

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Medicina Interna



**“DESARROLLO DE RESISTENCIA A FÁRMACOS DE
LOS ESQUEMAS ANTIRETROVIRALES APLICADOS EN
PACIENTES VIH-POSITIVOS EN CONDICIÓN ‘NAIVE’
TRATADOS EN EL HOSPITAL GOYENECHÉ 2013 - 2017”**

Trabajo Académico presentado por:
Castañeda Conde, Isaías Gonzalo

Para optar el Título de Segunda Especialidad en:
Medicina Interna

Asesor: **Dr. Kamimoto Rodríguez, Augusto
Matsuei.**

**Arequipa – Perú
2019**

INFORME DICTAMEN DE TRABAJO ACADÉMICO

RESIDENTADO MEDICO

VISTO, el Trabajo Académico: "DESARROLLO DE RESISTENCIA A FÁRMACOS DE LOS ESQUEMAS ANTIRETROVIRALES APLICADOS EN PACIENTES VIH-POSITIVOS EN CONDICIÓN "NAIVE" TRATADOS EN EL HOSPITAL GOYENECHÉ 2013 - 2017", presentado por el(la) Residente:

M.C. ISAIAS GONZALO CASTAÑEDA CONDE

Quien pretende optar el Título de Segunda Especialidad en **MEDICINA INTERNA**.

De acuerdo a Decreto No. 039-Fac.Med.Hum-2019, se da por:

OBSERVACIONES:

Arequipa, 2019 26 de Setiembre



Dra. LILY MONTESINOS VALENCIA

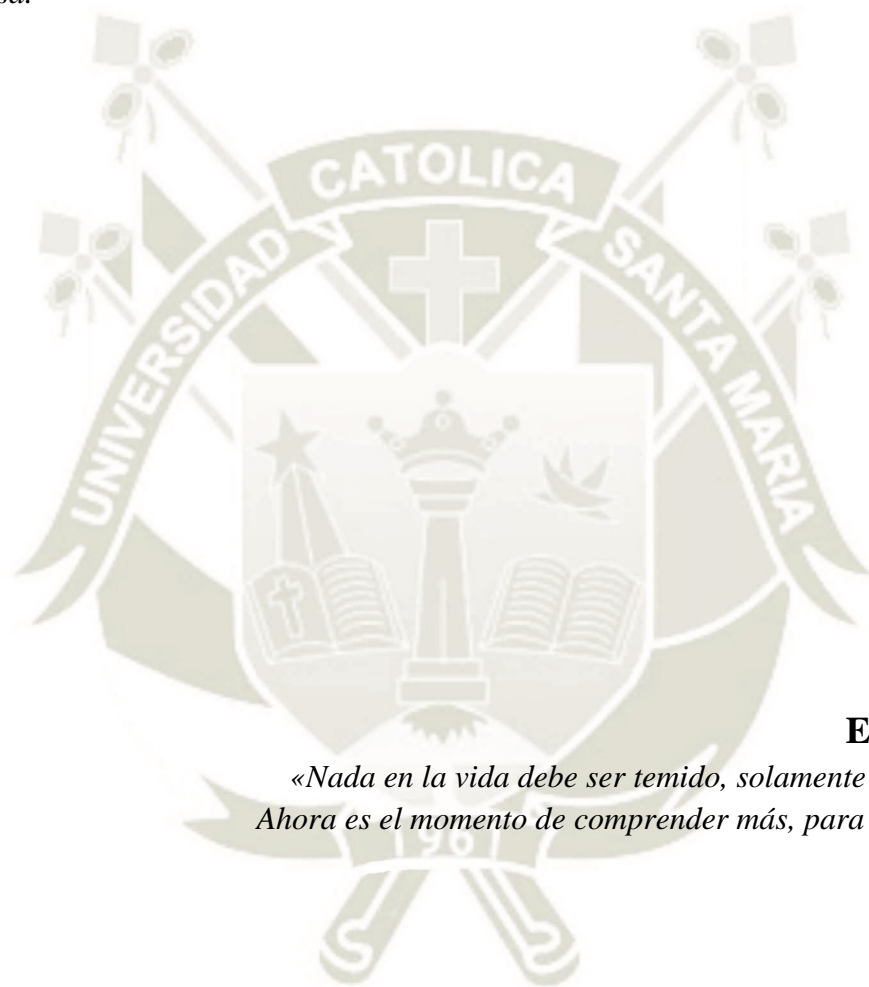
Dra. LILY MONTESINOS VALENCIA
Médico Internista - Neuróloga
C.M.P. 19296 - AREQUIPA

DEDICATORIA:

A mis padres y hermanos que son autores de todo lo alcanzado.

Noelia, quien es mi motivación, mi soporte y mayor crítica.

Mis compañeros residentes, asistentes y tutores que han sido esenciales en esta empresa.



EPÍGRAFE:

*«Nada en la vida debe ser temido, solamente comprendido.
Ahora es el momento de comprender más, para temer menos»*

Marie Curie.

RESUMEN

El estudio propuesto pretende determinar las condiciones extrínsecas e intrínsecas que generan fenómenos de resistencia a fármacos antivirales que son administrados a pacientes que no han tenido contacto previo con fármaco antiviral alguno (naive) que iniciaron tratamiento antiviral (TARGA) en el Consultorio de la Estrategia Sanitaria de Control de ITS-VIH (ESNITSS) del Hospital Goyeneche durante el periodo de 2013 al 2017.

Tenemos como objetivos describir los factores que generan resistencia, los fármacos más frecuentemente asociados a ella, su impacto en la historia de la enfermedad y las mutaciones más frecuentes relacionadas con resistencia en nuestra región geográfica.

Para alcanzar los objetivos se procederá a una revisión metódica de historias clínicas, reportes de genotipificación viral y fichas de seguimiento de casos. Luego mediante estadística descriptiva se determinará la existencia de factores significativos que puedan servir como antecedente y evidencia para un mejor enfoque y manejo clínico de los pacientes que al momento reciben tratamiento antiviral.

El valor de los resultados del estudio permitirá al clínico reconocer tempranamente la probabilidad de desarrollo de resistencia a fármacos antivirales, evitando el deterioro clínico del paciente infectado y un uso racional del tratamiento antiviral.

Palabras Clave: VIH, Resistencia Viral, Tratamiento Anti-retroviral, TARGA, SIDA.

ABSTRACT

The proposed study aims to determine the extrinsic and intrinsic conditions that generate resistance to antiviral drugs that are administered to patients who have not had previous contact with any antiviral drug (naive) that initiated antiviral treatment (HAART) in the HIV-STD Control Office (ESNITSS) at the Goyeneche Hospital during the period from 2013 to 2017.

We aim to describe the factors that generate resistance, the drugs most frequently associated with HIV resistance, its impact on the history of the disease and the most frequent HIV mutations related to resistance in our geographical region.

To achieve the objectives, we will proceed to a methodical review of medical records, reports of viral genotyping and case tracking records. Then, by means of descriptive statistics, the existence of significant factors that can serve as background and evidence for a better approach and clinical management of patients who are currently receiving antiviral treatment will be determined.

The value of the results of the study will allow the clinician to an early recognition of the probability of development of resistance to antiviral drugs, avoiding the clinical deterioration of the infected patient and a rational use of antiviral treatment.

Key Words: HIV, Viral Resistance, Anti-retroviral Treatment, HAART, AIDS.

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

I. PREÁMBULO.	1
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO.	4
1. Problema de Investigación.	4
1.1. Enunciado del problema.	4
1.2. Descripción del problema.	4
1.3. Justificación del problema.	6
2. Marco Conceptual.	11
2.1. Virus de la Inmunodeficiencia Humana.	11
2.2. Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana.	19
2.3. Resistencia al tratamiento por VIH.	36
3. Antecedentes investigativos.	40
4. Objetivos.	44
5. Hipótesis.	45
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.	46
1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.	46
2. Campo de verificación.	50
3. Estrategia de recolección de datos.	53
IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO.	58
V. BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	59
ANEXOS	66

I. PREÁMBULO.

Hace más de 30 años se reportaban los 5 primeros casos de una infección oportunista en hombres homosexuales, sin aparente “explicación” del fenómeno; hecho que se marca como el inicio de una de las enfermedades de mayor impacto mundial en las últimas décadas: La Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) Desde aquel momento, los intentos por controlar esta infección han involucrado variados esfuerzos mundiales; desde la búsqueda de una vacuna hasta la producción de medicamentos antivirales que mantengan la infección como una entidad crónica.

Es en este último esfuerzo donde se han conseguido importantes logros y avances; ya se tienen varios grupos de medicamentos antivirales con distintos mecanismos de acción y variados blancos farmacológicos dentro del propio virus que permiten un control más efectivo de la replicación viral. Sin embargo, a pesar de tan buenas alternativas también se ha observado la aparición de resistencia farmacológica, situación que es un riesgo para el control de la enfermedad y un peligro constante para la Salud Pública, dado que el virus mantiene un curso subclínico que favorece su contagiosidad hacia otros individuos y también enmascara la morbilidad asociada a las infecciones oportunistas que derivan en la muerte del paciente.

Aunque la mayoría de mecanismos de desarrollo de resistencia se han planteado en base a las condiciones propias del virus, se tiene que tener en cuenta las condiciones del paciente, como su adherencia, la provisión de fármacos, etc.; de igual manera los efectos adversos que los fármacos antivirales también pueden producir y que conllevan a su abandono. La combinación de estos elementos va a determinar la posibilidad del

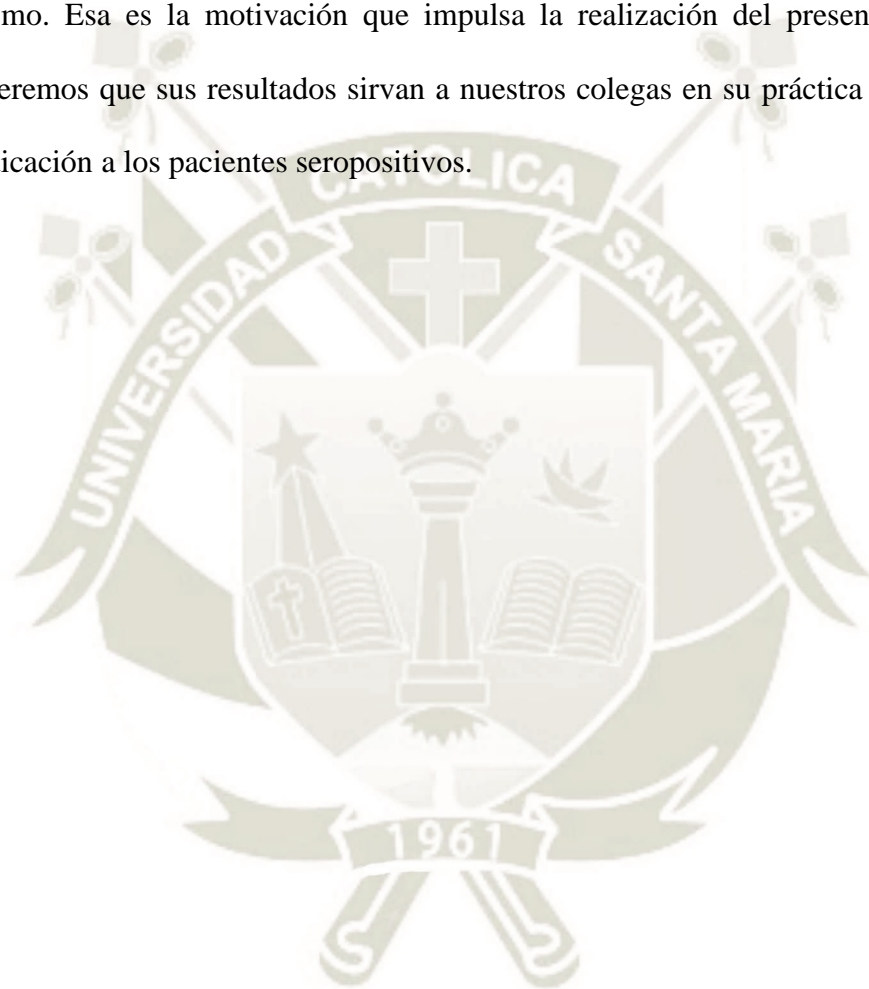
desarrollo de resistencia, que es justamente el motivo de estudio en el presente proyecto.

La importancia de evaluar la resistencia del VIH a los antiretrovirales yace en la posibilidad del control epidemiológico que supone tener una población infectada con el virus, pero controlada por la disponibilidad de fármacos eficaces en evitar pacientes con cargas virales potencialmente infectantes que pueden diseminar la infección. Con medicamentos y/o esquemas efectivos en el control del virus se pueden desarrollar nuevas estrategias de salud pública con el fin de estabilizar y disminuir las probabilidades de expansión de la epidemia.

