



**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CENTRO DE POSGRADOS
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA**

Eficacia, toxicidad y tolerabilidad de los esquemas antirretrovirales en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca. 2009 – 2016.

Tesis previa a la obtención del Título
de Especialista en Medicina Interna.

Autor: Md. Diego Raúl Bonifaz Díaz CI: 1804077418

Director: Dr. Javier Fernando Ochoa Muñoz CI: 0101224020

Asesor: Dr. Jaime Rodrigo Morales Sanmartín CI: 0100881564

Cuenca – Ecuador
2018



RESUMEN

OBJETIVO: Determinar eficacia, toxicidad y tolerabilidad de esquemas antirretrovirales utilizados en pacientes con VIH de consulta externa del hospital.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional de cohortes, prospectivo - retrospectivo. El universo correspondió a pacientes que acudieron a consulta (2009 – 2016). Los datos se recogieron tras autorizaciones y firmas de consentimiento informado. Para comprobar la eficacia se realizó carga viral y linfocitos T CD4. Al estudiar la toxicidad indirecta se efectuaron biometría hemática, perfil hepático, renal y lipídico. La tolerabilidad se estableció mediante la presencia de diarrea, náusea, vómito o dolor abdominal. La información se analizó en el software SPSS; para la prueba de hipótesis se utilizó riesgo relativo, intervalo de confianza del 95% y valor $p < 0.05$.

RESULTADOS: Se estudiaron 300 pacientes en dos cohortes: la primera incluyó el esquema administrado en una toma al día: Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz (162 pacientes - 54%) y en la segunda se incluyeron esquemas que se administran en dos o más tomas (138 pacientes - 46%). Ambos grupos demostraron una eficacia del 90,7% y 95,7% respectivamente; diferencia no significativa (RR: 0,94, IC: 95% 0,89 - 1,008 y valor p : 0,07). La toxicidad indirecta se determinó en 17,9% y 23% respectivamente; diferencia no significativa (RR: 1,74, IC: 95% 0,48 - 1,16 y valor p : 0,12). La tolerabilidad se estableció en 80,2% y 50,7% respectivamente; diferencia significativa (RR: 1,58, IC: 95% 1,31 - 1,89 y valor p : 0,00).

CONCLUSIONES: En cuanto a eficacia y toxicidad indirecta ambas cohortes fueron semejantes (niveles óptimos). La monodosis fue mejor tolerada.

PALABRAS CLAVE: ESQUEMAS ANTIRRETROVIRALES, COHORTES, INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA, EFICACIA, TOXICIDAD Y TOLERABILIDAD.



ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the efficacy, toxicity and tolerability of antiretroviral regimens used in patients with HIV in outpatient clinics.

MATERIALS AND METHODS: Observational cohort study, prospective - retrospective. The universe corresponded to patients who attended the consultation (2009 - 2016). The data was collected after authorizations and respective informed consent signatures. Viral load and CD4 T lymphocytes were performed to verify efficacy. When studying the indirect toxicity, hematic biometrics, liver, kidney and lipid profile were performed. The tolerability was established by the presence of diarrhea, nausea, vomiting or abdominal pain. The information was analyzed in the SPSS software; for the hypothesis test, relative risk, 95% confidence interval and $p < 0.05$ value were used.

RESULTS: 300 patients were studied in two cohorts: the first included the scheme administered in one dose per day: Tenofovir / Emtricitabine / Efavirenz (162 patients - 54%) and in the second, schemes were included that were administered in two or more doses (138 patients - 46%). In both cohorts an efficacy of 90.7% and 95.7% respectively was found; non-significant difference (RR: 0.94, CI: 95% 0.89 - 1.008 and p-value: 0.07). Indirect toxicity was determined in 17.9% and 23% respectively; non-significant difference (RR: 1.74, CI: 95% 0.48 - 1.16 and p-value: 0.12). The tolerability was established in 80.2% and 50.7% respectively; significant difference (RR: 1.58, CI: 95% 1.31 - 1.89 and p-value: 0.00).

CONCLUSIONS: Regarding efficacy and indirect toxicity, both cohorts were similar (optimal levels). The single dose was better tolerated.

KEYWORDS: ANTIRETROVIRAL REGIMENS, COHORTS, INFECTION BY THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS, EFFICACY, TOXICITY AND TOLERABILITY.



Índice

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA	8
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. ANTECEDENTES	9
1.2. JUSTIFICACIÓN	10
1.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
2. OBJETIVOS	13
2.1. OBJETIVO GENERAL	13
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3. MARCO TEÓRICO	14
4. HIPÓTESIS	22
5. DISEÑO METODOLÓGICO	22
5.1. TIPO DE ESTUDIO	22
5.2. UNIVERSO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	22
5.3. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA:	23
DESCRIPCIÓN Y ASIGNACIÓN DE LAS COHORTES	23
5.4. ÁREA DE ESTUDIO	24
5.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	24
5.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	24
6. ESQUEMAS DE RELACIÓN DE VARIABLES	25
7. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	26
7.1. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	26
7.2. PROGRAMA UTILIZADO EN EL ANÁLISIS DE DATOS	26
7.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS	27
8. RESULTADOS Y ANÁLISIS	27
8.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN	27
TABLA 1. BASAL DE RESULTADOS – DESCRIPCIÓN POR COHORTES	28
TABLA 2. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRALES	30
TABLA 3. TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIH	31
TABLA 4. EFICACIA DE LOS ESQUEMAS ANTIRRETROVIRALES	32
TABLA 5. TOXICIDAD INDIRECTA	34
TABLA 6. TOLERABILIDAD	36



TABLA 7. DESCRIPCIÓN DE OTROS EFECTOS SECUNDARIOS.....	37
9. DISCUSIÓN	39
10. CONCLUSIONES:.....	43
11. RECOMENDACIONES.....	44
13. ANEXOS	49

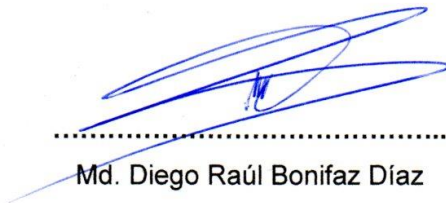


LICENCIA Y AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Md. Diego Raúl Bonifaz Díaz calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales de la tesis “Eficacia, toxicidad y tolerabilidad de los esquemas antirretrovirales en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca. 2009 – 2016. ”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de esta tesis en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 25 de julio del 2018



.....
Md. Diego Raúl Bonifaz Díaz

CI: 1804077418



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Md. Diego Raúl Bonifaz Díaz autor de la tesis "Eficacia, toxicidad y tolerabilidad de los esquemas antirretrovirales en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca. 2009 – 2016." Certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad del autor.

Cuenca, 25 de julio del 2018

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a central vertical stroke, positioned above a horizontal dotted line.

