 indican una carga viral ≤ 20 copias/mL o carga viral indetectable. El color morado representa las CV actuales y el color naranja las CV iniciales en el tratamiento con esquema de 2IP. Para los 16 pacientes la comparación de este factor resultó ser positivo, todas las cargas virales se ven disminuidas durante la trayectoria del inicio de esquema de segunda línea con 2IP hasta el mantenimiento del mismo.

En una distinta visualización la Gráfica No. 10 presenta un diagrama basado en los valores mínimos, máximos y cuartiles para el recuento de datos de CV iniciales y CV actuales. Se observa para la primera serie (carga viral inicial) la distribución asimétrica debido a que la mediana no se encuentra centrada dentro de la totalidad de los datos, así mismo los valores mínimos se encuentran muy cercanos al primer cuartil y los valores máximos se encuentran muy alejados del tercer cuartil, lo que indica un sesgo negativo. Por otro lado en la segunda serie (carga viral actual) la distribución de los datos no se logra visualizar tan bien como el diagrama anterior debido a la similitud y cercanía de los mismos. Como se mencionó anteriormente la mayoría de los pacientes que continúan con esquema antirretroviral con 2IP obtuvieron una respuesta positiva y eficaz ya que hoy en día se mantienen con cargas virales indetectables.

De igual manera para estimar un parámetro poblacional en la determinación de cargas virales indetectables de pacientes con tratamiento de segunda línea con 2IP en períodos establecidos de tiempo, se calcularon los intervalos de confianza al 95% presentado en la Tabla No. 2. En cada una de las frecuencias calculadas se tomó en cuenta únicamente el número de pacientes que tuvieron carga indetectable para ese mes y que se encontraban activos en su terapia antirretroviral. Así mismo la distancia entre el intervalo menor y el intervalo mayor es muy amplio, debido al número de población tan pequeña utilizada y motivo también por el cual no se utilizó un intervalo de confianza de 99%.

Como se mencionó anteriormente, un aumento significativo en el recuento de CD₄ en los pacientes VIH positivos utilizando un esquema antirretroviral de gran actividad es también conocido como indicador de eficacia terapéutica¹⁰. En la Gráfica No. 11 se muestra la distribución de datos de los pacientes activos en el esquema con 2IP (n =16). Nuevamente se comparó los datos registrados al inicio del tratamiento (CD₄ iniciales) contra datos de la última fecha registrada en historial médico (CD₄ actuales).

A diferencia de las cargas virales, con los CD₄ se espera un aumento en la proporción de los mismos. En la Gráfica No. 11 se observa un ascenso significativo para n =16, la totalidad de los pacientes aumentaron la proporción de sus linfocitos CD₄. De color celeste se tiene la distribución de datos para los CD₄ iniciales y de color verde la distribución de los CD₄ actuales de los pacientes que continúan con esquema de 2IP.

Nuevamente se hizo énfasis en graficar el primer recuento de CD₄ y el registro más reciente, con el fin de obtener una visualización más significativa del cambio de esta variable. En efecto el resultado fue positivo al obtener un aumento de los valores iniciales a los valores actuales. Para obtener una mejor visualización se realizó igualmente un boxplot para la cuantificación de la variable de aumento de CD₄. La Gráfica No. 12 muestra los diagramas resultantes del análisis de datos para recuento de linfocitos CD₄ iniciales versus linfocitos CD₄ actuales. En la primera serie (CD₄ iniciales) se observa una distribución de datos muy cercana al primer cuartil y a el valor mínimo de todos los CD₄ registrados, así

mismo la mediada de este grupo se encuentra posicionada no centrada, por lo que se concluye que la dispersión de los datos no es simétrica. En la segunda serie, el diagrama es referente a los datos registrados de los CD₄ actuales, en donde el resultado de la dispersión de los datos es más equitativo dejando la mediana posicionada en el centro, obteniendo con ello una distribución simétrica de los datos.