El objetivo del presente proyecto es evaluar aquellos factores que pueden generar resistencia viral de acuerdo a los esquemas de tratamiento vigentes en nuestro país, y especificamos este último término de “vigentes” ya que nuestra población infectada con VIH y que recibe tratamiento antiviral recibe variados esquemas, diferentes combinaciones de fármacos que han sido establecidas preferentemente de acuerdo a la disponibilidad logística del medicamento antes que a criterios epidemiológicos o virológicos al momento de su instalación. De tal manera que contamos con varias subpoblaciones de pacientes que se encuentran en la posibilidad de desarrollar resistencia viral; cualquiera sea el factor desencadenante; en mayor proporción a otros países que mantienen criterios más estrictos para la instalación del tratamiento antiviral.

Esta información es relevante para el manejo de cualquier paciente infectado con VIH ya que de determinar la posibilidad de resistencia de acuerdo al esquema de inicio es un antecedente clínico importante para el seguimiento del paciente y en algún grado para el pronóstico en cuanto la progresión de la enfermedad en el mismo.

Consideramos que teniendo en cuenta que el número de pacientes infectados con VIH en nuestro medio se irá incrementando con el pasar del tiempo, va a ser necesario comprender los mecanismos y las condiciones que nos eviten la generación de resistencia al tratamiento, como un medio de asegurar en nuestros pacientes un mayor tiempo de sobrevida con menos inconvenientes causados por el tratamiento en sí mismo. Esa es la motivación que impulsa la realización del presente proyecto y esperamos que sus resultados sirvan a nuestros colegas en su práctica diaria y en su dedicación a los pacientes seropositivos.



II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO.

1. Problema de Investigación.

1.1. Enunciado del problema.

“DESARROLLO DE RESISTENCIA A FÁRMACOS DE LOS ESQUEMAS ANTIRETROVIRALES APLICADOS A PACIENTES VIH-POSITIVOS EN CONDICIÓN NAIVE TRATADOS EN EL HOSPITAL GOYENECHÉ. 2013 - 2017”.

1.2. Descripción del problema.

a. Área de conocimiento.

Campo : Ciencias de la Salud.

Área : Área de Medicina Interna.

Línea : Infectología

b. Análisis u Operacionalización de variables.

Variable única: Resistencia a Antiretrovirales.

Cuadro de Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Sub Variables	Indicadores	Categorías
Resistencia a Antiretrovirales	Proceso farmacodinámico que determina la ineficacia de drogas antiretrovirales en lograr la supresión de la replicación viral en pacientes NAIVE (No recibió medicación antiviral alguna previamente).	Características epidemiológicas del infectado.	<ul style="list-style-type: none"> • Edad. • Sexo • Población • Afiliado SIS. • Grado Instruc. • Pareja(s) Sex. • Dx Infec VIH. • Procedencia. • CD4 basal. • CV basal. • ITS presente. • Comorbilidades. 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad en años. - Masc./Feme. - PG/HSH/Bisexual/Trans/Travesti/Lesbiana/Otro - Si/No - 1ra/2ra/Tec/Sup. - Número. - Fecha - Lugar de procedencia - Células CD4/mm³ - Copia ARNviral/mm³ - Si/No. - Si/No.
		Condiciones del TARGA.	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio TARGA. • Esquema TARGA. • RAM. • CV indetectable 	<ul style="list-style-type: none"> - Fecha - Fármacos ART - Presente o no - Tiempo en meses.
		Desarrollo de resistencia al TARGA.	<ul style="list-style-type: none"> • CV >100 copias. • Mes de TARGA. • Signos/síntomas. • Adherencia • RS no protegidas • RS con PVVS • Fármaco(s) afectados. • Mutaciones 	<ul style="list-style-type: none"> - Fecha. - Mes. - Nominal - Días/mes - Veces/mes - Veces/mes - Fármacos de ART a los que se desarrolló resistencia - Mutaciones halladas

c. Interrogantes de investigación.

Se trata de dar cuenta principalmente de:

- 1) ¿Cuáles son los factores intrínsecos y extrínsecos que determinan el desarrollo de resistencia a fármacos antivirales por el paciente no tratado previamente (naive) que recibió tratamiento antiviral (TARGA) en el Consultorio de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de ITS-VIH-SIDA-Hepatitis B del Hospital Goyeneche durante los años 2013 a 2017?

- 2) ¿Cuáles son los fármacos antivirales, a los que se desarrolló resistencia con mayor frecuencia mientras se recibía el tratamiento antiviral por pacientes naive infectados con VIH en el Consultorio ESNITSS del Hospital Goyeneche durante los años 2013 a 2017?
- 3) ¿Cuál es el impacto del desarrollo de resistencia a fármacos antivirales, por parte del VIH, en la historia de la enfermedad de pacientes naive infectados con VIH, que son tratados en el Hospital Goyeneche durante los años 2013 a 2017?
- 4) ¿Cuáles son las mutaciones más frecuentes, que generan resistencia a fármacos antivirales, encontradas en los estudios de genotipificación viral de pacientes que reciben TARGA que hayan desarrollado resistencia antiviral durante su permanencia y seguimiento como parte de su manejo por el Consultorio de la Estrategia Sanitaria ESNITSS en el Hospital Goyeneche durante los años 2013 a 2017?

d. Tipo y nivel de investigación.

Tipo: El tipo del problema a investigar es Documental.

Nivel: Es Descriptivo y Relacional.

1.3. Justificación del problema.

El problema objeto de investigación tiene *relevancia científica*, en virtud a que constituye un tema cuyo conocimiento científico no ha sido desarrollado en

nuestro medio. Son escasas las referencias encontradas que se correspondan con nuestra realidad, en una ciudad como Arequipa que hasta el momento lleva el quinto puesto en el reporte de casos identificados de infección (Epidemiológico, 2017) se hace importante conocer los factores y/o condiciones que favorecen el desarrollo de resistencia por parte del virus, ya que este conocimiento permitiría una mejor comprensión de las particularidades a tener en cuenta en el manejo de los casos encontrados. Por otro lado, el establecer las características de desarrollo de resistencia antiviral puede sentar las bases para que la aplicación de nuevos esquemas de tratamiento considere las particularidades que presenta el virus en nuestra población, así como las condiciones en que ésta misma población pueda o no ser adherente a los esquemas propuestos. La utilización de fármacos antivirales con una menor capacidad de generar resistencia confiere mayor efectividad al tratamiento, mejor control de la carga viral y por lo tanto mayor sobrevida de la población infectada. Todo ello como resultado de conocer las características de desarrollo de resistencia basada en la observación de nuestra población ya tratada.

Desde la *perspectiva práctica*, nuestro estudio puede contribuir a un manejo más fundamentado de los casos de pacientes VIH con tratamiento antiviral. Dado que el desarrollo de la resistencia viral es uno de los principales inconvenientes en cuanto al manejo de estos casos. El tratamiento antiviral es un elemento importante para lograr la sobrevida del paciente, manteniendo la carga viral en una condición de ‘indetectable’; es decir; la concentración de partículas virales en sangre es mínima, lo que determina disminución de la progresión de la enfermedad por un lado y por otro la disminución de la capacidad infectante del paciente si mantuviera contacto sexual con alguien que no se halle infectado (transmisibilidad); tal como

es uno de los objetivos señalados en la Norma Técnica vigente (Perú, 2012) Bajo esta premisa la importancia de mantener un esquema de tratamiento efectivo es, en la práctica, cumplir con asegurar la sobrevivencia de un paciente infectado. Conociendo el perfil de resistencia podemos escoger de mejor manera el esquema de tratamiento a aplicar. De allí que nuestro estudio se plantea determinar estas condicionantes y basado en los perfiles de resistencia observados en nuestra población seleccionar el esquema de tratamiento con menor riesgo de desarrollo de resistencia; el beneficio resultante favorece al paciente en asegurar un tratamiento más efectivo y permanente y a la comunidad en disminuir la posibilidad de propagación de la enfermedad.

Desde la *perspectiva académica*; el desarrollo del presente estudio se encuentra dentro del área de la Medicina Interna, específicamente Infectología, que son precisamente las áreas de interés del autor y en las cuales ejercerá su práctica médica. Dada nuestra futura especialidad y conociendo la realidad sanitaria que viven nuestros hospitales, donde la oferta de especialistas en Infectología no va en proporción con la población afectada con el virus de la inmunodeficiencia humana; esta situación condiciona que el médico internista asuma el rol del tratamiento de los pacientes infectados. Por ello, la Infección por VIH se convierte en una de las enfermedades que es de observación y tratamiento por parte de la Medicina Interna, además que dicha infección linda con un sinnúmero de comorbilidades que tienen que ser atendidas de manera integral. Es importante que el futuro médico internista se encuentre familiarizado no sólo con la infección en sí, sino también en la manera como deben ser manejadas sus comorbilidades, y desde aquí el comprender y entender los mecanismos que generan resistencia a los antivirales como una de las

áreas que deben ser estudiadas por el mencionado especialista. Es propósito del autor contribuir a que los futuros internistas se involucren en un manejo del paciente VIH dada nuestra constante situación de escasez de recursos médicos para una población en constante crecimiento. Nos proponemos contribuir de esta manera al conocimiento del futuro médico internista en su desarrollo académico.

La importancia de la *proyección social* del estudio se encuentra en el impacto que pueda tener sobre el manejo de la población afectada por el VIH, ya que al determinar los mecanismos de desarrollo de resistencia, así como los fármacos que más frecuentemente son susceptibles de convertirse en ineficaces para el control de la infección permitiría al clínico determinar las estrategias necesarias para controlar ambos eventos, en busca de tratamiento más efectivo y con menos posibilidad de desarrollo de resistencia. Este hecho cobra importancia si tenemos en cuenta que la infección por VIH era hasta hace algunos años atrás (casi más de una década) una entidad de desenlace mortal y de rápida progresión, condiciones que hicieron que todo el mundo considerara a la entidad como un peligro para la Salud Pública. Gracias al desarrollo de los fármacos antivirales la infección por VIH es actualmente vista como un padecimiento crónico cuyo control y manejo depende exactamente del adecuado uso de los antivirales. La importancia de establecer los mecanismos de resistencia puede incidir asimismo en mejorar los sistemas de administración de medicamentos, en la consejería de soporte que se le presta al paciente infectado, así como la consejería para los familiares o amigos del paciente a fin de que fortalezcan las intervenciones sanitarias que se aplican en ellos. Como se puede ver el estudio va a contribuir a un mejor manejo del paciente infectado, de su entorno y de la salud pública en general.

El estudio es *factible*, dado que el autor ha sido miembro del equipo multidisciplinario que atiende a los pacientes infectados por VIH que son tratados en el consultorio de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual, VIH-SIDA y Hepatitis B (ESNITSS) del Hospital III Goyeneche durante los años 2011 hasta el 2016; donde desarrollamos actividades asistenciales con pacientes infectados con VIH. Esa experiencia asistencial nos compromete con nuestros pacientes y fortalece nuestra necesidad de estudiar las condiciones que son particulares en nuestra población infectada. Por otro lado, ese tiempo de práctica profesional nos ha permitido establecer las conexiones institucionales necesarias que nos faciliten la realización y ejecución del presente proyecto, teniendo en cuenta que se conoce de nuestra labor y del objetivo de la Estrategia Sanitaria en la que laborábamos; damos por descontado que recibiremos el apoyo de nuestros antiguos compañeros, nuestros colegas y pacientes en conseguir el éxito del presente estudio.

2. Marco Conceptual.

2.1. Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

2.1.1. Generalidades.

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) fue descubierto en 1983 por el grupo de investigación francesa liderado por Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier en el Instituto Pasteur de París y nuevamente presentado en 1984 por el Dr. Robert P. Gallo en su laboratorio del Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda, la razón de su hallazgo fue la búsqueda de un virus responsable por algunos tipos de linfoma. Estos virus comparten la condición de convertir su material genético en aquel mostrado por el huésped y desde allí permitir su ensamblaje en el genoma humano, para posteriormente replicarse.^{1,2}

2.1.2. Descripción del Virus.

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana es un retrovirus perteneciente a la familia *lentiviridae* y se conocen dos tipos el VIH-1 y VIH-2, ambos producen un grado de inmunodeficiencia al tener como principal célula blanco al linfocito T helper CD4+, el cual es responsable de muchos de los procesos inmunológicos tanto humorales como celulares. El virus contiene a su vez los siguientes elementos: **Membrana lipídica**, que envuelve al virus, y que cumple la función de contener los elementos glicoproteicos que permitirán su adherencia a la célula blanco, además de ser los principales epítopes antigénicos que permiten la obtención de anticuerpos necesarios para la identificación del virus en el torrente sanguíneo, **Nucleocápside icosaédrica**, que es una capa intermedia cuya función consiste en contener

a la cápside viral. Finalmente tenemos la *cápside nuclear*; la cual contiene dos copias de ARN, genoma que será luego transcrito, además contiene también elementos proteicos (enzimas) que servirán para el proceso de replicación viral, entre las cuales se encuentra la transcriptasa inversa, la integrasa, y proteasa.² La estructura básica puede observarse en la figura N°1.