Md. Diego Raúl Bonifaz Díaz

CI: 1804077418



AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA

Con el orgullo viene el oprobio; con la humildad, la sabiduría (Proverbios 11:2).

El amar lo que uno hace día a día forja el carácter para dar lo mejor de sí en el área en la que nuestros talentos pueden ser utilizados de la manera más sublime al servicio de la colectividad, al tener la gran responsabilidad del cuidado de la salud en nuestras manos; como galenos, esforzarnos con ahínco y dedicación es parte de nuestro diario vivir.

Gradualmente se han ido presentando en nosotros retos que nos enfrentan a realidades distintas y es nuestro querido país Ecuador, testigo de la lucha que toman como parte de sí cientos de estudiantes que desde las aulas de sus prestigiosas casas universitarias, como la muy insigne Universidad de Cuenca y sus instituciones públicas, a la palestra el Hospital Vicente Corral Moscoso, que como un sueño anhelado se anclan en una de las ciudades más bellas del territorio y porque no decirlo del mundo entero, Cuenca cuna de personajes ilustres, destacados y comprometidos a sus nobles tareas ya sea como autoridades, administrativos, docentes, personal médico, de enfermería u operativo que en cada una de sus lugares de trabajo han permitido nuestra formación como especialistas en Medicina Interna.

A cada uno de ustedes estimados y estimadas lectores, mi más humilde agradecimiento y dedicatoria del presente trabajo investigativo, al igual que a mi amada familia por su apoyo integral e incondicional que han permitido llegar hasta el peldaño que hoy curso, sin duda no puedo dejar de agradecer también a nuestros estimados pacientes que confían a nuestro criterio su salud, elemento fundamental para la vida, que constituye uno de los regalos más preciados que Dios nos da, a todos ustedes con todo respeto y a través de estas palabras quisiera llegar con un afectuoso saludo y abrazo para poder decirles de todo corazón muchas gracias por todo.



1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES

Desde la aparición de los primeros casos de personas con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), en el año 1981, en Estados Unidos, en un grupo de personas que presentaban un patrón de neumonía particular provocado por *Pneumocystis carinii* en Los Ángeles, surge la necesidad de investigar a fondo esta infección que provoca inmunosupresión en las personas afectadas.

En Ecuador el primer caso confirmado de VIH se describe en 1984, mientras se incrementaban el número de casos, se convirtió en una de las principales preocupaciones en el área de salud pública, a tal punto que en el año 2008 el estado destinó alrededor de 4 millones de dólares para el manejo integral de esta patología.

El Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca, al ser un referente de toda la zona 6 que corresponde a las provincias de Azuay, Cañar y Morona Santiago, ha conformado un equipo de profesionales multidisciplinario, comprometidos al manejo integral de esta infección en espacios físicos que garantizan confidencialidad y acceso a varios servicios complementarios como: infectología en las área de consulta externa, hospitalización, epidemiología, enfermería, psicología, farmacia, trabajo social, otras especialidades y servicio administrativo.

Tras establecer el diagnóstico definitivo siguiendo los estándares y normativas nacionales e internacionales; estos pacientes se denominan personas que viven con el virus del SIDA (PVVS), se realiza un abordaje psicológico y apoyo tanto al paciente como a su entorno familiar. Se elabora el historial clínico con evaluación de su estado físico, nutricional y exámenes de laboratorio complementarios como carga viral, linfocitos T CD4, biometría hemática, perfil hepático, renal y metabólico.

El tratamiento farmacológico corresponde a la combinación de al menos tres antirretrovirales de distintas familias: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, inhibidores de proteasa o inhibidores de integrasa.



1.2. JUSTIFICACIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS 2015) la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial, después de haberse cobrado más de 34 millones de vidas hasta ahora, en el año 2014 aproximadamente 1,2 millones de personas fallecieron en todo el mundo a causa del VIH, hasta finales de 2014 se registraron 36,9 millones de personas infectadas a nivel global, de las cuales 2 millones contrajeron la infección durante el mismo año. El Ecuador no ha sido la excepción en cuanto al incremento exponencial del número de casos; al constituirse un problema de salud pública, orientar un manejo integral desde el tratamiento farmacológico y el seguimiento de los casos es prioritario; así como también establecer consejería para disminuir la transmisión de esta infección a nuevas personas.

A nivel internacional se han realizado varios estudios que comparan la eficacia, toxicidad y tolerabilidad de los diferentes esquemas de tratamiento antirretrovirales en PVVS, con el fin de otorgar a estos pacientes la formulación más óptima para lograr niveles adecuados de supresión virológica y mejorar su sobrevida, tomando como referente al esquema triple con Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz en el Ecuador no existen estudios registrados en las plataformas virtuales académicas que comparen estas variables en dicha población.

Al proporcionar un esquema antirretroviral conformado por tres fármacos integrados en una sola formulación, se pretenden mejorar los niveles de adherencia al tratamiento, ya que en muchas de las ocasiones los pacientes se ven abocados a tomar varios fármacos al día y al presentarse algunos efectos secundarios no se completan las dosis y en las evaluaciones consecutivas de exámenes de laboratorio no se evidencian niveles adecuados de carga viral y linfocitos T CD4; lo cual expone a los pacientes a infecciones oportunistas que son causas importantes de mortalidad.

El VIH/sida se ha convertido ya en un problema de salud mundial. El Ecuador no escapa a esta tendencia; sin embargo, la manera de afrontarlo debe prestar atención a las características específicas de la epidemia en el Ecuador desde el punto de vista médico, así como en sus dimensiones social, económica y cultural.



La gravedad y complejidad de la epidemia de VIH/sida demanda, por tanto, de una respuesta transdisciplinaria y multisectorial, además de soluciones integrales y oportunas de prevención, tratamiento y apoyo a los pacientes. Se requiere una buena práctica profesional, pero también de la mejor relación del personal de salud con el paciente para mejorar la consejería y la adherencia al tratamiento.

Esta investigación pretende ser el preámbulo para a nivel local, indicar cuál es el esquema de tratamiento antirretroviral más eficaz, menos tóxicos y mejor tolerado. Así como también proporcionar a través de la plataforma virtual la información a diferentes lectores de otras ciudades del país y del extranjero para incentivar la realización de trabajos parecidos en sus localidades.

El presente trabajo investigativo es una respuesta a esta demanda, y esperamos que se convierta en una herramienta eficaz de atención médica para mejorar y garantizar la calidad de la atención, racionalizar el uso de los recursos en el cuidado clínico, disminuir la variabilidad de la práctica clínica, mejorar la salud de los pacientes y, sobre todo, garantizarles una buena calidad de vida.

1.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según datos del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, en el año 2015 se reportan aproximadamente 33000 casos confirmados de personas que viven con el virus del SIDA (PVVS). Hasta la fecha actual en el Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca se reportan un total de 368 casos confirmados en tratamiento continuo con antirretrovirales (ARV). Cada semana en el servicio de consulta externa de infectología se reciben nuevos casos de personas con resultados confirmatorios para VIH (aproximadamente 2 a 3 casos nuevos por semana).