Se puede observar en la Gráfica No. 12 el cambio de las medianas entre la comparación de datos iniciales versus los datos recientes registrados de CD₄. La relación que existe entre la carga viral y los linfocitos CD₄ es inversamente proporcional; para que el resultado sea positivo para el paciente, el equilibrio ideal es carga viral indetectable y linfocitos CD₄ arriba de 200 copias/mm³. De esta manera se puede tener un indicio de mejoramiento de calidad de vida al paciente. Según InfoRed SIDA con su última actualización en mayo del año 2014 se sugiere la vigilancia de los conteos cada 3 a 6 meses cuando se acaba de iniciar TARV y cuando ya se hayan incrementado los conteos la prueba puede realizarse cada 6 a 12 meses^{19,45}.

Al inicio de este estudio se mencionó la posible categorización de la enfermedad producida por el VIH como crónica. El factor determinante en aceptar este término o rechazarlo es el desarrollo de la infección a lo largo de un tiempo prolongado con la efectividad terapéutica de un grupo de fármacos específicos. Directamente uno de los factores más importantes en el funcionamiento del tratamiento antirretroviral es la excelente adherencia por parte del paciente. La adherencia del paciente dictara el desarrollo del control del virus. Aunque es importante mencionar que existen casos atípicos en los cuales la farmacodinamia de los antirretrovirales no es óptima para el paciente. Dicho esto se puede confirmar que cada organismo es diferente y la manera de trabajar de los fármacos puede variar para cada persona.

Por consiguiente para la determinación de efectividad de un esquema antirretroviral alternativo de segunda línea con el uso de dos distintos inhibidores de proteasa en una población adulta VIH positivo, con previo fallo virológico a esquemas de primera línea, se generó una base de datos informativos de los 34 pacientes que utilizan o utilizaron dicho esquema. Según los resultados presentados anteriormente las variables que se estaban midiendo obtuvieron resultados tanto positivos como negativos para los fines de este estudio.

El evaluar distintas asociaciones entre el uso del esquema alternativo y factores con influencia directa fue lo que determinó la efectividad del esquema con 2IP. De 34 pacientes que utilizaron esquema antirretroviral con 2IP únicamente 16 de ellos continúan en tratamiento. Un poco menos de la mitad es la cantidad que ha demostrado resultados positivos y benéficos con el uso de esquema alternativo de segunda línea; tanto en disminución paulatina de carga viral y aumento en el recuento de CD₄ como la disminución

en la incidencia de infecciones oportunistas. Variables que se plantearon como indicadores directos en la medición de efectividad para el esquema con 2IP.

Igualmente el índice de mortalidad fue una proporción muy pequeña de la población total, sin embargo todas las muertes fueron justificadas por un previo abandono al tratamiento antirretroviral y la aparición de infecciones oportunistas muy desarrolladas. Por otro lado el índice de manifestaciones de efectos secundarios es el único factor con resultados parcialmente negativos para el uso de TARV con 2IP, ya que es el mayor riesgo que pueden presentar los pacientes utilizando dicho esquema.

Se espera que para años próximos los estudios clínicos, estudios de casos y controles, meta-análisis y demás estudios hayan alcanzado una conclusión certera de la aprobación o rechazo de un esquema antirretroviral de segunda línea con dos distintos inhibidores de proteasa potenciados. A pesar de ser una familia con muchas desventajas (dosis complejas, alto número de tabletas, consideraciones alimenticias, complicaciones metabólicas, entre otras), afortunadamente se puede mencionar que con toda la información recolectada a nivel mundial y con el paso de los años, el uso en general de los IP ha aumentado; tanto para el uso potenciado de un solo IP con ritonavir como el uso de dos IP, ambos potenciados usando una baja dosis de ritonavir⁶.