El genoma viral que consta de dos cadenas de ARN que a su vez codifican un total de tres proteínas estructurales, dos proteínas de envoltura, tres enzimas y seis proteínas accesorias.³ La composición de los diferentes elementos de un virión son mostrados en la figura N°1, allí se puede observar los diferentes aspectos constitucionales de un virus maduro y viable. Es importante tener en cuenta que cada uno de estos elementos tiene una función y se convierte en uno de los puntos de ataque de fármacos antivirales, de allí su importancia para determinar la probabilidad de desarrollo de resistencia de acuerdo a los cambios conformacionales que pueden sufrir.

Ilustración en la siguiente página.

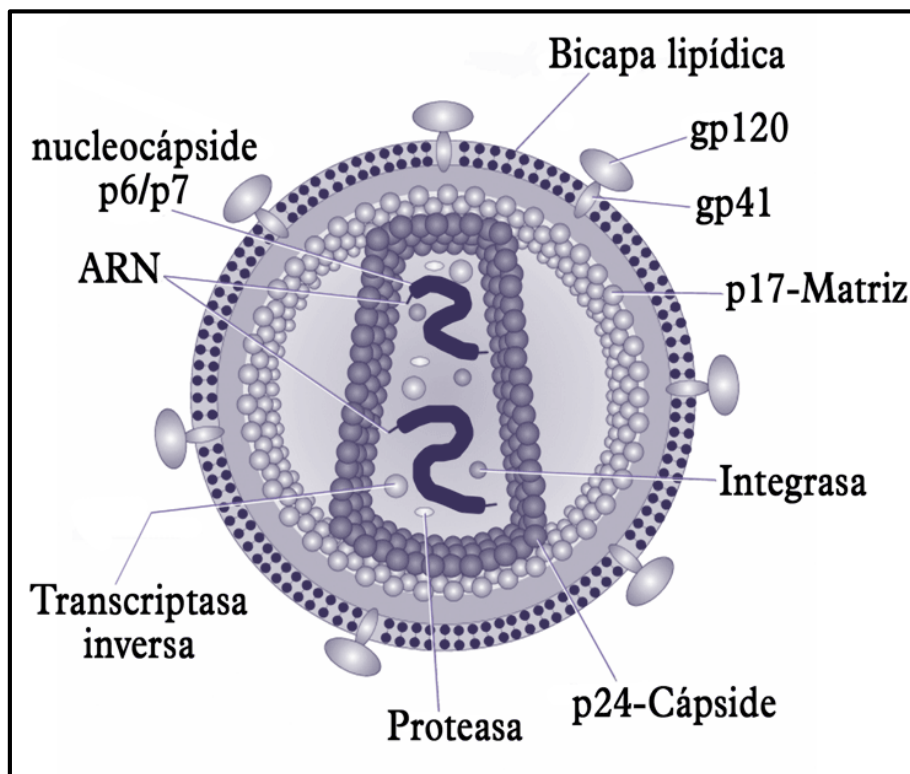


Fig. 1. Estructura esquemática del VIH.

2.1.3. Distribución del Genoma Viral:

Como ya se ha indicado previamente el genoma viral codifica las proteínas estructurales y funcionales del virus; podemos notar los siguientes genes: ***gag***, el cual es un gen que codifica las proteínas estructurales p55, la proteína de matriz p17, también la proteína de la cápside p24, la nucleoproteína p7 y la transcriptasa inversa p66.² Luego tenemos al gen ***pol*** que va a codificar algunas proteínas con un inmenso valor en el proceso de infectividad del virus como son, la transcriptasas inversa, la proteasa y la integrasa. Adicionalmente tenemos los genes ***tat***; ***rev***, ***nef***, ***vip***, ***vpu*** y ***vpr*** que codifican varias proteínas que son importantes para la infectividad del virus, así como son importantes en su ciclo de vida.

2.1.4. Ciclo de Vida:

El virus para su replicación requiere de algunos pasos esenciales, estos se describen de la siguiente manera:

Enlace y fusión: El ciclo de vida del VIH se inicia con el proceso de adhesión del virus a la membrana citoplasmática del linfocito CD4, este proceso se da por la unión del gp120 y la participación de correceptores de membrana, estos son el CCR5 y el CXCR4. De allí que las fallas genéticas de estos co-receptores condicionan dificultades en el desarrollo de la enfermedad, “curación” como el caso del paciente Berlín o enlentecimiento de la enfermedad.^{6, 7}

Luego de la adhesión de los correceptores, es el paso inicial de la fusión de la doble membrana lipídica viral con la membrana celular de similar característica, permitiendo así que la nucleocápside pueda ingresar al citoplasma y de esta manera iniciar con los siguientes procesos del ciclo de vida del virus. Al ingresar los otros elementos virales se libera la nucleocápside y a su vez expone el material genético viral que será transformado para su integración.

Transcripción inversa: Cuando se libera el material genético del virus dentro del citoplasma el paso siguiente es la transcripción inversa de este material genético; es decir, el material genético viral que se compone de una cadena simple de ARN mediante una doble pasada a través de la transcriptasa inversa se convertirá en un inicio en un híbrido mixto ARN-

ADN, para en una segunda pasada eliminar la porción ARN completando además la cadena simple de ADN, como resultado tendremos una copia del material genético viral en ADN que pasará al tercer momento de la replicación viral. El proceso podemos observarlo en la Figura 3.

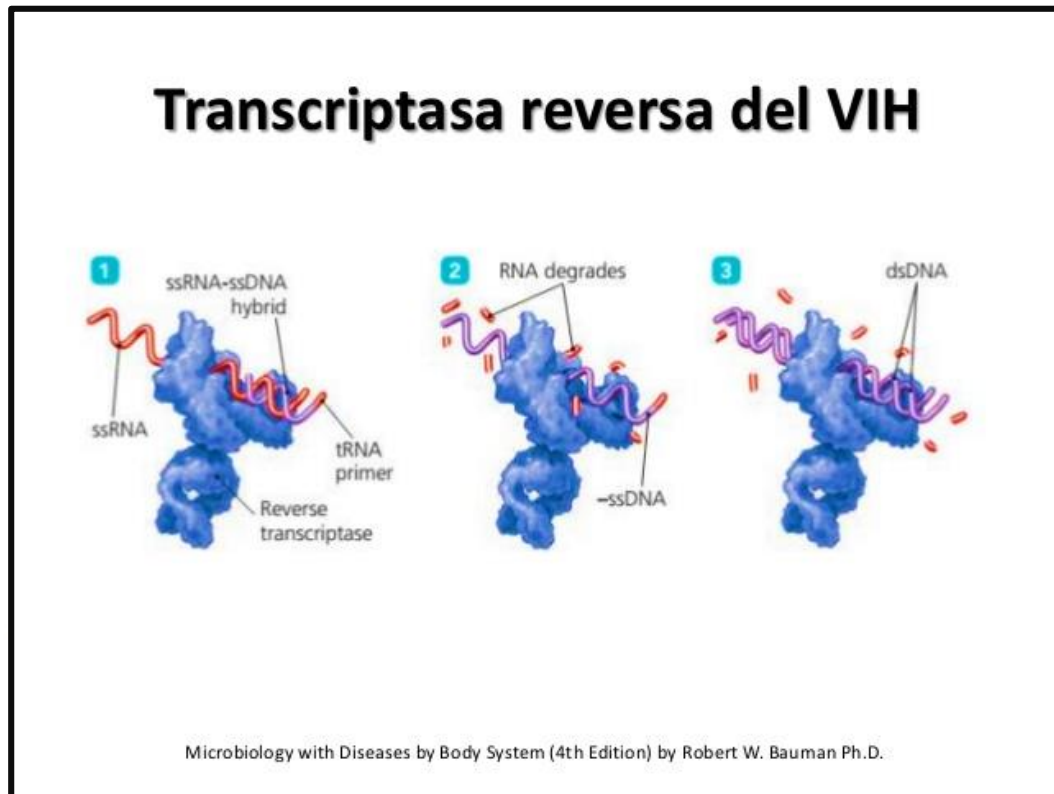


Figura 3. Proceso de transcripción del genoma viral.

Integración del genoma viral: Un vez que el genoma viral ha sido convertido en una cadena de ADN doble se encuentra lista para ser integrada dentro del genoma de la célula huésped, para ello se hace necesaria la utilización de la enzima integrasa, esta enzima une los dos extremos de la doble cadena de ADN viral y conjuntamente con otros cofactores (Proteína Vpr) forma un complejo (PIC) que traslada por el citoplasma el ADN viral hasta el núcleo, donde allí se producirá la inserción dentro del ADN del huésped.⁸

Transcripción del genoma viral: Luego del proceso de integración del genoma viral, la célula huésped recibirá la señal de activación de su material genético para ser transcrito, para ello se hace uso de una proteína Tat, la cual conformará otro complejo que se relaciona con una polimerasa de ARN, mediante esta unión la polimerasa obtendrá hasta 40 cadenas de RNA empalmadas con ayuda de la polimerasas y otros elementos estructurales virales; de tal modo que se tiene la totalidad de los genes listos para la transcripción de proteínas virales.

Ensamblaje de las proteínas sintetizadas: Las proteínas que son producto de la transcripción del material genético viral se encontrarán formando un polisoma, un complejo de aminoácidos que debe ser separados por proteasas para su integración dentro de un nuevo virión. Cada elemento va a agruparse de acuerdo a la disposición de algunos complejos proteicos que ejercen temporalmente funciones de activadores o desactivadores del proceso de acoplamiento, tal como sucede con la proteína Env, que es el elemento activador asociado a un complejo glicoproteico trimérico que permitirá la posterior gemación de un virión.⁹

Gemación: Posteriormente a la transcripción del genoma viral, expresada ya en proteínas, el siguiente paso es la gemación de viriones que posteriormente madurarán a fin de hacerse infectantes. El proceso de gemación puede durar alrededor de 25 minutos de acuerdo a algunos autores y se conoce que elementos proteicos provenientes del gen Gag viral se convierten en importantes activadores del proceso.¹⁰ Incluso se

explica que partículas Gag del citosol migran hacia la membrana celular previamente al proceso de gemación al cual están ligadas, esto puede tomar entre 8 a 9 minutos.^{10, 11}

2.2. Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

2.2.1. Introducción.

La infección por VIH supone un evento con varias etapas, generando un proceso inmunológico que condiciona la aparición de infecciones de carácter oportunista que pondrán en riesgo la vida del paciente. De no recibir tratamiento el destino del paciente será la muerte, de hacerlo se logra o se busca mejorar la condición del sistema inmunológico y con ello la sobrevivencia del paciente a la infección.

Es importante para ello la administración del tratamiento antiviral de gran actividad (TARGA), el cual veremos más adelante en detalle. En el presente apartado desarrollaremos las condiciones que hacen posible la infección por VIH y la historia natural de la infección, así como las particularidades del diagnóstico, manejo y seguimiento de los casos encontrados.

2.2.2. Epidemiología del VIH en Perú.

En nuestro país la historia de la infección por VIH se remonta al primer caso encontrado en el año 1983. Desde aquel momento han sido variados los casos que se han registrado en nuestro país. La información epidemiológica nos indica que en Perú tenemos una epidemia concentrada

de VIH; es decir la prevalencia en la población de gestantes se halla por debajo del 1% y en la población de mayor riesgo (conocidos como GEPETS, grupos de elevada prevalencia para ETS) por encima del 5%. Para el año 2015, la prevalencia de infección por VIH en la población general alcanzaba hasta 0,45%, la prevalencia en la población gestante llegaba al 0,23%; mientras que la prevalencia en la población de mayor riesgo (homosexuales) alcanzaba un 12,4%. La manera en la cual la infección se propaga en nuestro país es casi enteramente por transmisión sexual (97%). Es importante indicar que existe una ‘población puente’; personas que mantienen relaciones con población infectada (con elevada prevalencia) que a su vez transmiten la enfermedad al tener contacto sexual con población general (parejas estables). Esta población puente es la que lamentablemente es poco identificada, de difícil acceso sanitario y monitoreo dadas sus conductas promiscuas.¹²

Las ciudades que presentan mayor número de infectados son Lima y Callao, seguidas por Loreto, Ica y Arequipa. Para diciembre del 2016 se contaban 4510 casos de infección por VIH y casos de SIDA en 861. La proporción de varones infectados por mujeres infectadas ha disminuido a 4, hecho que indica que más mujeres vienen siendo infectadas. El grupo etario joven es el más afectado (6329 casos); situación que se presenta por el hecho de que es esta población la que intercambia mayor número de parejas sexuales, además de la frecuente actividad sexual.¹³

2.2.3. Transmisión Viral:

La infección por VIH supone el ingreso del virus de una persona infectada a otra sin infección, el desarrollo de la enfermedad va a depender de factores propios del virus, de la persona infectada y del medio ambiente donde se desarrolle.