Se considera que por cada caso confirmado de VIH existen aproximadamente otros 10 posibles casos que corresponden a los contactos sexuales de ese paciente, lo cual nos indica el alarmante incremento del número nuevas infecciones en la actualidad; como lo indica la OMS a través de su último consenso de 2017, se plantea como objetivo disminuir el número de nuevos casos, identificar a la mayor parte de pacientes, asegurar acceso a servicios de salud públicos integrales e incentivar a nivel científico la búsqueda de nuevas formulaciones farmacológicas que garanticen eficacia, menos efectos tóxicos y mejor tolerancia en esta población.



El VIH/SIDA es considerado un problema de salud pública en el mundo, así también en el Ecuador, donde se ha observado una tendencia al incremento en el número de casos nuevos notificados de VIH y SIDA, principalmente en los años 2008 y 2009. En el Ecuador, para el período 1984-2010, se registra un acumulado de 18739 casos confirmados de infección por el VIH, 8338 personas que viven con VIH en fase SIDA y un total de 7030 defunciones. En 2010, se registraron 3966 nuevos casos confirmados de infección por VIH y 1301 nuevos casos de SIDA.

La epidemia en el Ecuador es de tipo concentrado, en la cual la prevalencia en la población general es menor a 1% y en poblaciones más expuestas (HSH fundamentalmente) es mayor al 5%. En 2010, la prevalencia en mujeres embarazadas fue de 0,18%; la tasa de incidencia de VIH fue de 27,38 por 100 000 habitantes, y la de VIH en fase sida fue de 9,09 por 100 000. La media del número anual de muertes a causa del sida está alrededor de 700, con una tasa de mortalidad 5,08 por 100000 habitantes. El número de infecciones es mayor en hombres que en mujeres, y representa una razón hombre-mujer de 2,65 en VIH y de 2,48 para SIDA. El 83,15% de los casos VIH pertenece al grupo etario de 15-54 años y el 82,86% de los casos SIDA está en el grupo de 20-49 años. Al final de 2010, 6765 personas que vivían con VIH estaban recibiendo tratamiento ARV.

Establecer el inicio del tratamiento antirretroviral más eficaz, menos tóxico y mejor tolerado es una de las prioridades dentro del abordaje de esta infección (según datos del último consenso establecido en cuanto al tratamiento antirretroviral publicado en año 2018 por el grupo de estudio del SIDA CEIMC - GeSIDA), es por esta razón que se ha contemplado la necesidad de determinar localmente cuál es el esquema antirretroviral más óptimo. Se plantea entonces a partir de todos los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral en la consulta externa de Infectología del Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca, realizar un estudio observacional de tipo retro - prospectivo durante el período 2009 – 2016 para estudiar estas variables, repartidos en dos cohortes en donde se analizarán la eficacia, toxicidad y tolerabilidad. Con estos resultados podremos contribuir a la utilización más óptima de los esquemas de tratamientos antirretrovirales así como a determinar localmente cuál es el esquema más eficaz, menos tóxico y mejor tolerado.



2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar el esquema antirretroviral óptimo en el tratamiento de personas que viven con el virus del SIDA (PVVS) en el servicio de consulta externa de Infectología del Hospital Vicente Corral Moscoso.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1. Describir las características generales de la población estudiada como: edad, procedencia, ocupación, nivel de instrucción, estado civil, género, orientación sexual estado nutricional y acceso a seguridad social.

2.2.2. Establecer el esquema antirretroviral más eficaz.

2.2.3. Identificar el esquema antirretroviral menos tóxico.

2.2.4. Conocer el esquema antirretroviral mejor tolerado.



3. MARCO TEÓRICO

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIH

El diagnóstico temprano y el inicio oportuno del tratamiento antirretroviral (ARV) constituyen el elemento central en la atención integral y una intervención fundamental en prevención primaria y secundaria. Las personas que viven con VIH deben participar activamente en el proceso de atención y estar informadas de las posibilidades de tratamiento ARV existentes, así como del tratamiento para las enfermedades oportunistas¹⁻².

El principal reto al elegir las intervenciones consiste en reducir la morbilidad y mortalidad de las personas afectadas, mejorar su calidad de vida y reducir el riesgo de transmisión del VIH. Antes de iniciar la terapia antirretroviral, el paciente debe compartir y comprender los objetivos del tratamiento y la necesidad de una adecuada adherencia. Los objetivos del tratamiento ARV son: reducir la morbilidad y prolongar la supervivencia, mejorar la calidad de vida, restaurar y preservar la función inmunológica, suprimir al máximo y por el mayor tiempo posible la reproducción viral y evitar la transmisión materno infantil¹⁻³.

ELECCIÓN DE PAUTAS TERAPÉUTICAS

Para decidir cuáles son los regímenes que deben prescribirse, se debe tener en cuenta la eficacia, toxicidad y tolerancia a los ARV. Los antiretrovirales se clasifican en: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos: Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Didanosina (ddl) Abacavir (ABC) Tenofovir (TDF) Emtricitabina (FTC). Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos: Efavirenz (EFV) Nevirapina (NVP) Etravirina (ETV). Inhibidor de la proteasa: Lopinavir + Ritonavir (LPV/RTV) Saquinavir (SQV) Atazanavir (ATV) Darunavir (DRV). Inhibidor de la integrasa: Raltegravir (RLV)⁴⁻⁵.

La adopción de un régimen combinado de tres fármacos en un comprimido de una toma diaria, como el esquema preferencial, representa la forma más simple de optimizar el tratamiento farmacológico. Estos regímenes combinados se asocian a una mejor adherencia, calidad de vida y también a una mejor tasa de supresión virológica. En el Ecuador están disponibles las siguientes ARV en dosis fija combinada: AZT + 3TC, ABC + 3TC, TDF + FTC y TDF + FTC + EFV, en ciertos casos particulares se



procede a combinar diferentes fármacos antirretrovirales en base al perfil de respuesta del paciente frente al virus⁵.

Sax P. y cols. USA 2012 estudiaron 700 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento ARV con monodosis TDF/FTC/EFV (352) y polidosis (348), no hubo diferencias significativas en la eficacia con 84,1% y 87,6% respectivamente (p: 0,001)¹⁶. Gallant. J. y cols. USA 2017 estudiaron el uso de ARV y evaluaron la eficacia a las semanas 48 y 144 encontrándose niveles de eficacia del 85,2% y 87,4% respectivamente en 692 pacientes (RR: 0,90, IC 95% 0,64 - 1,76, p: 0,001)¹⁸.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRALES

Los esquemas disponibles son prescritos en las unidades de segundo y tercer nivel de atención, que cuentan con profesionales de salud capacitados para la atención de VIH, de acuerdo con la prestación de servicios establecida para el respectivo nivel. El tratamiento de elección de la infección por VIH-1 en el momento actual consiste en una combinación de al menos tres fármacos, que incluyan dos ITRN + un ITRNN, o, en el caso de existir contraindicación para este último, dos ITRN + IP/r⁶.

Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir disminuir la carga viral en aproximadamente en el 70% de casos, a las 48 semanas de tratamiento. Se preferirán los ARV en dosis fijas combinadas. El esquema inicial de elección será TDF/FTC/EFV, con las siguientes alternativas: en caso de enfermedad renal preexistente no utilizar TDF. En estos casos el esquema recomendado es ABC/3TC+ EFV. Si se encuentra contraindicado el uso de ABC, sustituirlo por AZT. En caso de trastornos neuropsiquiátricos, el esquema recomendado es TDF/FTC + ATV/r⁶⁻⁷.

El esquema TDF/FTC/EFV en dosis fijas combinadas se recomendó como uno de los esquemas óptimos en la reunión de expertos realizada en Londres en abril del 2011, sobre prioridades a corto plazo para la optimización del tratamiento, organizada por la OMS. Las características que debe tener un esquema óptimo, y con las que cumple el esquema TDF/FTC/EFV, son:



EFICACIA, TOXICIDAD Y TOLERABILIDAD DE LOS ESQUEMAS ARV

Seguridad y eficacia: un esquema óptimo debe ser equivalente o superior a los medicamentos disponibles actualmente, y debe requerir mínimo monitoreo de laboratorio. Tolerancia: debe tener mínimos efectos adversos y toxicidades, y reducir el fracaso del tratamiento. Durabilidad: debe presentar una alta barrera a la resistencia, y tener una vida media larga para permitir flexibilidad en el horario de la toma de dosis y minimizar la probabilidad de generación de resistencia como resultados de dosis perdidas. Estabilidad: debe ser estable al calor y de almacenamiento sencillo durante largos periodos de tiempo, con estabilidad molecular. Conveniencia: debe ser adecuado para la toma una vez al día en dosis fijas combinadas (idealmente una pastilla al día). Poblaciones especiales: debe ser efectivo en todas las poblaciones, y en combinación con el tratamiento de otras afecciones médicas: hombres y mujeres de todas las edades, personas con coinfecciones, incluyendo tuberculosis, malaria y hepatitis virales. Costo: debe estar disponible al menor precio sostenible. Sobre el uso de los esquemas preferenciales y alternativos deberán tenerse en cuenta las siguientes consideraciones principales⁸⁻⁹:

No utilizar tenofovir (TDF) en caso de enfermedad renal preexistente. En estos casos el esquema recomendado es lamivudina + abacavir + efavirenz (3TC + ABC + EFV). Evitar el uso de zidovudina (AZT) en pacientes con anemia moderada o severa (hemoglobina menor de 8 g/dl a nivel del mar, y en otras regiones menor a 10 g/dl). No debe utilizarse EFV en las siguientes condiciones: hipersensibilidad a este medicamento, en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos y en quienes tengan trabajos nocturnos o con ocupaciones que requieran precisión¹⁰⁻¹.

En estas circunstancias el esquema recomendado es TDF + FTC + ATZ/r, con respecto al uso de ABC, debe tenerse precaución con cargas virales mayores a 100000 copias/ml. Antes de comenzar la terapia con ABC, se debe informar sobre la reacción de hipersensibilidad. Si hay sospecha de hipersensibilidad a este medicamento, debe suspenderse definitivamente y no reiniciarlo. En el futuro, el país debe propender a la realización de HLA B 5701. Si se contraindica el ABC sustituirlo por AZT. Para el caso de pacientes que reciben en su esquema de inicio, como tercera droga ATV/R y que presenten efectos secundarios a esta, se recomienda



reemplazarla con LVR/r, DRV/r o RAL, con previa autorización del Comité Técnico de la Estrategia Nacional del VIH/sida, del MSP¹²⁻¹³.

Division of AIDS (DAIDS), USA 2014, mencionan los principales efectos secundarios por el uso de ARV divididos en sistemas, que inciden en la adherencia del paciente al tratamiento, a nivel gastrointestinal: diarrea, náusea, vómito y dolor abdominal; en otros sistemas se registran cefalea, mareo, insomnio, astenia. Además, se mencionan los exámenes de laboratorio que se deben realizar para la vigilancia de efectos tóxicos como biometría hemática, perfil hepático, renal y lipídico⁹.

Sax P. y cols. USA 2012 estudiaron 700 pacientes divididos en dos cohortes, la presencia de efectos secundarios no fue significativa 18/352 y 13/348 de (RR: 3,6, IC 95% 1,6 – 8,8), con la monodosis los efectos secundarios más frecuentes fueron mareo, alteraciones del sueño, insomnio y rash; mientras con la polidosis fue náusea. Se observó riesgo de elevación de los valores de creatinina con el grupo que usó polidosis (p: 0,001). En el estudio de Sax P. y cols. la elevación de triglicéridos se observó más en polidosis que en monodosis y alteración del perfil hepático en 15 – 18% respectivamente (p: 0,001). En cuanto al perfil hepático estuvo alterado en el 0% y 0,7% respectivamente. Estudios observacionales demuestran que los pacientes tienen preferencia a tomar una sola pastilla al día en comparación a tratamientos con varias dosis al día¹⁶.

Currier J. y cols. USA 2010, comparó en 429 pacientes la eficacia, efectos adversos y tolerabilidad con coformulaciones ARV, en el análisis descriptivo se menciona que el 67% fueron mujeres, 84% correspondían a etnias afrodescendientes o hispanas, la mayoría de mujeres abandonaron el tratamiento por falla virológica (regresión logística: 9,6 puntos, IC 95% 19,9 – 0,7, p: 0,067) los eventos adversos fueron similares en ambos géneros, los más frecuentes fueron: náusea (5,2%), diarrea (4,5%) y rash (2,1%)¹³.

Clotet B. y cols. USA 2014, estudiaron la eficacia de una dosis de dolutegravir y coformulaciones con darunavir + ritonavir en pacientes con VIH (FLAMINGO) a un total de 484 pacientes, a la semana 48 se evidenció una eficacia del 90% y 83% respectivamente (diferencia ajustada: 7,1, IC 95% 0,9-13,2 p: 0,025), se encontraron efectos secundarios en el 2% y 4% respectivamente; los más frecuentes fueron



diarrea 17%, náusea 16% y cefalea 15%. Los pacientes que recibieron dolutegravir tienen menor riesgo de presentar dislipidemia 16% menos ($p: 0,001$). Demostrándose que una sola dosis formulada de ARV con dolutegravir fue superior a darunavir + ritonavir en cuanto a eficacia, toxicidad y tolerabilidad¹⁹.