Los resultados positivos en varios estudios de farmacocinética y eficacia a corto plazo con regímenes de dobles inhibidores de proteasa potenciados para pacientes VIH positivos es el fundamento para continuar con la investigación y encontrar el esquema estable de segunda línea para el mejoramiento de vida de los pacientes.

VIII. CONCLUSIONES

1. Excluyendo factores externos al fallo del esquema antirretroviral con 2IP (abandono), la mayor proporción de la población estudiada aún continúa con esquema antirretroviral con 2IP.
2. No existe una relación evidente en el tratamiento entre el género de los pacientes y la eficacia del esquema con 2IP.
3. El índice de mortalidad de pacientes que utilizaron esquema antirretroviral de segunda línea con 2IP (11.76%) no es un resultado que este directamente ligado al uso de este esquema.
4. La cantidad de períodos que los pacientes ingresaron al hospital durante el uso de esquema de segunda línea con 2IP y la aparición de infecciones oportunistas disminuyó significativamente.
5. Los efectos secundarios evidenciados durante el uso prolongado de inhibidores de proteasa, es el factor de mayor riesgo en el uso del esquema alternativo de segunda línea.
6. El uso de dos distintos inhibidores de proteasa es un tratamiento adecuado para la disminución de carga viral y un aumento de CD₄.

IX. RECOMENDACIONES

1. Para obtener un resultado estadísticamente significativo y uso mayoritariamente fiable del esquema de segunda línea con dos inhibidores de proteasa es necesario el incrementar la población en estudio.
2. Desarrollar un estudio a nivel nacional para crear una base de datos que se fundamente en experiencias y resultados reales de un estudio con población mayor facilitaría nuevas opciones de tratamiento y se comprobaría la eficacia y seguridad de los mismos.
3. Ejecutar de un estudio experimental de farmacocinética con 2 inhibidores de proteasa en pacientes que utilizan dicho esquema para conocer el desarrollo de los mismos y mejorar desarrollo de terapia.
4. Diseñar y desarrollar de un estudio retrospectivo de cohortes para comparar el uso de 2IP y el uso de esquemas de segunda línea ya aprobados.
5. Ampliar este estudio para generar información científica que demuestre la efectividad del uso de un esquema antirretroviral de segunda línea con 2IP.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Abbott, 2013. ALUVIA® (Lopinavir/Ritonavir). <http://www.abbott.es/>
2. AHFS Drug Information 2000. 42 Edition. In: GK McEvoy, ed. American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, 2000.
3. Alfonso Díaz, Miguel Antonio. *Beneficios y desventajas de la terapia antiretroviral altamente activa (HAART). Otras alternativas.* VITAE -1676. http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_1676.pdf
4. Arriaza, Astrid. 2010. *Determinación de fallos en la terapia farmacológica de medicamentos antirretrovirales administrados a pacientes adultos VIH positivo mediante la revisión del historial clínico.* Universidad del Valle de Guatemala, diciembre 2010.
5. Arribas, Andrés Ignacio. 2011. *Tratamiento de la infección por VIH. Atención Farmacéutica.* Academia de Farmacia “Reino de Aragón” <http://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/Documentos/Documento36.pdf>
6. Boffito, Marta. 2004. *From Concept to care: Pharmacokinetic Boosting of Protease Inhibitors.* Chelsea and Westminster Hospital, London. United Kingdom. Reprinted from The PRN Notebook. http://www.prn.org/images/pdfs/298_boffino_marta.pdf
7. P. Chetchotisakd, S. Anunnatsiri, P. Mootsikapun, S. Kiertiburanakul, T. Anekthananon, C. Bowonwatanuwong, B. Kowadisaiburana, K. Supparatpinyo, K. Ruxrungtham, and the study team. 2007. *Efficacy and tolerability of a double boosted protease inhibitor (lopinavir 1 saquinavir/ritonavir) regimen in HIV-infected patients who failed treatment with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors.* British HIV Association, 2007. HIV Medicine Vol. 8 Pp: 529-535.
8. Codina, C. Martín, M.T. Ibarra, O. *La Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Farmacia hospitalaria.* Capítulo 21. <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP21.pdf>
9. DMedicina, 2009. *Sida: Enfermedades oportunistas.* Unidad Editorial, Madrid. *Revistas Médicas* <http://www.dmedicina.com/enfermedades/infecciosas/actualidad/sida-enfermedades-oportunistas>