Como ya hemos señalado en párrafos anteriores, en nuestro país la forma de transmisión más común es la vía sexual (97%), sin embargo, la capacidad o no de infectarse al mantener relaciones sexuales va a depender de algunos factores de riesgo, que son los siguientes:

Carga Viral: La carga viral es un elemento fundamental e importante como factor de riesgo. Así una carga viral elevada (por encima de un millón de copias por mm^3) como la que se observa durante la infección aguda por VIH hace casi segura la posibilidad de infección de practicarse relaciones sexuales.¹⁴ De allí que justamente uno de los objetivos del tratamiento para VIH sea la reducción de la carga viral a condición de indetectable. Conseguido este número bajo la posibilidad de diseminación del virus se reduce notablemente, y es considerado por esta razón como indicador de éxito de tratamiento.¹⁵

Conducta sexual: Es importante establecer el tipo de prácticas sexuales que la persona infectada vaya a practicar. Así el riesgo de contagio para el sexo anal es mayor que para el sexo vaginal. Esto debido a que algunas

estructuras como el tejido linfoide asociado a intestino, que posee numerosos nidos de linfocitos, son sitios donde es más probable el encuentro del VIH con la célula blanco que infecta, facilitando la replicación viral y de esta manera la probabilidad de la infección; este tejido se halla predominantemente en recto, no así en vagina. ¹⁶

Infecciones de Transmisión Sexual: Las ITS al producir estados inflamatorios y constituirse en entidades que lesionan los epitelios genitales facilitan la migración de macrófagos y linfocitos a aquellos tejidos afectados. De esta forma permiten que el VIH encuentre sus células blanco con mayor facilidad. Se ha estudiado la relación que existe entre la presencia de ITS y la infección por VIH. Además del mecanismo ya mencionado hay que indicar que una persona que se halla infectada con ITS tiene un riesgo adicional por su conducta sexual no segura; si ha adquirido ITS es muy probable que pueda adquirir VIH también. Más aún, es importante destacar que muchas de la ITS no causan sintomatología florida, de allí que su diagnóstico sea dificultoso, siendo el VIH una entidad con un curso subclínico, es muy probable que como otras ITS esta se mantenga ‘oculta’ siendo una forma de diseminación de la infección. ¹⁷

Ausencia de circuncisión: Se ha evaluado la importancia de la circuncisión como una medida de prevención para evitar la infección por VIH, encontrándose su efectividad en varios estudios. ^{18, 19} La protección se explicaría en que el prepucio confiere un espacio para la acumulación de secreciones, mientras el pene se halla flácido, y además mantiene el

glande protegido. Al momento de practicarse la circuncisión el glande se halla expuesto, generando con el pasar del tiempo un epitelio poli-estratificado no queratinizado que ofrece mayor resistencia a microdesgarros, y además evita que se forme esa bolsa que mantiene secreciones, siendo más sencilla la limpieza del esmegma, evitando un contacto más duradero con secreciones infectantes.

Componente genético: Se ha observado que algunas personas al ser expuestas al VIH desarrollan la enfermedad lentamente o en su defecto no llegan a hacerlo, lo cual ha hecho suponer la existencia de un mecanismo de inmunidad natural al virus. Esto podría deberse a la existencia de alelos del sistema HLA que serían responsables de la facilidad o no de la transmisión entre parejas discordantes.²⁰

2.2.4. Etapas de la Infección por VIH.

Luego del ingreso del virus a su célula blanco (Linfocito T CD4+, macrófago, etc.) se producirá el proceso de replicación viral que ya explicamos en párrafos previos, de esta manera se inicia una cadena de eventos que caracterizan a la infección por VIH:

Infección Retroviral Aguda: Una vez que el virus ingresa se replica en una manera casi exponencial, incrementando la carga viral en el paciente. La presentación clínica que mostrará el paciente se caracteriza por: dolor de garganta, astenia, adinamia, importante linfadenopatía, fiebre, rash cutáneo, mialgia y cefalea; sin embargo, se debe tener en cuenta que un

considerable porcentaje de pacientes serán asintomáticos. La carga viral asciende a cifras altas ($>100\ 000$ copias/mm³), esta replicación va a producir una caída considerable de los linfocitos T CD4+, la cual posteriormente será detenida por la intervención de los linfocitos T CD8+, con lo cual disminuye tanto la carga viral, como inversamente proporcional se da una recuperación de las cifras de CD4+. Así pasamos a la siguiente etapa de la enfermedad, en ausencia de tratamiento. ²¹

Infección Crónica sin SIDA: Pasadas algunas semanas, en promedio seis, el paciente sufrirá el ingreso a una etapa crónica con una duración variable, que se caracteriza por la casi inexistencia de síntomas, un curso subclínico en el cual se produce replicación viral, pero en una velocidad mucho menor que en el proceso agudo. Paulatinamente va disminuyendo el conteo de células CD4+ a medida que se va incrementando la carga viral. El paciente permanece asintomático hasta por un periodo de 8 a 10 años; sin embargo, este periodo de tiempo es variable, ya que la persistencia en continuar con conductas riesgosas, el mantener relaciones sexuales con personas infectadas, además de un modo de vida desenfrenado pueden acortar el tiempo de esta etapa. En relación al cuadro clínico el paciente puede o no presentar linfadenopatía persistente. ²²

Infección Crónica Sintomática: Al momento de que la carga viral se incrementa se producirá una disminución del conteo de células CD4+, a medida que esta cifra va disminuyendo se objetivarán de manera episódica y cada vez más constante un cierto número de síntomas asociados a la

actividad de gérmenes oportunistas, los que van a aprovechar la inmunosupresión progresiva que ocurre en el paciente a fin de incrementar su población y colonizar espacios que estaban controlados por la inmunidad, de esta manera el paciente va a presentar síndromes específicos, de acuerdo al germen oportunista. Así, se puede presentar en orden de frecuencia, micosis debida a *Candida*; herpes oral y/o genital, herpes zoster, leucoplasia oral, neuropatía periférica (notar que la neurona también posee receptores CD4+), púrpura trombocitopénica idiopática, las mujeres pueden presentar candidiasis vaginal y cervicitis a diferentes gérmenes, incluso hay la posibilidad del desarrollo de neoplasias intracervicales.²³

Es importante indicar que éstas no son las únicas entidades que pueden presentarse en el paciente infectado con VIH. Cualquier proceso patológico propio de un inmunocompetente puede presentarse en el paciente VIH, incluso con mayor severidad, con la probabilidad de presentaciones atípicas. Entidades virales que estuvieron en latencia pueden debutar en el paciente. También pueden presentarse con mayor virulencia los cuadros de organismos resistentes a antibióticos, como el MRSA.²⁴

Estadio SIDA: Cuando la cifra del conteo de linfocitos CD4+ alcanza valores por debajo de 200 cels/mm³ entonces ya hablamos de SIDA. En esta etapa, etapa terminal de la enfermedad, el paciente va a presentar un sinnúmero de infecciones oportunistas que ponen en riesgo de vida al

paciente y que ineludiblemente va a requerir atención médica especializada. Casi todos los órganos de la economía pueden ser afectados, con cuadros severos y/o atípicos. Es importante indicar que las infecciones oportunistas pueden presentarse simultáneamente, pueden afectar varios órganos y/o sistemas, pueden enmascarse si se pretende realizar diagnósticos serológicos (debido a la inmunosupresión, la respuesta humoral puede verse afectada), los mecanismos de inmunidad pueden estar alterados. No es raro que también se presenten casos de neoplasias asociados a infecciones como el caso del carcinoma de cuello uterino por papiloma virus humano o linfomas asociados a infección por Herpes Virus

INMUNODEFICIENCIA ASOCIADA AL VIH	VALORES DE CD4 RELACIONADOS CON LA EDAD			
	≤11 meses (%CD4+)	12-35 meses (%CD4+)	36-59 meses (%CD4+)	≥5 años (valor absoluto por mm ³ o %CD4+)
Ninguna o no significativa	>35	>30	>25	>500
Leve	30-35	25-30	20-25	350-499
Avanzada	25-29	20-24	15-19	200-349
Grave	<25	<20	<15	<200/mm ³ o <15%

8. A continuación mostraremos un listado, clasificación establecida por la OMS en 2007 para un mejor manejo del caso de paciente VIH+

La siguiente es una clasificación que ha sido aceptada en nuestra Norma Técnica vigente dada su sencillez de manejo y la amplitud de síntomas y signos que contiene.²⁶

Tabla 3. Estadificación clínica de la OMS de la infección por el VIH/sida en adultos y adolescentes con infección por el VIH confirmada

ESTADIO CLÍNICO 1
Asintomático Linfadenopatía persistente generalizada
ESTADIO CLÍNICO 2
Pérdida moderada de peso idiopática ⁱ (menos del 10% del peso corporal presumido o medido) ⁱⁱ Infecciones recurrentes de las vías respiratorias (sinusitis, amigdalitis, faringitis, otitis media) Herpes zoster Queilitis angular Úlceras orales recurrentes Erupciones papulares pruriginosas Dermatitis seborreica Onicomycosis

Los estadios clínicos 1 y 2 se presentan en situaciones en que aún el conteo de células CD4+ así como la carga viral aún no comprometen de manera considerable al sistema inmunológico del paciente.

ESTADIO CLÍNICO 3
Pérdida grave de peso idiopática (más del 10% del peso corporal presumido o medido) Diarrea crónica idiopática durante más de un mes Fiebre persistente idiopática (mayor de 37,5° C, intermitente o constante, durante más de un mes) Candidiasis oral persistente Leucoplasia oral vellosa Tuberculosis pulmonar Infecciones bacterianas graves (como neumonía, empiema, piomiositis, osteomielitis, artritis, meningitis, bacteriemia) Estomatitis, gingivitis o periodontitis ulcerativa necrotizante aguda Anemia (< 8 g/dl), neutropenia (< 0.5 x 10 ⁹ /l) y/o trombocitopenia crónica (< 50 x 10 ⁹ /l) idiopática

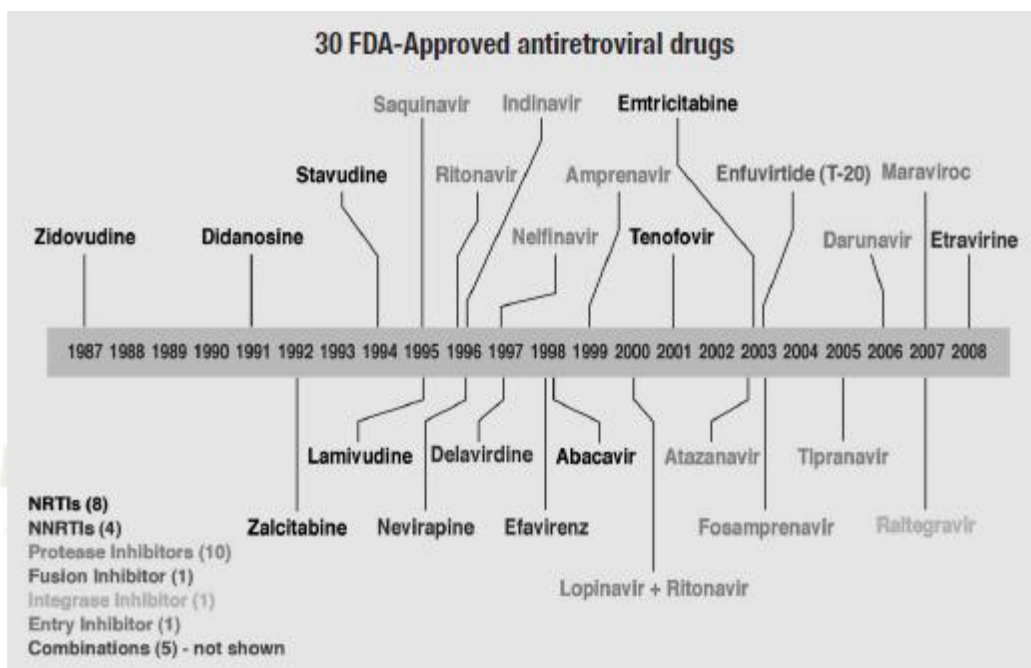
Finalmente tenemos el estadio 4 que corresponde a la condición SIDA:

ESTADIO CLÍNICO 4 ⁱ
Síndrome de consunción por VIH
Neumonía por <i>Pneumocystis</i>
Neumonía bacteriana grave recurrente
Infección crónica por herpes simplex (orolabial, genital o anorrectal de más de un mes de duración, o visceral de cualquier duración)
Candidiasis esofágica (o candidiasis de la tráquea, los bronquios o los pulmones)
Tuberculosis extrapulmonar
Sarcoma de Kaposi
Infección por citomegalovirus (retinitis o infección de otros órganos)
Toxoplasmosis del sistema nervioso central
Encefalopatía por VIH
Criptococosis extrapulmonar (incluyendo meningitis)
Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Criptosporidiasis crónica
Isosporiasis crónica
Micosis sistémica (histoplasmosis extrapulmonar, coccidioidomicosis)
Septicemia recurrente (incluyendo por <i>Salmonella</i> no tifoidea)
Linfoma (cerebral o de células B, no-Hodgkin)
Carcinoma cervical invasivo
Leishmaniasis atípica diseminada
Nefropatía sintomática asociada al VIH o miocardiopatía asociada al VIH

2.2.5. Tratamiento de la Infección por VIH.

Durante mucho tiempo la infección por VIH fue considerada una patología incurable, gracias a los esfuerzos realizados de manera mundial se logró comprender los mecanismos patológicos que explican porque el VIH afecta la inmunidad del individuo infectado y conducen a la inmunosupresión. Todo ello ha permitido el desarrollo de fármacos antivirales que son utilizados hasta la fecha.²⁷

En el siguiente cuadro podemos observar la utilización de los diferentes fármacos antivirales desde la década de los ochentas.