FALLO TERAPÉUTICO

Se define como respuesta virológica adecuada cuando la carga viral es < 50 copias/ml al sexto mes de tratamiento. Cualquiera de las siguientes situaciones define como fracaso virológico: a) CVP detectable a las 24 semanas de iniciado el tratamiento en situación de máxima adherencia, o b) si tras alcanzar una CVP indetectable, esta vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas con al menos cuatro semanas de intervalo. Se recomienda intervenir con reforzamiento en adherencia antes de repetir la CVP¹⁴⁻¹⁵.

De acuerdo a las Guías para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes infectados con HIV-1 publicadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos; las implicaciones clínicas de niveles de RNA viral en el rango entre 48 y 200 copias/ml en un paciente recibiendo tratamiento son controversiales. Se considera que este rango no significa replicación viral en curso con emergencia de resistencia. Un análisis retrospectivo mostró que usar el nivel de >200 copias/ml como falla virológica tiene el mismo valor predictivo que el nivel de >50 copias/ml. Niveles persistentes de RNA viral mayores de 200 copias/ml a menudo están asociados con evidencia de evolución viral y acumulación de mutaciones de resistencia a medicamentos, esto es particularmente común cuando los niveles son mayores de 500 copias/ml. Niveles de RNA viral en plasma persistentes en el rango de 200 a 1000 copias/ml, deben por lo tanto ser considerados como falla terapéutica. Es muy importante tener presente que si se lleva a cabo la determinación de CVP tras un proceso viral intercurrente o luego de ser vacunado (por ejemplo, de la vacuna antigripal o frente a la hepatitis B), pueden existir rebotes transitorios de la CVP, por lo tanto, en tales situaciones se recomienda un nuevo análisis después de cuatro semanas¹⁶⁻¹⁷.

Roever L. y cols. Brazil 2018 presentan un meta análisis sobre el uso de estatinas en pacientes con VIH estableciéndose que por el uso de ARV aumenta el



riesgo de presentar eventos cardiovasculares como infarto de miocardio o eventos cerebrovasculares en comparación con la población general que no tiene la infección secundarios a la dislipidemia que se produce como consecuencia del uso de ARV⁴.

Worm S. y cols. USA 2012 realizaron comparaciones con presencia de muertes relacionadas a eventos cerebrovasculares o cardiovasculares relacionadas a dislipidemias provocadas por el uso de ARV (RR: 1,22, IC 95% 0,95-1,57), el uso de inhibidores de la proteasa como Ritonavir/Lopinavir podrían provocar arritmias cardiacas como prolongación del intervalo QT y RR. Investigadores para la estrategia del manejo del tratamiento antirretroviral en VIH (SMART) por sus siglas en inglés un total de 250 pacientes de 49737 presentaron eventos cardiovasculares (1,06/1000 pacientes) encontrándose relación con los fármacos de la familia inhibidores de la proteasa (RR: 1,10, IC 95% 1,05 – 1,44, p: 0,001)⁵. Stein D. y cols. USA 2013, mencionan que las enfermedades cardiovasculares con causa frecuente de muerte en las personas que viven con el virus del SIDA (PVVS)⁸.

En caso de fallo virológico se debe citar al paciente lo más pronto posible para revisar la adherencia y la presencia de otras enfermedades o condiciones que pudieran afectar a la respuesta al tratamiento. En forma multidisciplinaria se debe enfatizar la adherencia, asegurar que hay disponibilidad de medicamentos y repetir la carga viral después de cuatro semanas de buena adherencia. Ante un fracaso virológico, es recomendable repetir la CVP para confirmarlo y se debe cambiar el esquema lo antes posible, con el fin de evitar la acumulación de mutaciones y la elevación de la CVP, facilitando de este modo la respuesta al nuevo tratamiento¹⁸⁻¹⁹.

Los blips son valores aislados de CVP cerca del umbral de detección en pacientes en tratamiento y con CVP suprimida, que vuelve a reportarse como suprimido en el control posterior sin cambio de esquema. Habitualmente, son valores < 200 copias/ml. En la mayoría de estudios, los blips aislados no se asocian a mayor riesgo de fracaso. En un paciente con blips frecuentes, debe evaluarse la potencia del tratamiento y especialmente la adherencia al mismo. Como tratamiento alternativo en caso de fallo virológico se recomienda un inhibidor de la proteasa reforzado (IP/r) con dos análogos nucleósidos (INTI). ATV/r y LPV/r son los IP/r de elección para TARV de rescate. Se recomiendan opciones simplificadas con un segundo INTI. Si en el



régimen preferencial se utilizó AZT, utilizar TDF + 3TC (o FTC) como INTI de base en el régimen alternativo. Si en el régimen de primera línea se administró TDF, utilizar AZT + 3TC como INTI de base en el régimen de segunda línea¹⁷.

MODIFICACIÓN DEL ESQUEMA EN CASO DE FALLO VIROLÓGICO

Para el caso de esquemas utilizados en primera línea y que no sean los anteriormente mencionados (preferencial o alternativo), la modificación del esquema ARV deberá ser recomendado por el Comité de Resistencias Interinstitucional. Sin embargo, el tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de tratamiento se denomina terapia de rescate avanzado. En esta situación, la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las tres familias de antirretrovirales más utilizadas: ITIAN, ITINN e IP. Es indispensable, por ello, un estudio genotípico que determine qué antirretrovirales se encuentran activos. Esta prueba debe realizarse mientras el paciente esté recibiendo aún el tratamiento en falla y con cargas virales mayores de 1000 copias/ml¹⁹.

El esquema de segundo fallo debe ser manejado únicamente en el tercer nivel de atención en salud y debe ser analizado por el Comité de Resistencias Interinstitucional. El objetivo de un esquema de rescate es lograr la completa supresión viral por el mayor tiempo posible. Se deben revisar los antecedentes de resistencia y toxicidades previas, así como la historia de ARV recibidos. Debe tratarse al paciente con una combinación de fácil adherencia con al menos dos fármacos activos, preferiblemente tres, que podrían incluir: un IP reforzado (DRV/r) o Tripanavir, que por el momento no existe en el país. Uno o dos ITRN; considerar agregar 3TC o FTC para mantener la mutación M184V, que mejora la respuesta al TDF y AZT. Inhibidor de Integrasa (RAL). ITRNN de segunda generación: ETV. Inhibidor de CCR5: MVC Existen numerosos ensayos clínicos que han comparado diferentes tratamientos de rescate. En todos ellos, se han utilizado un IP/r, una pareja de ITIAN, y el fármaco nuevo en evaluación. Son estudios difícilmente comparables entre sí por la heterogeneidad de la población, tratamientos previos, criterios de eficacia, tiempo de seguimiento y tipo de terapia optimizada, utilizada dependiendo de los fármacos disponibles comercialmente en la época de realización del estudio¹⁹.