10. F.L. Lado Lado, A. Prieto Martínez, E. Losada Arias, A. Cabarcos Ortiz de Barrón, A. Aguilera Guirao, M.L. Pérez de Molino. 2001. *Correlación entre linfocitos CD4 y carga viral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana con tuberculosis. Servicio de Medicina Interna. Unidad de SIDA. Servicio de microbiología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. La Coruña.* Consultado en:
<http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v18n12/original2.pdf>
11. García Porres, Corilia Sucely. 2010. *Elaboración y validación de un manual de inducción dirigido a los estudiantes que realizan su experiencia docente con la comunidad –EDC- hospitalario de la carrera de química farmacéutica en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.* Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Consultado en:
http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2890.pdf
12. Glesby, Marshall J. 2013. *Treatment of HIV-associated lipodystrophy.* Wolters Kluwer Health: 1-15
13. Graziani, Amy. 2013. *HIV Protease inhibitors.* Wolters Kluwer Health. Pp 1-25.
14. Grossman, Howard. 2011. *Cómo se transmite el VIH?* AIDSMEDES. Consultado en:
http://www.aidsmeds.com/articles/Transmite_10003.shtml
15. *Guía de Tratamiento Antirretroviral y de Infecciones Oportunistas en Guatemala, 2010. Programa Nacional de ITS VIH y SIDA. Versión Actualizada número 3.0, Guatemala marzo de 2010. MSPAS. Pp. 1-91*
16. Guiard-Schmid, Jean-Baptiste. Poirier, Jean-Marie. Meynard, Jean-Luc. Bonnard, Philippe. Gbadoe, Ayi Hola. Amiel, Corinne. Calligaris, Frédérique. Abraham, Bruno. Pialoux, Gilles. Girard, Pierre-Marie. Jaillon, Patrice and Rozenbaum, Willy. 2002. *High Variability of plasma drug concentrations in Dual Protease Inhibitor regimens.* Department of Clinical Infectious and Tropical diseases, Tenon Hospital and Department of Pharmacology, St. Antoine University Medical School, and Department of Clinical Infectious and Tropical diseases, St. Antoine Hospital, Paris, France. Online version:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC149294/pdf/0554.pdf>
17. HIVMedicine, 2005. Reyes, Gustavo, *et al.* Versión en Español. Texto Original de Hoffmann, Christian. Rockstroh, Jürgen y Kamps, Bernd. Adaptado de: [www. HIVMedicine.com](http://www.HIVMedicine.com) 2005.
18. infoSIDA, 2005. *Ciclo de vida del VIH.*
http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/CicloDdeVidaDelVIH_FS_sp.pdf