Tomado de: Palmisano, L. y Vella, S. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges.

Como se aprecia en la figura adjunta son casi 20 fármacos desarrollados (28 al 2014), algunos de ellos con aprobaciones muy rápidas otorgadas por la FDA. Se ha logrado en estos años, administrar una terapia combinada y no un único fármaco.^{27,28}

Por otro lado, a pesar de los beneficios del tratamiento, aún existen problemas en relación a comorbilidades que se presentan con la administración de antivirales. Sin embargo, a medida que la administración de antiretrovirales se ha convertido en el estándar del tratamiento de la infección por VIH se ha conseguido algunos objetivos esenciales²⁸:

- Alcanzar y mantener la supresión de carga viral (copias RNA viral /mm³) a niveles de indetectable (<40 copias)

- Lograr el incremento de la capacidad inmunológica traducido en elevación del conteo de células T CD4+
- Permitir una mayor sobrevida a la infección.
- Reducir la morbilidad asociada a la infección por VIH caracterizadas por infecciones oportunistas.
- Mejorar la calidad de vida del paciente, con inmunidad competente que permita su normal actividad diaria.
- Reducción de la transmisión del virus a personas no infectadas por contacto sexual con pacientes VIH.

Es justamente la existencia de grupos de drogas con un blanco farmacológico específico en la replicación viral que se alcanza mucho de estos objetivos. Y el reto posterior es el desarrollo de mejores medicamentos con mayor potencia y menos eventos adversos que actúen conjuntamente para contener la replicación viral.²⁸

En tal sentido a continuación mencionamos los principales grupos de medicamentos utilizados como Tratamiento Anti-Retroviral de Gran Actividad (TARGA):

Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa (NTRI): Fueron las primeras drogas en ser utilizadas contra el VIH, ya sea como monoterapia o combinadas. Su utilización se ha extendido hasta nuestros días y aún se mantienen como la columna vertebral de los principales esquemas

terapéuticos, en combinación con otros grupos de fármacos antivirales.^{28,}

29

La lista de estos fármacos se inició con Zidovudina, la cual fue la primera droga utilizada oficialmente, a la que se sumaron Didanosina, Estavudina y Zalcitabina. Posteriormente aparecerían nuevas drogas que a diferencias de las iniciales presentan una mejor tolerancia y una disminución de los efectos adversos. Con los primeros se presentaban casos de lipodistrofia, hiperlipidemias, pancreatitis, agranulocitosis, anemia entre otras.^{28, 29}

Las nuevas drogas de este grupo se componen de Lamivudina, Abacavir, Tenofovir y Emtricitabina. Estas drogas tienen menos efectos adversos, sobretodo menos probabilidad de desarrollo de lipodistrofia. Estas últimas drogas son actualmente importantes en los principales esquemas de uso en nuestro país. Por otro lado, la revisión de varios ensayos clínicos a fin de evaluar la conveniencia de reducir la presencia de NRTI en los esquemas actuales ha culminado en que éstos últimos son eficaces y seguros sobretodo en pacientes “naive” con altas cargas virales y bajos conteos de CD4+. ²⁹

Inhibidores de Transcriptasa Inversa No Nucléosidos (NNRTI): En este grupo tenemos seis drogas, (3 de primera generación: Nevirapina, Delavirdina y Efavirenz, y 3 de segunda: Etravirina, Rilpivirina y Doravirina) La utilización de fármacos de este grupo es en combinación con los NRTI, siendo un potenciador de su actividad, durante los primeros

años de la aplicación de la terapia combinada han sido utilizados Nevirapina y Efavirenz, el último aún persiste en algunas combinaciones de dosis fija, como es el caso de Atripla® donde se asocia en una sola tableta a NRTI como tenofovir y emtricitabina.²⁸

El grupo tiene buena actividad antiviral, en algunos momentos utilizado como terapia inicial para los casos de pacientes con carga viral alta y que ingresaban a tratamiento, otros como etravirina para los casos donde ya se había encontrado casos de resistencia. Con respecto a la tolerancia por parte de pacientes ha tenido adecuada respuesta; sin embargo, se han reportado efectos adversos como hepatotoxicidad en todas las drogas, rash cutáneo con Nevirapina y con Efavirenz alteraciones respecto al sueño hasta en más del 50%. Efectos que subyacen las primeras 4 semanas para irse gradualmente desapareciendo.²⁸

En cuanto a su eficacia, el desarrollo de resistencia cruzada ha sido uno de los principales problemas con la utilización de NNRTI, así la resistencia observada a nevirapina indicaba la muy probable resistencia a Efavirenz o Etravirina. Se ha desarrollado en los últimos años nuevas drogas como Rilpivirina y Doravirina las cuales prometían incluso la posibilidad de un manejo combinado para diferentes mutaciones de resistencia. Al momento, luego de varios estudios no se ha comprobado, se intenta una combinación que podría incluir IP o NRTI, aprovechando los pocos efectos adversos de NNRTI, pero agregando la carga de drogas a usarse.³⁰

Inhibidores de Proteasa: Los inhibidores de proteasas son drogas cuyo sitio de acción se da en la inhibición de la actividad de dicha enzima evitando la formación de viriones maduros. Se tiene varios representantes de este grupo y han sido utilizados desde muy temprano en combinación y refuerzo de terapias cimentadas principalmente en NRTI. Dentro de este grupo tenemos drogas como: Ritonavir, Saquinavir, Indinavir, Lopinavir, Atazanavir, Fosamprenavir, Tiprazanavir, Darunavir. Los principales problemas observados con la administración de estos medicamentos son: dislipidemias, el perfil lipídico es una de sus principales falencias, así como la resistencia a insulina, hiperglicemia y lipodistrofia.²⁸

Con relación a su potencia y su capacidad de inhibir a la actividad VIH se ha observado que requieren varias mutaciones para perder su capacidad de inhibir la replicación viral. Más aún, la utilización de Ritonavir como un potenciador de la actividad antiviral al inhibir el metabolismo intestinal y hepático permitiendo un mayor tiempo de acción de los otros IP ha sido de importancia para el manejo de las terapias combinadas.²⁸

Lopinavir y Saquinavir estaban dentro de las dos primeras drogas IP que se han utilizado, por la carga de pastillas a ser utilizada se dejó de lado el uso de Saquinavir. Lopinavir se sigue utilizando debido a su potencia y a la combinación que se hace con Ritonavir. Sus efectos adversos incluyen hiperlipidemias, sobretodo triglicéridos, así como la probabilidad de ocurrencia de pancreatitis. Lopinavir se asocia a Ritonavir para su utilización con NRTI en casos de exposición accidental o en su utilización

para gestantes que recién inician tratamiento antiviral. (escenario 1) en sustitución de Efavirenz.^{26, 28}

Se vienen desarrollando ensayos clínicos con otros nuevos inhibidores de proteasas como es Darunavir, este fármaco ha sido utilizado en combinación con los NRTI, conjuntamente con un potenciador ya sea Ritonavir o Cobicistat. Su experiencia en nuestro país no supera los 10 años y se administra a poblaciones con antecedentes de uso de TARGA, que ya han experimentado resistencia, es una droga de salvataje o segunda línea, como está establecido en la Norma Técnica vigente.^{26, 28}

Los resultados mostrados por Darunavir están relacionados con su uso en poblaciones con experiencia a tratamiento antiviral. Al uso de combinaciones con fármacos más recientes como Raltegravir o las combinaciones con Tenofovir y Cobicistat. Es bien favorecido por su eficacia virológica y su alta barrera a generar resistencia viral. Estos puntos a favor mantendrían a Darunavir como una alternativa de la nueva generación de Inhibidores de proteasa aún en uso.^{26, 28, 31}

Inhibidores de Integrasa (II): Los inhibidores de integrasa son un grupo nuevo de drogas cuya acción farmacológica se da en el proceso de integración del genoma viral dentro del genoma de la célula huésped, se compone de tres fármacos principales, Raltegravir, Evi-tegravir y Dolutegravir.

La utilización de los inhibidores de integrasa se da en nuestro país a través de la Norma Técnica, debido a sus propiedades, como potencia viral, poca resistencia registrada al momento y escasa utilización masiva; están considerados como medicamentos de rescate o de segunda línea.²⁶

Es el raltegravir el medicamento utilizado en nuestro país. Sus efectos adversos son náusea, cefalea y fatiga. Aunque también se ha reportado elevaciones en creatinina, rabdomiolisis y miopatía. A pesar de lo descrito es un medicamento bien tolerado sin una mayor carga de pastillas. Su utilización se ha visto también favorecida por su uso en casos de pacientes con coinfección por Tuberculosis al no ser metabolizada por el Citocromo p450.^{26, 28}

La experiencia internacional se da principalmente en Europa, allí ha sido utilizado de acuerdo a la disponibilidad del medicamento, facilidad de uso, aunque se ha preferido más a Dolutegravir que Raltegravir, sobretodo en poblaciones de pacientes homosexuales, su acceso a información, la posibilidad de conteos CD4+ más bajos y también a la necesidad de uso de tratamiento concomitante para infecciones oportunistas.^{26, 28, 32}

Inhibidores de Fusión: Dentro de este grupo encontramos a Maraviroc, esta droga se une a un cofactor CCR5 evitando el tropismo del virión por la membrana celular del huésped, que es el evento inicial que permite la infección por VIH al aproximarse ambas membranas bilipídicas. El medicamento también es de reciente desarrollo y experiencia en nuestro

medio. Las reacciones adversas de Maraviroc incluyen hepatotoxicidad, presencia de rash cutáneo, hipotensión postural que se presenta en pacientes con problemas renales. La utilización del medicamento dentro de la Norma Técnica vigente lo destina a la utilización como medicamento de segunda línea o de rescate.^{26, 28}

En los estudios que se han desarrollado con Maraviroc se puede inferir que de alguna manera disminuyen la actividad aterogénica y los mediadores pro inflamatorios vistos relacionados con la actividad de lípidos. De esta manera Maraviroc presentaría ventajas sobre otros grupos de medicamentos antivirales, como los NRTIs.^{28, 33}

2.3. Resistencia al Tratamiento por VIH.

El tratamiento con antivirales ha logrado frenar el grado de letalidad de la infección por VIH. Son varios los grupos de medicamentos utilizados como tratamiento para el VIH, sin embargo, desde un inicio cuando se puso en el mercado la utilización de la zidovudina ya se reportaba que los pacientes desarrollaban regresión de los síntomas que habían demostrado su inmunodeficiencia.²⁶

Se ha observado que con algunos grupos de fármacos como los NRTI, cuando se utilizaban como monoterapia (zidovudina) lograban una reducción en la carga viral del paciente, con el consiguiente retraso en cuanto a la progresión de la enfermedad, así como una recuperación de la capacidad inmunológica. Sin embargo, la utilización de un solo agente

antiviral no garantizaba una supresión viral permanente, se notaba un progresivo deterioro y una pérdida de la capacidad inmunológica para lidiar con infecciones oportunistas, a este fenómeno se le llamó resistencia. Los primeros estudios indicaban que esta resistencia surgía de replicación viral “de novo” que se venía observando en las personas con tratamiento. Los nuevos ciclos de replicación viral producían “nuevos virus” con mutaciones que los hacían resistentes a el fármaco utilizado.^{26, 34}

Cuando se investigaba el origen de esta resistencia se observó que el genoma viral presentaba alteraciones en la secuencia de aminoácidos que no se presentaban en un inicio. Estas alteraciones se denominan TAMs (Mutaciones de Resistencia Análogos de Timidina) y van apareciendo en secuencia a medida que se va incrementando la resistencia a la medicación. Algunos fármacos no requieren muchas de estas mutaciones para volverse ineficaces frente al virus, otros fármacos sí requieren mayores mutaciones por parte de los viriones.^{26, 35}

2.3.1 Falla Viroológica: La primera expresión de un probable caso de resistencia a antivirales está dada por la imposibilidad de alcanzar una cifra de copias de RNA viral menores a 200 copias /mm³, al llegar a un promedio de 24 semanas de iniciado el TARGA. En nuestra Norma técnica vigente esa cifra es menor a 100 copias. Del mismo modo se considera falla virológica cuando luego de haber alcanzado la cifra de indetectable se tiene un incremento de al menos 1000 copias en un control posterior.^{26, 36, 37}

La falla virológica con el consiguiente desarrollo de resistencia del VIH a los fármacos antivirales se produce principalmente por una mala adherencia; es decir, la poca rigurosidad del paciente en mantener una ingesta adecuada del medicamento establecido o en su defecto no ingerir la combinación total establecida; ya que se debe tener en cuenta que el TARGA implica la combinación de más de un antiviral. Este hecho es de suma importancia ya que el fundamento del TARGA radica en la actividad de tres o más antivirales con una potencia adecuada para mantener una supresión constante de la replicación viral, estos fármacos actúan de manera aditiva o sinérgica, dejar de lado uno o dos ya es un riesgo de generar resistencia a uno o a toda la combinación.³⁸

Por otro lado, se tiene que evaluar si es que no existe alteración alguna por parte del paciente en cuanto al metabolismo de los fármacos antivirales, ya que este hecho podría explicar alteraciones en la eficacia de la medicación. Una de las recomendaciones principales en cuanto a la administración del TARGA es justamente valorar la adherencia del paciente al tratamiento, hecho que es también evaluado en otras latitudes.^{26, 39}

Otro mecanismo descrito para el desarrollo de resistencia es la persistencia de relaciones sexuales con personas infectadas a pesar de seguir un tratamiento. En esta situación el ingreso de un “virus salvaje” determina un nuevo ciclo de replicación viral con la consiguiente posibilidad del surgimiento de viriones con cambios genéticos que le confieren resistencia.