Tanto ENF, como TPV/r, DRV/r, ETR, MVC y RAL han demostrado superioridad frente a placebo en todos los parámetros de eficacia en sus respectivos estudios principales, siempre en combinación con el mejor tratamiento optimizado disponible en el momento de realización del estudio. No existen estudios comparativos entre ellos en tratamientos de rescate. La experiencia con el Lopinavir/r (LPV/r) en terapia de rescate se ha obtenido de los ensayos clínicos realizados por el resto de IP/r, que utilizan LPV/r como IP comparador. Tanto TPV/r como DRV/r han demostrado superioridad respecto a LPV/r en este escenario. LPV/r no es un fármaco de elección en tratamiento de rescate avanzado²⁰.

Boyd S. y cols. USA 2011 mencionan que la resistencia al uso de ARV convencionales se ha reportado en el 8 al 15% de los pacientes infectados con VIH⁶. La guía Human Immunodeficiency Virus 1 Infection Developing Antirretroviral Drugs for Treatment 2015 mencionan que en año 1997 existían según la FDA 13 fármacos antirretrovirales y que las directrices actuales recomiendan el uso de esquemas que demuestren ser eficaces, seguros y adecuadamente tolerados, dando preferencia a las formulaciones farmacéuticas que se administren en una sola toma al día (monodosis)¹².

El Darunavir/r (DRV/r) es un inhibidor potenciado de la proteasa que presenta una alta afinidad por la proteasa y es muy potente in vitro e in vivo frente a la cepa salvaje y las mutantes con resistencias a múltiples antirretrovirales, incluyendo IP/r. Es el IP/r de elección en un tratamiento de rescate avanzado, a dosis BID 42 (600/100 mg BID), y debe incluirse siempre en este régimen, hay pocos casos de toxicidad grave o resistencia, que son muy infrecuentes. La Etravirina es un ITINN de segunda generación activo frente a determinadas cepas de VIH-1 con mutaciones de resistencia frente a EFV y NVP. Si no es posible el cambio, se recomienda mantener el esquema que se encuentre utilizando a pesar del fallo, con el fin de demorar la progresión clínica y el deterioro inmunológico²⁰.



4. HIPÓTESIS

El esquema antirretroviral que incluye tres fármacos: Tenofovir, Emtricitabina y Efavirenz de 300 – 200 – 600 mg respectivamente es la presentación monodosis que resultaría ser la más eficaz, la que produce menores efectos tóxicos y la mejor tolerada.

5. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional analítico dividido en dos cohortes de seguimiento retro – prospectivo: tomando en cuenta a las personas que viven con el virus del SIDA (PVVS) y en tratamiento farmacológico en consulta externa de infectología del Hospital Vicente Corral Moscoso desde enero de 2009 hasta diciembre de 2016.

5.2. UNIVERSO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Tomando en cuenta la prevalencia de Infección del VIH en el Ecuador se reporta como 4 por cada 1000 personas según datos del Ministerio de Salud Pública, en el Hospital Vicente Corral Moscoso se reportan 368 casos confirmados de los cuales aproximadamente 300 acuden continuamente a sus controles mensuales en consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso.



5.3. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se aplicó la fórmula con población conocida:

$$n = \frac{N \times Z^2 \times p \times q}{e^2 \times N - 1 + Z^2 \times p \times q}$$

$$n = (368 \times (1,96)^2 \times 0,04 \times 0,96) / ((0,01)^2 \times (368 - 1) + (1,96)^2 \times 0,04 \times 0,96) = 294,6$$

n= tamaño de la muestra

N= población

Z²= nivel de confianza = 95%

p= probabilidad de la enfermedad = 0,04

q= probabilidad de no enfermedad = 0,96

e²= margen de error = 1%

Tamaño de muestra = 294,6

Se calculó con el programa Epidat versión 3,1 con un margen de error del 1%, la prevalencia de la enfermedad del 0,04% es igual a 295

Se trabajó con toda la población conocida, es decir 300 pacientes y se dividió en dos cohortes según el esquema de tratamiento antirretroviral: la primera incluyó el esquema administrado en una toma al día: Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz (162 pacientes - 54%) y en la segunda se incluyeron esquemas que se administran en dos o más tomas (138 pacientes - 46%). Se realizó un seguimiento retro - prospectivo desde enero de 2009 hasta diciembre de 2016.

DESCRIPCIÓN Y ASIGNACIÓN DE LAS COHORTES

Todos los casos confirmados de infección por el virus de inmunodeficiencia humana son registrados en un sistema informático sustentado en la plataforma virtual del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, se realizó equiparación de los datos tanto en los registros físicos de las historias clínicas como en el sistema de consulta externa y farmacia para verificar los esquemas de tratamiento que recibían los pacientes. No se intervino en la asignación a las cohortes ya que los pacientes ya se entraban



recibiendo sus respectivos esquemas; de tal manera que lo que se procedió a realizar fue ubicar a cada paciente en cada cohorte: expuesta (tratamiento en monoformulación) y no expuesta (tratamiento en coformulación). Cabe mencionar que en el sistema informático se registraron alrededor de 368 casos desde el año 2009 algunos de los cuales pueden permanecer en observación o ser sometidos a cambios de esquemas de tratamientos antirretrovirales por diversas circunstancias como fracaso terapéutico, signos indirectos de toxicidad por sus efectos secundarias o la intolerancia que podrían presentar los pacientes.

Para el análisis de las cohortes se tomó en cuenta los esquemas terapéuticos antirretrovirales divididos en dos grupos, el primero de ellos corresponde al esquema que se administra en **monodosis** (cohorte expuesta), con 162 pacientes (54%) y el segundo grupo al que se administra en **más de una dosis al día** (cohorte no expuesta) con 138 pacientes (46%).

5.4. ÁREA DE ESTUDIO

El estudio se realizó en el área de consulta externa de infectología del Hospital Vicente Corral Moscoso en pacientes que asisten a consultas desde enero de 2009 hasta diciembre de 2016.