19. InfoRed SIDA. 2014. *Análisis de células CD4*. Consultado en: http://www.aidsinfonet.org/fact_sheets/view/124?lang=spa
20. Janssen-Cilag S.A. 2013. *Inhibidores de entrada o de la fusión*. España. Consultado en: <http://www.infosida.es/que-es-el-tratamiento-arv/inhibidores-de-la-entrada-o-de-la-fusion-if>
21. Janssen-Cilag, 2012. PREZISTA.
<http://infosida.nih.gov/drugs/397/darunavir/0/patient>
22. Katzung, Bertram G. Masters, Susan B. Trevor, Anthony J. *Farmacología básica y clínica*. 11a. Edición. McGraw Hill, Lange. Capítulo 49.
23. Lasso, Martín, 2010. *Diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/SIDA*. Representación del comité consultivo de SIDA. Sociedad Chilena de Infectología. Hospital Dr. Sótero Del Río. Noviembre 2010. <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v28n5/art10.pdf>
24. López RM, Gómez Domingo MR, Pou Clavé L, Ruiz Camps I, Ribera Pascuet, Monterde J. 2001. *Inhibidores de la proteasa del VIH: actualización y monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas en el tratamiento antirretroviral*. Farmacia Hospitalaria - Madrid. Artículos de revisión. versión PDF: <http://www.sefh.es/fh/2001/n2/2.pdf>
25. Manual de Tratamiento Antirretroviral y de Infecciones Oportunistas en Guatemala, 2012. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS-VIH y SIDA. 1era. Edición. OPS.
26. Marzolini C, Tirona RG, Lee W, *et al.* 2004. *Unexpected complexity in nuclear receptor activation by HIV protease inhibitors and induction of CYP enzymes and transporters*. 11th Conference on retroviruses and opportunistic infections, San Francisco.
27. MedlinePlus, 2012. U.S Department of Health and Human Services.
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish>
28. Medscape, 2014. Translational Science Institute. California.
<http://www.medscape.com>
29. Mendizábal-Burastero, R. Girón-Callejas, A. Rodas-Cruz, J. Pinzón, R. Romero, M. Boror, M y Mejía-Villatoro, C. 2013. *Perfil de resistencia del VIH-1 a anti-retrovirales en pacientes con fallo virológico*. Hospital Roosevelt-Guatemala 2008-2012. Revista Chilena Infectol 2013; 30 (6): 630-637. Versión on-line: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v30n6/art10.pdf>

30. Moyle. GJ, Back. D. 2001. *Principles and practice of HIV - Protease inhibitor pharmacoenhancement*. Reviews in antiretroviral therapy. HIV medicine. British HIV Association.
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1046/j.1468-1293.2001.00063.x/asset/j.1468-1293.2001.00063.x.pdf?v=1&t=hxbchd4z&s=8dd5c3e8d5af40f42410be8063362191f6fa772a>
31. NAM, 2012. *Medicamentos contra el VIH*. Segunda edición en español. aidsmap. Versión online: <http://www.aidsmap.com/files/file1004266.pdf>
32. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), 2012. *Dual versus Triple Protease Inhibitor Combinations, Including Ritonavir, in HIV infected people*. ClinicalTrials.gov. Last verified: August 2012. Online version: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00028366>
33. Noble S, Goa KL. 2000 *Amprenavir: a review of its clinical potential in patients with HIV infection*. Drugs 2000, 60:1383-410.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11152018>
34. Noor MA, Parker RA, O'mara E, et al. 2004. *The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults*. AIDS 2004, 18:2137-2144.
<http://amedeo.com/p2.php?id=15577646&s=hiv>
35. NORVIR, 2014. *Use and Important Safety Information You should know about NORVIR (ritonavir)*. Consultado en: <http://www.norvir.com/important-safety-information.cfm>
36. OMS. 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
37. OMS, 2014. *Directrices unificadas ARV 2013, Sinopsis. VIH/SIDA*. Consultado en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/intro/executivesummary/es/>
38. OPS/OMS. PAHO, 2008. *Tratamiento antiretroviral de la Infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal*. OPS. Serie técnica para la atención integral al VIH con enfoque de salud pública (AI-VIH). PAHO
39. PAHO, 2011-2012. *Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas*. Organización Panamericana de la Salud. Quinta Edición. Washington, D.C.: OPS, © 2011.
40. Ribera, Esteban. Azuaje, Carlos. M. López, Rosa. Díaz, Marjorie. Feijoo, María. Pou, Leonor. Crespo, Manuel. Curran, Adria. Ocaña, Imma and Pahissa, Albert. 2006. *Atazanavir and Lopinavir/ritonavir: pharmacokinetics, safety and efficacy of*

a promising double-boosted protease inhibitor regimen. AIDS 2006. Vol. 20 No. 8. Pp. 1131-1139.