De allí la recomendación de la utilización de métodos de barrera (preservativo) en las relaciones sexuales del paciente VIH. ²⁶

2.3.2. Pruebas para Resistencia VIH: Para determinar la existencia de resistencia a los fármacos antivirales se hace uso de pruebas específicas, en nuestro medio se denomina Prueba de Genotipificación, que consiste en la evaluación mediante Reacción de Cadena de Polimerasa del código genético viral en busca de mutaciones específicas que van a conferirle al virus la posibilidad de desarrollar resistencia a ciertos antivirales. ²⁶

Son diversas las mutaciones genéticas que pueden encontrarse en el código genético viral que pueden indicarnos la posibilidad de desarrollo de resistencia del virus a los grupos de fármacos antivirales. Por ejemplo, es conocida que la mutación K65R está relacionada con una mayor resistencia a estavudina o Didanosina, por lo cual su presencia en un estudio de genotipificación recomendaría utilizar una combinación de fármacos que no consideraría los antivirales ya mencionados. ⁴⁰

Por lo expuesto anteriormente es que se utiliza la prueba de genotipificación en la búsqueda de resistencia a fármacos antivirales en los pacientes que empiezan a mostrar signos o señales de falla virológica como parte de su evaluación en la consulta de seguimiento por TARGA. Este procedimiento es importante, dado que la existencia de una cepa resistente puede diseminarse hacia otras personas a través de las relaciones sexuales y generar dificultades en cuanto al tratamiento de los pacientes VIH.

3. Antecedentes Investigativos.

La atenta búsqueda de material acerca del desarrollo de resistencia frente a la utilización de fármacos antivirales no ha sido exitosa en cuanto a encontrar literatura que vaya de acuerdo a los objetivos del presente estudio, hemos encontrado una tesis que trata acerca de la resistencia a fármacos antivirales, pero enfocada en los factores asociados a la adherencia al TARGA. Asimismo, encontramos una tesis relacionada a la presencia de Tuberculosis de presentación extrapulmonar en pacientes con coinfección VIH, se indica que algunos pacientes se encuentran en tratamiento, pero no se indaga sobre si existe o no antecedente de resistencia o cambio en el esquema TARGA utilizado.

3.1. “Factores Asociados a la Falta de Adherencia al TARGA en Pacientes con VIH/SIDA del Hospital III Regional Honorio Delgado, Arequipa 2013”

Arequipa – Perú, 2013

Lazo, KL.

Resumen:

Introducción: La no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) es la principal causa de fracaso terapéutico.

Objetivos: Determinar la prevalencia y los factores asociados a la no adherencia al TARGA en adultos infectados con el VIH-SIDA. **Diseño:**

Estudio transversal. **Institución:** Programa de Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y Sida (PROCETSS), Hospital III Regional Honorio

Delgado. **Intervenciones:** A pacientes infectados con el VIH que se

encontraban recibiendo tratamiento antirretroviral en el hospital, se aplicó un cuestionario estructurado, elaborado en función a instrumentos que evalúan la adherencia y factores asociados. Para determinar la asociación, se empleó las pruebas de chi cuadrado y t de student, se estableció un nivel de significación estadística $p < 0,05$, y para calcular el riesgo se utilizó el OR. **Resultados:** Se encuestó a 80 personas; la edad promedio fue 35.1 años; 62,5% era varón. El 68.75% de los encuestados resultó ser no adherente. Los factores que se encontraron asociados a la no adherencia fueron: tener mayor tiempo en tratamiento ($p \leq 0,01$) y presentar molestias relacionadas al TARGA (OR 3.33, $p=0,03$). No se encontraron diferencias significativas en relación a la edad, sexo, orientación sexual, grado de instrucción, ocupación, domicilio fijo, morbilidad psíquica, calidad de vida o apoyo social. **Conclusiones:** La prevalencia de no adherencia fue mayor a la reportada previamente en diferentes estudios, pese a la heterogeneidad de los mismos. La duración del tratamiento y las molestias asociadas son los que demostraron mayor influencia en la falta de adherencia.

3.2. “Frecuencia y factores asociados a la infección oportunista por tuberculosis en pacientes VIH positivos atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado, 2009-2013”

Arequipa – Perú. 2014

Polanco, JH

Resumen:

Antecedente: La coinfección con TBC en pacientes con diagnóstico de VIH o SIDA puede comprometer el estado del paciente y empeorar su pronóstico.

Objetivo: Identificar la presencia y los factores asociados a infección oportunista por tuberculosis en pacientes VIH+ del Programa de Control de la Tuberculosis del Hospital Regional Honorio Delgado durante el periodo 2009-2013.

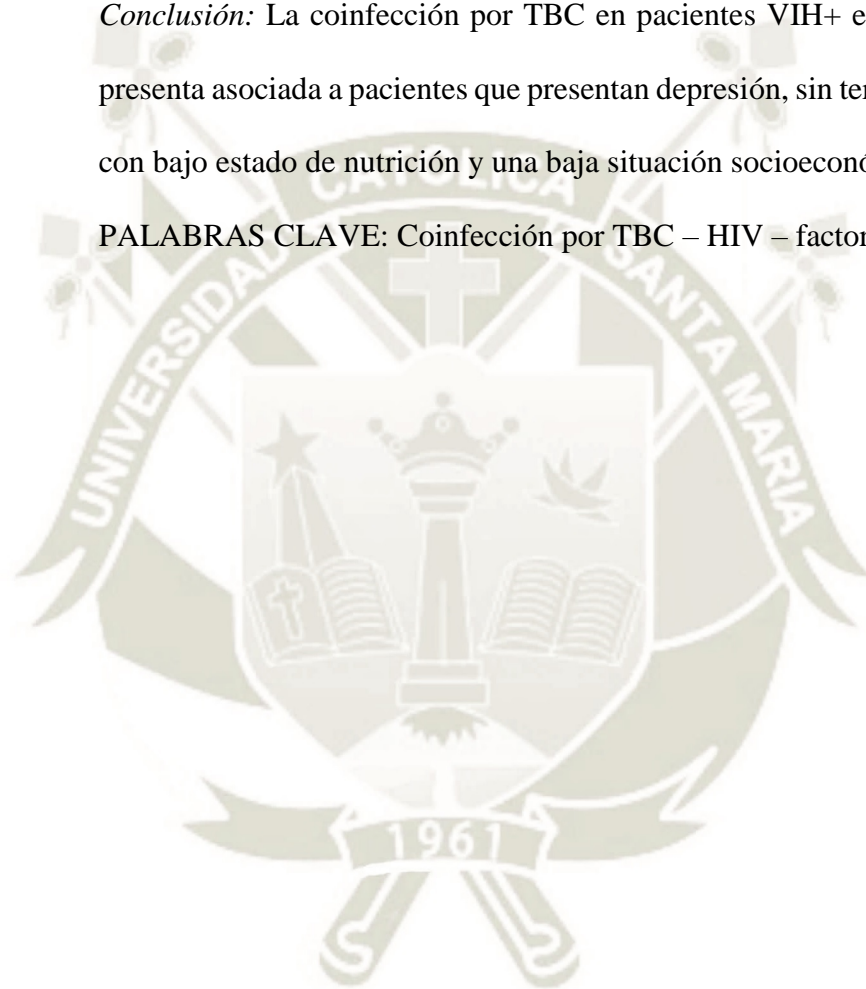
Métodos: Revisión de registros del Programa de Control de Tuberculosis y del PROCETSS para identificar casos con VIH tratados por TBC. Se seleccionaron controles entre pacientes VIH+ sin TBC. Se realizó asociación bivariada mediante cálculo de odds ratio, y asociación multivariada con análisis de regresión logística.

Resultados: De los 138 pacientes encontrados en el periodo de estudio, 38.41% tuvieron infección por TBC. La edad promedio fue de 33.81 años entre casos y 34.52 años en controles ($p > 0,05$). Predominaron los varones, con educación secundaria, y el 32.08% de casos eran desempleados, comparados con 16.47% entre controles. El 66.04% de casos no tuvo apoyo familiar, lo que ocurrió en 29.41% de controles ($p < 0,05$; OR = 4.67). La procedencia fuera de Arequipa se asoció a un OR = 2.40. El 79,25% de casos tenía una situación económica baja, 29.41% en controles ($p < 0,05$; OR = 9.16), con servicios básicos incompletos en 41.51% de casos y en 7.06% de controles ($p < 0,05$; OR = 9.34). El 60.38% de casos tenían un IMC $< 18,5$, y ocurrió en 5.88% de controles ($p < 0,05$; OR = 24.38). El 52.83% de casos tenían depresión, que ocurrió en 20% de controles ($p < 0,05$; OR = 4.48). Entre los casos, 94.34% se encontraba en estadio 4, y

47.06% en controles ($p < 0,05$; OR = 18.75). Otras comorbilidades infecciosas se encontraron en 92.45% de casos y en 60% de controles ($p < 0,05$; OR = 8.17). El uso de quimioprofilaxis para las comorbilidades se dio en 9.43% de casos y en 27.06% de controles ($p < 0,05$; OR = 3.56), y la falta de uso de TARGA se asoció a un OR = 3.75.

Conclusión: La coinfección por TBC en pacientes VIH+ es elevada y se presenta asociada a pacientes que presentan depresión, sin terapia TARGA, con bajo estado de nutrición y una baja situación socioeconómica.

PALABRAS CLAVE: Coinfección por TBC – HIV – factores de riesgo.



4. **Objetivos.**

- 1) Determinar los factores extrínsecos e intrínsecos más frecuentes para el desarrollo de resistencia a fármacos antivirales en los pacientes con infección VIH no tratados previamente que vienen recibiendo TARGA en el Consultorio de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de ITS-VIH-SIDA-Hepatitis B (ESNITSS) del Hospital Goyeneche durante los años 2013 al 2017.
- 2) Establecer cuáles son los fármacos antivirales a los que se desarrolla más frecuentemente resistencia por parte de los pacientes no tratados previamente que reciben TARGA en el Consultorio ESNITSS del Hospital Goyeneche durante los años 2013 a 2017.
- 3) Establecer las condiciones patológicas y/o laboratoriales condicionadas por el desarrollo de resistencia a fármacos antivirales en los pacientes que reciben TARGA en el Consultorio ESNITSS del Hospital Goyeneche durante los años 2013 a 2017.
- 4) Determinar las mutaciones más frecuentemente encontradas en pacientes infectados con VIH, no tratados previamente, que desarrollaron resistencia mientras se les administraba TARGA en el Consultorio ESNITSS del Hospital Goyeneche durante los años 2013 a 2017.

5. Hipótesis.

Dado que, luego de la revisión bibliográfica se ha podido establecer que, las condiciones naturales del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) lo hacen susceptible de sufrir mutaciones en la conformación de sus proteínas que son el blanco de los principales grupos de fármacos utilizados como tratamiento antiviral y estas mutaciones a la larga generarán procesos de resistencia a dichos fármacos antivirales; y además que existen condiciones propias del tratamiento antiviral (TARGA) tales como la adherencia o la posibilidad de reinfección que facilitan que los mencionados procesos naturales del virus sean reforzados o potenciados, consideramos que:

Es probable que, en nuestra población de pacientes infectados con VIH, registrados en nuestro Hospital Goyeneche y sin tratamiento previo; durante la administración del TARGA encontremos casos de resistencia a fármacos antivirales como producto de una combinación de características propias del virus y conductas del paciente infectado que faciliten el desarrollo de la mencionada resistencia a lo largo de su seguimiento, para nuestro estudio durante los años 2013 a 2017.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.

Técnicas:

De observación: Observación documental.

Instrumentos y materiales de verificación:

Consideramos los siguientes:

Instrumento:

Ficha de Recolección de Datos: Constituida por una cartilla que permitirá el registro de las principales características requeridas desde los documentos fuente, esta es mostrada en el Anexo 1.