5.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

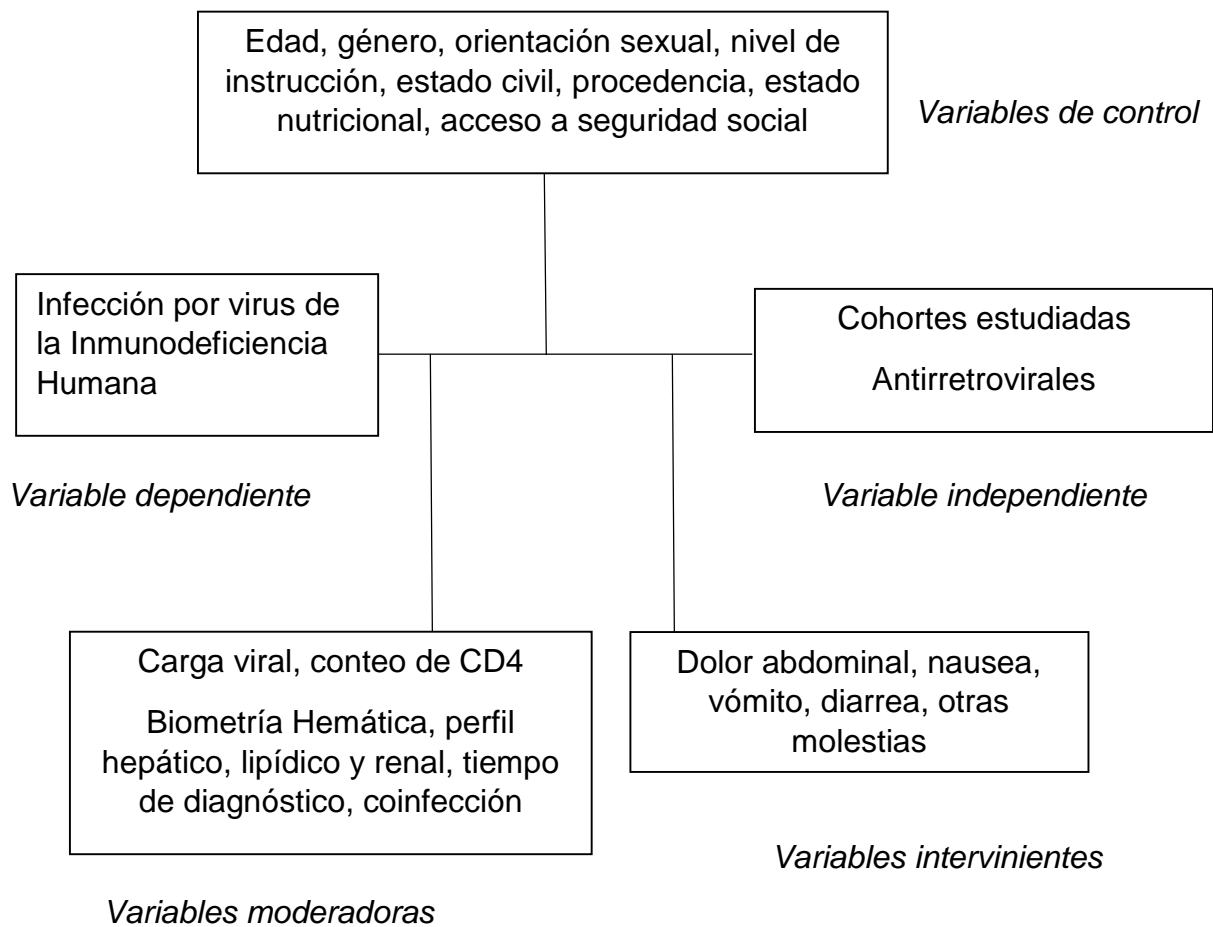
Todos los pacientes de género masculino y femenino de 15 años o más con diagnóstico confirmado de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que asistieron a consulta externa de infectología del Hospital Vicente Corral Moscoso desde el 2 enero de 2009 hasta el 30 de diciembre de 2016.

5.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres embarazadas, neonatos, lactantes, niños, niñas y adolescentes hasta los 14 años, 11 meses, 30 días de vida ya que estos pacientes son atendidos en sus unidades de especialidades específicas: ginecología y obstetricia, neonatología y pediatría.



6. ESQUEMAS DE RELACIÓN DE VARIABLES





7. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Previo oficio dirigido a las autoridades del Hospital Vicente Corral Moscoso y tras aprobación del protocolo de tesis, se solicitó el permiso para acceder a la base de datos de los pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana que asisten a consulta externa de infectología durante el período 2009 – 2016.

Se revisaron las historias clínicas digitales y las físicas, los datos obtenidos se registraron en la hoja de recolección de datos individual, se introdujeron en el programa estadístico Epidat, y se procedió con el análisis, buscando establecer estadísticamente la relación causal entre dichas variables; teniendo en cuenta que la variable dependiente es la infección por el virus de inmunodeficiencia humana; variables independientes son los esquemas de tratamiento antirretrovirales. Posteriormente se desarrolló los respectivos gráficos explicativos y se inició el análisis y discusión de los resultados obtenidos de la investigación. Ver anexo 1 (Instrumento de recolección de datos).

7.1. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de las variables asociadas se aplicó la tabla tetracórica, en donde se relacionó a los pacientes expuestos al factor versus los no expuestos, según los esquemas de tratamiento antirretrovirales utilizados. Se buscó asociación estadísticamente significativa mediante riesgo relativo, intervalo de confianza del 95% y valor p. Los datos descriptivos fueron presentados en porcentajes, promedios, desviación estándar y mediana los mismos que fueron ingresados en la tabla basal y tabla de resultados.

7.2. PROGRAMA UTILIZADO EN EL ANÁLISIS DE DATOS

Los datos obtenidos de la investigación se ingresaron en la tabla basal y de resultados y fueron sometidos al análisis con el software estadístico SPSS.



7.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La autorización para realizar el estudio se lo hizo a través de la aprobación pertinente por el comité de Bioética de la Facultad de Medicina – Universidad de Cuenca; tras lo cual se realizó una petición a las autoridades del Hospital Vicente Corral Moscoso y firma del consentimiento informado a los participantes; la identidad de las personas incluidas en el estudio no fueron reveladas, guardando el derecho de confidencialidad, así como cumpliendo con los principios éticos, normas y procedimientos vigentes a nivel internacional.

8. RESULTADOS Y ANÁLISIS

8.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN

Se presenta a continuación el análisis descriptivo de la población estudiada tomando en cuenta las siguientes variables: edad, grupos etarios, género, orientación sexual, nivel de instrucción, estado civil, acceso a seguridad social, procedencia y estado nutricional.



TABLA 1. BASAL DE RESULTADOS – DESCRIPCIÓN POR COHORTES

CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS	COHORTE EXPUESTA N=162	COHORTE NO EXPUESTA N=138
ADOLESCENTE 15-20 AÑOS	7 (4,3%)	0 (0%)
ADULTO JOVEN 21-35 AÑOS	103 (63,6%)	58 (42%)
ADULTO MADURO 36-64 AÑOS	49 (30,2%)	78 (56,5%)
ADULTO MAYOR 65 AÑOS O MÁS	3 (1,9%)	2 (1,4%)
MASCULINO	134 (82,7%)	81 (58,7%)
FEMENINO	28 (17,3%)	57 (41,3%)
HETEROSEXUAL	63 (36,9%)	87 (63%)
HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES	89 (54,9%)	42 (30,4%)
BISEXUAL	10 (6,2%)	6 (4,3%)
TRANSEXUAL	0 (0%)	3 (2,2%)
PRIMARIA	54 (33,3%)	44 (31,9%)
SECUNDARIA	70 (43,2%)	66 (47,8%)
SUPERIOR	38 (23,5%)	28 (20,3%)
SOLTERO	113 (69,8%)	64 (46,4%)
CASADO	20 (12,3%)	34 (24,6%)
DIVORCIADO	17 (10,5%)	18 (13%)
VIUDO	2 (1,2%)	7 (5,1%)
ASEGURADO	18 (11,1%)	10 (13,8%)
NO ASEGURADO	144 (88,9%)	119 (86,2%)
AZUAY	104 (64,2%)	103 (14,6%)
OTRA PROVINCIA	58 (35,8%)	35 (25,4%)
DESNUTRUCIÓN	1 (0,6%)	2 (1,4%)
NORMAL	104 (64,2%)	81 (58,7%)
SOBREPESO	43 (26,5%)	37 (26,8%)
OBESIDAD GRADO 1	11 (6,8%)	15 (10,9%)
OBESIDAD GRADO 2	3 (1,9%)	3 (2,2%)