41. Ribera, Esteban. Curran, Adrian. 2008. *Double-Boosted Protease Inhibitor Antiretroviral Regimens, what role?* Infectious diseases Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. AIDS data information. Version online:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18973392>
<http://link.springer.com/article/10.2165/0003495-200868160-00001>
42. Ribera, Esteban. Tuset, Montse. Martín, Maite. del Cacho, Elena. 2011. *Características de los fármacos antirretrovirales.* Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. consultado en:
http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=90010444&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=28&ty=148&accion=L&origen=zona_delectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=28v29n05a90010444pdf001.pdf
43. Rodríguez Martínez, Elvis Nel y García Gavidia, Nelly. 2006 Enfermedad y significación: *Estigma y monstruosidad del VIH/SIDA.* Universidad del Zulia. Facultad Experimental de Ciencias, Departamento de Ciencias Humanas, Unidad Académica de Antropología. V.22 n. 50 Maracaibo. agosto 2006.
http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S101215872006000200002&script=sci_arttext
44. Romero, Alba. 1992. *Diagnóstico de la Infección por HIV en pediatría mediante la reacción en cadena de la polimerasa.* Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Madrid. Pp 22 –
45. Romero, Mirza. Vázquez, Roberto. Hirota, Cecilia. Torres, Mario. Gonzáles, Fernando. Correa, Dolores. Flisser, Ana. 2001. *Cuantificación de linfocitos T CD4 y de RNA viral en pacientes con VIH/SIDA.* InDRE. Gac Med Mex Vol. 137 No. 5, 2001. Pfd: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2001/gm015m.pdf>
46. Saag MS, Holodnty M, Kuritzkes DR, O' Brien WA, Coombs R, Poscher ME, Jacobsen DM, Shaw GM, Richman DD, *HIV viral load markers in clinical practice.* Nature Med 1996, 2: 625-29.
47. Shernoff, Michael and Smith, Raymond A. 2001. *HIV Treatment: A History of Scientific Advance.* July, 2001. Research in:
<http://www.thebody.com/content/art30909.html>
48. Soto, Leslie. Gutiérrez, Raúl. Seas, Carlos. *Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2010. Inhibidores de Proteasa (IPs).* consultado en:
<http://www.upch.edu.pe/tropicales/telemedicinatarga/REVISION%20DE%20TEMAS/IP%20FINAL.pdf>

49. Staszewski, Schlomo. Babacan, Errol. Stephan, Christoph. Haberl, Annette. Carlebach, Amina. Gute, Peter. Klauke, Stephan. Hermschulte, Ivonne. Stuermer, Martin and Dauer, Brenda. 2006. *The LOPSAQ study: 48-week analysis of a boosted double protease inhibitor regimen containing lopinavir/ritonavir plus saquinavir without additional antiretroviral therapy*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (JAC). September 2006, Vol. 58, Pp: 1024-1030.
50. Stephan, Chistoph. Hentig, Nils. Kourbeti, Irene. Dauer, Brenda. Mösch, Manfred, Lutz, Thomas. Klauke, Stephan. Harder, Sebastian. Kurowski, Michael and Staszewski, Schlomo. 2004. *Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir*. AIDS 2004, Vol.18 No. 3 Pp: 503-508.
51. M. Tuset Creus, JM. Miró Meda, C. Codina Jané, N. Izco García, J. Ribas Sala, 1999. *Nelfinavir: Revisión de su farmacocinética e interacciones medicamentosas*. Hospital Clínico de Barcelona. Revisión consultada en:
http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pid=13005174&pid_usuario=0&pcontactid=&pid_revista=121&ty=111&accion=L&origen=zonalectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=121v23n2a13005174pdf001.pdf
52. Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC), 2009. *Comité de bioética en investigación en salud de la Universidad de San Carlos de Guatemala: Fundamentos y Procedimientos*. Guatemala, noviembre 2009. Dirección General de Investigación.
<http://digi.usac.edu.gt/sitios/puiis/uploads/3/0/3/8/3038880/bioeticausac.pdf>
53. Vázquez, Roberto. 2013. UNAM. *Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)*. Departamento de Microbiología y Parasitología – Recursos en virología. Consultado en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/sida-vih.html>