Materiales de verificación:

Los materiales de verificación de datos están conformados por:

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Infección por VIH, que no hayan sido tratados previamente, con tratamiento instalado por vez primera en nuestro establecimiento desde enero del 2013 hasta diciembre del 2017.
- Adicionalmente, se utilizará el folder de seguimiento de pacientes con tratamiento antiviral (TARGA) administrado por nuestro establecimiento, donde se monitorea las drogas utilizadas, la adherencia al tratamiento y otras particularidades relacionadas con el tratamiento, como es el desarrollo de resistencia, medida por la cifra de carga viral detectable.

Descripción del Instrumento:

El instrumento a utilizarse será la Ficha de Recolección de Datos, instrumento diseñado a partir de los principales ítems establecidos en la operacionalización de variables, que nos sirven como documento depositario de condiciones de tratamiento, aspectos epidemiológicos, y otros de relevancia. Para tal fin la Ficha de Recolección de Datos (ver Anexo 1) consiste de los siguientes componentes:

- a. ***Datos de Filiación:*** Apartado realizado para la consecución del primer objetivo, el apartado sirve para registrar datos de filiación como edad, grupo étnico, procedencia, sexo, estado de afiliación al SIS, grupo poblacional etc.
- b. ***Datos del Tratamiento:*** En este apartado se procede al registro de la información correspondiente a las condiciones en las cuales el paciente es captado para su tratamiento en el Servicio (ESNITSS) es decir; la carga viral al inicio, su conteo de CD4, el esquema de tratamiento iniciado con el paciente, la presencia de reacciones adversas medicamentosas, así como el importante dato del tiempo en el cual se logró la supresión viral (medido por la cifra de carga viral) Esta sección del Formulario de Recolección de datos es importante para determinar el estado inicial del paciente al inicio del TARGA y su evolución hasta el posterior desarrollo de resistencia.

c. **Desarrollo de Resistencia:** En este apartado final especificamos algunas características del desarrollo de resistencia como es el tiempo de tratamiento llevado, el grado de adherencia hasta dicho momento, la existencia de relaciones sexuales no protegidas que pueden ser origen de adquisición de resistencia, etc. Además, como datos adicionales registraremos los resultados de las pruebas de genotipo viral que permiten establecer el(los) fármaco(s) a los cuales el virus se hizo resistente.

Como es de suponer la Ficha de Recolección de Datos recoge los principales datos que son necesarios para la evaluación del desarrollo de resistencia antiviral, de acuerdo a lo especificado en los objetivos, es importante tener en cuenta que nuestro instrumento está desarrollado por conveniencia, no siguiendo un patrón o esquema previo adecuadamente validado. Esto en razón de las condiciones en las cuales se realiza la atención del paciente infectado con VIH en nuestro establecimiento.

Validación del Instrumento:

El instrumento a ser utilizado está confeccionado a partir de los datos proporcionados por los documentos fuente, tal como las historias clínicas que serán revisadas, así como los registros de atención por parte de la Estrategia Sanitaria. Como ya hemos señalado previamente la confección de una Ficha de Recolección de Datos responde a una conveniente manera de obtener información. El instrumento no va a generar información adicional a la que recopilemos en su llenado; por lo tanto; consideramos ‘validado’ el instrumento por su fidelidad en plasmar los datos registrados en los documentos fuente.

Una razón adicional para no requerir validación es que no hemos encontrado en la literatura revisada en nuestro medio algún score o cuestionario que nos sirva de instrumento para la medición de las condiciones que intentamos estudiar; de tal manera que nuestro estudio es pionero en la investigación del tema planteado; por lo menos en nuestra realidad sanitaria.

Uso del instrumento:

Dada las condiciones anteriormente señaladas, el instrumento a ser utilizado nos permitirá el registro de los datos solicitados, la aplicación de las técnicas estadísticas descriptivas y analíticas, y la comparación entre las condiciones de tratamiento antiviral ya mencionadas, de acuerdo con los objetivos propuestos por el estudio.

2. Campo de Verificación.

2.1. Ubicación espacial.

La investigación involucra al Consultorio de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual, VIH-SIDA y Hepatitis B Crónica (ESNITSS) del Hospital III Goyeneche de la ciudad de Arequipa, responsable de la atención de pacientes infectados con VIH provenientes de la Macro Región Sur del Perú.

2.2. Ubicación temporal.

La investigación desde la perspectiva temporal es de carácter retrospectivo, ya que se analizará la situación ocurrida en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2017.

2.3. Unidades de estudio.

Las unidades de estudio —análisis— estarán constituidas por:

Universo:

Consideramos como Universo a la totalidad de historias clínicas correspondientes a pacientes con el diagnóstico de infección por VIH registrados en el Consultorio de la Estrategia Sanitaria ITS-VIH que se encuentren recibiendo tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) durante el periodo de tiempo desde enero 2013 a diciembre 2017.

Población:

Nuestra población está compuesta por aquellas historias clínicas de pacientes que cumplan los criterios de inclusión del estudio, es decir durante el periodo de tiempo ya especificado desarrollen resistencia a uno o más de los fármacos antivirales utilizados como esquema de inicio TARGA, para fines prácticos consideramos la totalidad de nuestro universo de pacientes.

Muestra:

Consideramos como muestra, para fines de nuestro estudio a la totalidad de las historias clínicas anteriormente consideradas como población de estudio; dado que se tomará la totalidad de las historias clínicas registradas no se hace necesario la realización de un muestreo. Sin embargo, a fin de validar nuestro muestro por conveniencia consideramos el cálculo de muestreo simple necesario para hacer representativo el estudio. Señalamos que la prevalencia de infección por VIH en la población general alcanza un valor de 2.73%(xx), pero en población HSH alrededor de 10%, tomaremos un valor promedio de 5%; por ello tenemos:

$$\text{Tamaño Muestral: } n = (Z\alpha)^2 \cdot p \cdot q / e^2$$

Dónde: n = Tamaño de muestra

$Z\alpha$ = Área bajo la curva normal al 95% de confiabilidad: **1,96**

p = Probabilidad positiva de ocurrencia de evento (5%): **0,05**

q = Probabilidad negativa de evento (1-p): **0,95**

e = Error deseado 5%: **0,05**

Reemplazando: $n = (1,96)^2(0,05) (0,95) / (0,05)^2$

$n = 0,182 / 0,0025$

$n = \mathbf{72,99}$

Así tenemos que el tamaño muestral requerido es de 73 observaciones (historias clínicas); tamaño que consideramos será contundentemente excedido por la cantidad de pacientes registrados durante el tiempo determinado por el diseño del estudio.

Criterios de Inclusión:

- Se incluye a todas las historias clínica y los registros de atención formatos de referencia de pacientes con el diagnóstico de Infección por VIH que se hayan presentado a consulta en el periodo de tiempo desde enero del 2013 a diciembre del 2017 en el consultorio de la Estrategia Sanitaria ITS-VIH y que hayan presentado signos y/o síntomas de resistencia a antivirales en el transcurso de su tratamiento.
- Se incluye a aquellos pacientes que se encuentran en condición de paciente “naive” (sin tratamiento previo) que hayan iniciado tratamiento o vayan a iniciarlo en el periodo de tiempo determinado previamente y como ha sido señalado en el párrafo anterior desarrollen resistencia.

Criterios de Exclusión:

- Excluido paciente con antecedente de tratamiento TARGA previo (en otro establecimiento), abandono o con medicación TARGA de rescate, o en su defecto con antecedente de resistencia previa no desarrollada en nuestro establecimiento.
- Serán excluidos aquellos formatos con la información incompleta o ilegible.

3. Estrategia de recolección de datos.

3.1 Organización.

- El presente proyecto será presentado a la Secretaría de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María, para su debida calificación, aprobación y autorización para iniciar su ejecución. Además, el autor gestionará, con el proyecto ya aprobado, la autorización correspondiente para la ejecución del estudio ante las oficinas correspondientes en el Hospital Goyeneche: Dirección Ejecutiva del Hospital, Jefatura del Departamento de Medicina, Jefatura de la Estrategia Sanitaria ESNITSS y Oficina de Capacitación del Hospital Goyeneche; a fin de que dichos despachos accedan a la realización del proyecto.
- Obtenidas las autorizaciones respectivas y mediante coordinación previa con los responsables de la Oficina de Estadística para las historias clínicas y con la Unidad TARGA del Consultorio de la Estrategia Sanitaria para la obtención de los registros de tratamiento de los pacientes seleccionados, se procederá a una programación para la

revisión de los documentos fuente y el llenado de la Ficha de Recolección de Datos, dependiendo del número de historias y/o registros que obtengamos luego de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. La cédula de observación estructurada permitirá el recojo de datos de los documentos fuente mencionados.

- Luego se procederá al vaciado de los datos hacia la cédula de observación, desde donde se procederá al análisis de la información como se indica en los siguientes párrafos.

3.2. Criterios para el manejo de resultados.

- **Plan de Clasificación.** Los datos recolectados serán ordenados a través de una hoja electrónica Excel 2010 (Microsoft® USA) que permitirá el recuento de datos de forma más rápida y sencilla. Para ello, los datos obtenidos a partir de los instrumentos son tanto de característica numérica, como de característica nominal.
- **Plan de Codificación.** La codificación en nuestro estudio es rigurosa, teniendo en cuenta la fecha en que el paciente es admitido al consultorio y admitido para el inicio de TARGA, a partir de esta fecha se procede al llenado de las ocurrencias presentadas con el paciente hasta el desarrollo de resistencia a antivirales, o en su defecto al cambio de esquema de tratamiento.
- **Plan de Recuento.** Para el recuento de los datos se hace necesario el uso de la hoja de cálculo Microsoft® Excel 2010, cabe indicar que los ítems motivo de estudio son variables en su mayoría de orden numérico,

y aquellos ítems que son de orden nominal también pueden ser analizados con la hoja de cálculo especificada.

- **Plan de Análisis de Datos.** El análisis de los datos será realizado mediante la utilización de propósitos estadísticos diversos, de acuerdo a la naturaleza de los indicadores de la variable: en un primer momento se requiere utilizar estadística descriptiva para cumplir con el primer objetivo. En un segundo momento se requiere la utilización de estadística analítica, ya que a partir de las mediciones de tendencia central de los datos recabados descriptivamente se procederá a la aplicación de técnicas de χ^2 (Chi Cuadrado) para determinar el grado de relación existente entre los datos obtenidos. Finalmente, para determinar la significancia estadística de los hallazgos; se utilizará el valor de significancia de $p \leq 0,05$. El análisis será ejecutado en el Programa SPSS 24-2016 (SPSS Software® USA), el cual es el más utilizado en estudios biológicos a nivel internacional y permitirá, de similar manera a otros paquetes estadísticos, mostrar los resultados a través de gráficas y cuadros.
- **Plan de Tabulación.** Para mostrar los resultados se hace necesario el uso de tablas de entrada simple, para mostrar los resultados del análisis estadístico descriptivo y de doble entrada en el caso de la estadística analítica, claro está, que estas tablas serán presentadas para un mejor entendimiento por parte de los lectores del estudio.

- **Plan de Graficación.** La utilización de gráficas se presenta de acuerdo a su conveniencia en la presentación de los resultados y para comprender en mejor manera su significado.

3.2. Materiales y Recursos.

3.2.1 Materiales:

El material de estudio está conformado por los documentos a ser observados (Historias clínicas y Registro de seguimiento de pacientes en TARGA), que contienen la información pertinente.

Instrumento: El instrumento que utilizaremos se traduce en la Ficha de Recolección de Datos (Anexo 1), la cual fue descrita en el acápite anterior, nos servirá asimismo el uso de los formularios de registro mensual, los cuales como se ha mostrado se presentan en el formato Hoja de Cálculo Excel 2010, hecho que facilitará su análisis.

3.2 Recursos:

Humanos

- 01 Investigador.
- 01 Asesor Académico.
- 01 Asesor Estadístico.

Físicos

- Historias clínicas de pacientes infectados con VIH, registrados para su manejo y tratamiento en el Consultorio de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de ITS-VIH-SIDA-Hepatitis B del Hospital III

Goyeneche comprendidos entre enero del 2013 y diciembre del 2017 en quienes se haya encontrado signos y/o síntomas de resistencia a antivirales.

- Registro de seguimiento de pacientes en TARGA registrados en el Consultorio ESNITSS del Hospital III Goyeneche que presenten signos y/o síntomas de resistencia antiviral, comprendidos en el tiempo de estudio.
- Biblioteca Central del Área de Biomédicas de la Universidad Católica de Santa María.
- Material de escritorio.
- Computadora personal.
- Material de impresión.
- Material Bibliográfico.
- Internet.

Económicos

- El estudio será completamente autofinanciado.

IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO.

ACTIVIDADES	SEMANAS																																						
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35				
A. Elección del tema y revisión bibliográfica	X	X	X	X																																			
B. Elaboración del plan					X	X	X																																
C. Recolección de datos								X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
D. Procesamiento de datos.																																			X	X	X	X	
E. Informe final.																																				X	X	X	X

V. BIBLIOGRAFÍA BÁSICA.

1. Barré-Sinoussi, F. *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. Science. 1983. 220:868-71.
2. Delgado, R. *Características virológicas del VIH*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(1):58–65.
3. Turner, BG and Summers, MF. *Structural biology of the HIV*. J. Mol. Biol. 1999;285,1-32.
4. Garrido, A; Olmo, R y Castel Aznar, C. *Bioquímica metabólica*. Madrid: Tebar. 2001.
5. Collins, KL; Chen, BK; Kalams, SA; Walker, BD; Baltimore, D. *HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes*. Nature. 1998;391:397–401.
6. Goodsell, DS. *Illustrations of the HIV lifecycle*. En Current Topics in Microbiology and Immunology 2015, 389:243–252.
7. Hütter, G; Bodor, J, Ledger, S; Boyd, M; Millington, M; Tsie, M, Symonds, G. *CCR5 Targeted Cell Therapy for HIV and Prevention of Viral Escape*. Viruses. 2015 Aug; 7(8): 4186–4203.
8. Di Santo, R. *Inhibiting the HIV Integration Process. Past, Present and Future*. J. Med. Chem. 2014, 57, 539–566.
9. Wyatt, R. and Sodroski, J. *The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens and immunogens*. Science, 1998 280, 1884-1888.

10. Ivanchenko, S; Godinez, WJ; Lampe, M; Krausslich, HG; Eils, R; Rohr, K; Brauchle, C; Muller, B; Lamb, DC. *Dynamics of HIV-1 assembly and release*. PLoS Pathog 2009 5(11):e1000652.
11. Jouvenet, N; Bieniasz, PD; Simon SM. *Imaging the biogenesis of individual HIV-1 virions in live cells*. Nature 2008, 454: 236–240.
12. Pun, M. *Situación de la Epidemia de VIH en el Perú*. Documento de trabajo para capacitaciones equipos TARGA en formato pdf, Ubicada en: <https://www.minsa.gob.pe/portada/Especiales/2015/vih/matcom/Situacion-Epidemiologica-VIH-2015.pdf> Perú, 2015.
13. Dirección General de Epidemiología. Ministerio de Salud - Perú. *Boletín Epidemiológico Perú VIH-SIDA. DGE - Diciembre 2016* Ubicado en: www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin_2016/diciembre.pdf Diciembre 2016.
14. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, Kiwanuka N, et. al. *Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda*. TC J Infect Dis. 2005;191(9):1403.
15. Kulkarni S, Jadhav S, Khopkar P, Sane S, Londhe R, Chimanpure V, et. al. *GeneXpert HIV-1 quant assay, a new tool for scale up of viral load monitoring in the success of ART programme in India*. BMC Infect Dis. 2017 Jul 21;17(1):506. doi: 10.1186/s12879-017-2604-5.
16. Briceño O, Pinto-Cardoso S, Rodríguez-Bernabe N, Murakami-Ogasawara A, Reyes-Terán G. *Gut Homing CD4+ and CD8+ T-Cell Frequencies in HIV Infected Individuals on Antiretroviral Treatment*. PLoS One. 2016 Nov 29;11(11): e0166496.

- 17 Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, Kiwanuka N, Kigozi G, et. al. *Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda.* J Infect Dis. 2005; 191 (9):1403.
- 18 Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. *Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial.* PLoS Med. 2005;2(11):e298. Epub 2005 Oct 25.
- 19 Gray R, Kigozi G, Kong X, Ssempiija V, Makumbi F, Watty S, Serwadda D, Nalugoda F, Sewenkambo NK, Wawer MJ. *The effectiveness of male circumcision for HIV prevention and effects on risk behaviors in a posttrial follow-up study.* AIDS. 2012 Mar;26(5):609-15.
- 20 Dorak MT, Tang J, Penman-Aguilar A, Westfall AO, Zulu I, Lobashevsky ES, Kancheya NG, Schaen MM, Allen SA, Kaslow RA. *Transmission of HIV-1 and HLA-B allele-sharing within serodiscordant heterosexual Zambian couples.* Lancet. 2004;363(9427):2137.
- 21 Musey L, Hughes J, Schacker T, Shea T, Corey L, McElrath MJ. *Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection.* N Engl J Med. 1997;337(18):1267.
- 22 Sterling, T and Chaisson, R. *General clinical manifestations of Human Immunodeficiency Virus infection (including the acute antiretroviral syndrome and oral, cutaneous, renal, ocular, metabolic, and cardiac diseases).* En: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7, Mandell GL, Bennet JE, and Dolin R (Eds), 2010. p.1705.

- 23 Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, Whyte BM, Froelicher ES, Hopkins SG, Reed CM, Mokotoff ED, Cohn DL, Troxler S. *Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States*. JAMA. 1992;267(13):1798.
- 24 Popovich KJ, Hota B, Aroutcheva A, Kurien L, Patel J, Lyles-Banks R, Grasso AE, Spec A, Beavis KG, Hayden MK, Weinstein RA. *Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization burden in HIV-infected patients*. Clin Infect Dis. 2013;56(8):1067. Epub 2013 Jan 16.
- 25 Zervou FN, Zacharioudakis IM, Ziakas PD, Rich JD, Mylonakis E. *Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in HIV infection: a meta-analysis*. Clin Infect Dis. 2014;59(9):1302. Epub 2014 Jul 16.
- 26 Ministerio de salud MINSA – Perú. *Norma Técnica NTS-097 MINSA/DGSP V0.2. Norma Técnica de salud para la atención integral del adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)*. Lima. Perú 2014.
- 27 Palmisano, Lucia y Vella, Stefano. **A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges**. Ann Ist Super Sanità 2011 | Vol. 47, No. 1: 44-48.
- 28 Pau, Alice K & George, Jomy M. **Antiretroviral Therapy: Current drugs**. Infect Dis Clin N Am 28 (2014) 371–402.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>
- 29 Orkin, C; Llibre, JM; Gallien, S; Antinori, A; Behrens, GMN; and Carr, A. **Nucleoside reverse transcriptase inhibitor-reducing strategies in HIV**

- treatment: assessing the evidence.** Reviews in antiretroviral research. En HIV Medicine (2017) DOI: 10.1111/hiv.12534.
- 30 Steven SJ, Pauly GT, Akram A, Melody K, Ambrose A, Schneider JP and Hughes SH. **Rilpivirine and Doravirine have complementary efficacies against NNRTI-Resistant HIV-1 mutants.** Acquir Immune Defic Syndr. 2016 August 15; 72(5): 485–491. doi:10.1097/QAI.0000000000001031.
- 31 Spagnuolo V, Castagna A & Lazzarin A: **Darunavir for the treatment of HIV infection.** (2018) Expert Opinion on Pharmacotherapy, DOI: 10.1080/14656566.2018.1484901.
- 32 Alejos B, Suárez-García I, Bisbal O, Iribarren JA, Asensi V, Górgolas M, et al. (2019). **Choice of the initial antiretroviral treatment for HIV positive individuals in the era of integrase inhibitors.** PLoS ONE 14(8): e0221598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221598>
- 33 Piconi S, Foschi A, Malagoli A, Carli F, Zona S, Milic J, Ricci ED, Rizzardini G and Guaraldi G. **Impact of prolonged maraviroc treatment on non-AIDS-related comorbidities in HIV-positive patients: a retrospective cohort study.** J Antimicrob Chemother doi:10.1093/jac/dkz227
- 34 Rugeles MT, Velilla PA y Montoya CJ. **Mechanisms of human natural resistance to HIV: A summary of ten years of research in the Colombian population.** Biomédica 2011;31:269-80
- 35 Gibson RM, Nickel G, Crawford M, Kyeyune F, Venner C, Nankya I, Nabulime E, Ndashimye E, Art F, Poon Y, Salata RA, Kityo C, Mugenyi P, Quiñones-Mateu ME and Arts EJ. **Sensitive detection of HIV-1 resistance to Zidovudine and impact on treatment outcomes in low-to middle-**

- income countries.** Infectious Diseases of Poverty (2017) 6:163 DOI 10.1186/s40249-017-0377-0
- 36 Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Vandenhende MA, Ingle S, May M, Chene G, Zangerle R, Van Sighem A, Gill MJ, Schwarze-Zander C, Hernandez-Novoa B, Obel N, Kirk O, Abgrall S, Guest J, Samji H, D'Arminio Monforte A, Llibre JM, Smith C, Cavassini M, Burkholder GA, Shepherd B, Crane HM, Sterne J, Morlat P. **Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients.** AIDS. 2015 Jan;29(3):373-83.
- 37 Ribaudó, H. **Virologic failure endpoint definition in clinical trials.** Presented at the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2009 Abstract #580 (Accessed on January 25, 2011).
- 38 Deeks SG, Gange SJ, Kitahata MM, Saag MS, Justice AC, Hogg RS, Eron JJ, Brooks JT, Rourke SB, Gill MJ, Bosch RJ, Benson CA, Collier AC, Martin JN, Klein MB, Jacobson LP, Rodriguez B, Sterling TR, Kirk GD, Napravnik S, Rachlis AR, Calzavara LM, Horberg MA, Silverberg MJ, Gebo KA, Kushel MB, Goedert JJ, McKaig RG, Moore RD. **Trends in multidrug treatment failure and subsequent mortality among antiretroviral therapy-experienced patients with HIV infection in North America.** Clin Infect Dis. 2009;49(10):1582.
- 39 Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, Cargill VA, Chang LW, Gross R, Orrell C, Altice FL, Bangsberg DR, Bartlett JG, Beckwith CG, Dowshen N, Gordon CM, Horn T, Kumar P, Scott JD, Stirratt MJ, Remien RH, Simoni JM, Nachega JB. **Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based**

**recommendations from an International Association of Physicians in
AIDS Care panel.** Ann Intern Med. 2012;156(11):817. Epub 2012 Mar 5.

- 40 Brenner BG and Coutsinos D. **The K65R mutation in HIV-1 reverse
transcriptase: genetic barriers, resistance profile and clinical
implications.** HIV Ther. 2009 Nov 1; 3(6): 583–594. doi: 10.2217/hiv.09.40.



ANEXO N° 1

Ficha de Recolección de Datos			
I. Filiación:			
Paciente:			HC:
Edad:	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	SIS: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Carpeta:
Grado Instrucción: Analfabeta <input type="checkbox"/> Primaria <input type="checkbox"/> Secundaria <input type="checkbox"/> Técnica <input type="checkbox"/> Universitaria <input type="checkbox"/>			
Grupo Poblacional: PG <input type="checkbox"/> HSH <input type="checkbox"/> BiS <input type="checkbox"/> Trans <input type="checkbox"/> Trav <input type="checkbox"/> Lesb <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>			
Pareja(s) Sexual(es): No <input type="checkbox"/> Si/1-No VIH <input type="checkbox"/> Si/1-VIH <input type="checkbox"/> Si/>1-No VIH <input type="checkbox"/> Si/>1-VIH <input type="checkbox"/>			
Diagnóstico VIH: Fecha:		Procedencia:	
CD4 Basal:	Carga Viral:	Estadío VIH:	
Antecedente ITS:			
Comorbilidades:			
II. Tratamiento Antiviral:			
Inicio TARGA: Fecha:		CD4:	CV:
Esquema: AZT+3TC+NVP <input type="checkbox"/> AZT+3TC+EFV <input type="checkbox"/> AZT+3TC+LPV/r <input type="checkbox"/> ABC+3TC+EFV <input type="checkbox"/> ABC+3TC+NVP <input type="checkbox"/>			
ddI+3TC+EFV <input type="checkbox"/> TDF+3TC+EFV <input type="checkbox"/> TDF+3TC+LPV/r <input type="checkbox"/> TDF+FTC+EFV <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>			
RAM: No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Especifique:			
CV Indetectable: 3° mes <input type="checkbox"/> 6° mes <input type="checkbox"/> 9° mes <input type="checkbox"/> 12° mes <input type="checkbox"/> Más <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
III. Desarrollo de Resistencia a TARGA:			
CV>100 copias: Fecha:		Mes tratamiento:	
Signos/síntomas: No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Especifique			
Adherencia: Toma TARGA: 30d/mes <input type="checkbox"/> >20d/mes <input type="checkbox"/> 10-20d/mes <input type="checkbox"/> <10d/mes <input type="checkbox"/>			
RS no protegidas: No <input type="checkbox"/> 1v/mes <input type="checkbox"/> 2-5v/mes <input type="checkbox"/> 6-10v/mes <input type="checkbox"/>			
RS con PVVS(No pareja estable): No <input type="checkbox"/> 1v/mes <input type="checkbox"/> 2-5v/mes <input type="checkbox"/> 6-10v/mes <input type="checkbox"/>			
Genotipo: Resistencia a: ddI <input type="checkbox"/> AZT <input type="checkbox"/> 3TC <input type="checkbox"/> ABC <input type="checkbox"/> EFV <input type="checkbox"/> NVP <input type="checkbox"/> LPV/r <input type="checkbox"/> TDF <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>			
Especifique:			
Mutaciones encontradas:			
Observaciones:			
GCC-2019-MR2-Med Int.			