XI. ANEXOS

Anexo No. 1 Formulario a utilizar en la recolección de datos de los historiales clínicos

| I. Datos personales del paciente | | | | |
|---|--|---------------------------|----|----|
| Código del paciente | | | | |
| Género | | Ocupación | | |
| Edad | | Centro de atención médica | | |
| Nivel de educación | | Ciudad de origen | | |
| Peso | | Fallecido | Sí | No |

| II. Historial médico del paciente | | |
|---|----------------------|-------------|
| Edad en el momento de diagnóstico de VIH | | |
| Patologías anteriores al diagnóstico de VIH | Fecha de diagnóstico | Diagnóstico |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

| III. Régimen antirretroviral inicial del paciente | | | | |
|--|--------|-------|-------|------------|
| Fecha inicial de tratamiento ARV | | | | |
| Tratamiento inicial de ARV | Nombre | Marca | Dosis | Frecuencia |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

| IV. Inicio de régimen antirretroviral con dos inhibidores de proteasa | | | | |
|--|--------|-------|-------|------------|
| Fecha de inicio de tratamiento con dos IP | | | | |
| Esquema de segunda línea con dos IP | Nombre | Marca | Dosis | Frecuencia |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

| V. Fallas terapéuticas registradas | | |
|---|-------------------|-------------------------------|
| Fecha de falla | Causa de la falla | Medida tomada para solucionar |
| | | |
| | | |
| | | |

| VI. Registro de conteo de células T-CD4/mm³ y carga viral Copias/mL | | |
|---|----------------------|-------------|
| Fecha | Conteo células T-CD4 | Carga viral |
| (inicial) | | |
| (3 meses) | | |
| (6 meses) | | |
| (12 meses) | | |
| (24 meses) | | |

| VII. Registro de examen de resistencia del virus | | |
|---|--------------------------|------------|
| Fecha | Medicamentos resistentes | Mutaciones |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

| VIII. Registro de medicamentos concomitantes | | | | |
|---|-------|------------|------------------------|-----------------------|
| Medicamento | Dosis | Frecuencia | Motivo de prescripción | Fecha de prescripción |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

| IX. Interacciones con terapia Antirretroviral | | | |
|--|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| Fecha | Antirretroviral | Medicamento concomitante | Efecto sobre el paciente |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

| X. Registro de reacciones adversas a medicamentos | | |
|--|---|------------------|
| Fecha | Medicamento que causa la reacción adversa | Reacción adversa |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

| XI. Infecciones oportunistas diagnosticadas después del inicio con esquema de dos IP | |
|---|-------------------------------------|
| Fecha | Infección oportunista diagnosticada |
| (iniciales) | |
| (3 meses) | |
| (6 meses) | |
| (12 meses) | |
| (24 meses) | |

| XII. Ingreso al hospital luego de iniciar terapia con dos IP | |
|---|-------------------------------|
| Fecha | Motivo de ingreso al hospital |
| | |
| | |
| | |
| | |

| XIII. Adherencia al tratamiento antirretroviral | | | |
|--|-------|------|-------------------------|
| Pregunta | Buena | Mala | No se tiene información |
| ¿Existe alguna referencia en el historial médico de la adherencia del paciente durante el nuevo tratamiento? | | | |
| Motivos de la falta de adherencia | | | |

| XIV. Abandono de tratamiento antirretroviral | |
|---|--------------------|
| Fecha | Motivo de abandono |
| | |
| | |

| XV. Evolución del paciente | |
|-----------------------------------|-----------|
| Fecha | Evolución |
| | |
| | |

(Arriaza, 2010)