Análisis: La edad más frecuente en la cohorte expuesta fue el adulto joven: 63,6% y en la cohorte no expuesta fue del grupo adulto maduro: 56,5%. El género masculino fue el más frecuente en las dos cohortes: 82,7% y 58,7% respectivamente. La orientación sexual más frecuente en la cohorte expuesta fue el homosexual (hombres que tienen relaciones sexuales con hombres HSH): 54,9%; en la cohorte no expuesta fue el grupo heterosexual: 63%. El nivel de instrucción más frecuente correspondió a secundaria en ambas cohortes: 43,2% y 47,8% respectivamente. El estado civil más frecuente en ambas cohortes fue el soltero: 69,8% y 46,4% respectivamente. La mayor parte de pacientes no tuvieron acceso a seguridad social en ambas cohortes con 88,9% y 86,2% respectivamente. La mayor parte de pacientes provinieron de la provincia del Azuay en ambas cohortes: 64,2% y 74,6% respectivamente. El estado nutricional más frecuente correspondió al normal en ambas cohortes: 64,2% y 58,7% respectivamente.

TABLA 2. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRALES USADOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH QUE ACUDIERON A CONSULTA EXTERNA (PERIODO 2009-2016)

ESQUEMAS ANTIRRETROVIRALES		
	Frecuencia	Porcentaje
TDF+FTC+EFV (Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz)	162	54,0 %
AZT/3TC+LPV+RTV (Zidovudina/Lamivudina/Lopinavir/Ritonavir)	43	14,3 %
AZT/3TC+EFV (Zidovudina/Lamivudina/Efavirenz)	28	9,3 %
ABC/3TC+LPV+RTV (Abacavir/Lamivudina/ Lopinavir/Ritonavir)	17	5,7 %
TDF+FTC+RAL (Tenofovir/Emtricitabina/Raltegravir)	17	5,7 %
ABC+3TC+EFV (Abacavir/Lamivudina/ Efavirenz)	18	6,0 %
TDF+FTC+LPV+RTV (Tenofovir/Emtricitabina/Lopinavir/Ritonavir)	9	3,0 %
TDF+FTC+DRV+RTV (Tenofovir/Emtricitabina/Darunavir/Ritonavir)	4	1,3 %
DRV+RTV+ETR+DTG (Darunavir/Ritonavir/ Etravirina/Dolutegravir)	2	0,7 %
Total	300	100 %

Análisis: Se determinó que se utilizan nueve combinaciones de fármacos antirretrovirales de los cuales Tenofovir, Emtricitabina y Efavirenz (monoformulación) con 162 pacientes (54%) tiene el mayor porcentaje de uso. Se determinó que el resto de tratamientos correspondió a 8 posibles combinaciones de fármacos antirretrovirales que corresponden a 138 pacientes (46%). Cabe mencionar que el mayor porcentaje en la primera cohorte se presenta de esta manera porque el tratamiento inicial en estos pacientes corresponde a este.



TABLA 3. TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIH EN PACIENTES QUE ACUDIERON A CONSULTA EXTERNA DE INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, PRESENTADO EN AMBAS COHORTES (PERIODO 2009-2016)

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO					
MESES	1 - 6 MESES	7 - 12 MESES	MÁS DE 12 MESES	TOTAL	PORCENTAJE
COHORTE EXPUESTA (MONODOSIS)	40 (24,7%)	23 (14%)	99 (61,1%)	162	100%
COHORTE NO EXPUESTA (POLIDOSIS)	5 (3,6%)	9 (6,5%)	124 (89,9%)	138	100%

	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
COHORTE EXPUESTA	234	1	28,2 MESES (2,35 AÑOS)
COHORTE NO EXPUESTA	191	2	70,99 MESES (5,8 AÑOS)

Análisis: En la primera cohorte, que corresponde al esquema antirretroviral administrado en monodosis; 99 pacientes (61,1%) tuvieron más de un año de diagnóstico, 40 pacientes (24,7%) menos de 6 meses y 23 pacientes (14,2%) tienen de 6 a 12 meses de diagnóstico. En la segunda cohorte que corresponde a los esquemas antirretrovirales administrados en polidosis: 124 pacientes (89,9%) presentaron más de un año de diagnóstico, 9 pacientes (6,5%) tuvieron de 6 a 12 meses de diagnóstico y 5 pacientes (3,6%) menos de 6 meses de diagnóstico.

TABLA 4. EFICACIA DE LOS ESQUEMAS ANTIRRETROVIRALES USADOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIH QUE ACUDIERON A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO (PERIODO 2009-2016)

EFICACIA							
	EFICAZ	INEFICAZ	TOTAL	PORCENTAJE	RR	IC 95%	p
COHORTE EXPUESTA MONODOSIS	147 (90,7%)	15 (9,3%)	162	100%	0,94	0,89-1,008	0,007
COHORTE NO EXPUESTA POLIDOSIS	132 (95,7%)	6 (4,3%)	138	100%			
CONTEO DE CD4							
	≥ 200 /ml	< 200/ml	TOTAL	PORCENTAJE	RR	IC 95%	p
COHORTE EXPUESTA MONODOSIS	126 (77,8%)	36 (22,2%)	162	100%	0,99	0,88-1,12	0,5
COHORTE NO EXPUESTA POLIDOSIS	108 (78,3%)	30 (21,7%)	138	100%			
CARGA VIRAL							
	DETECTABLE	INDETECTABLE	TOTAL	PORCENTAJE	RR	IC 95%	p
COHORTE EXPUESTA MONODOSIS	50 (30,9%)	112 (69,1%)	162	100%	1,77	1,15-2,72	0,004
COHORTE NO EXPUESTA POLIDOSIS	24 (17,4%)	114 (82,6%)	138	100%			

CONTEO CD4 /ml			
	VALOR MINIMO	VALOR MAXIMO	PROMEDIO
COHORTE EXPUESTA MONODOSIS	23	1049	369
COHORTE NO EXPUESTA POLIDOSIS	14	905	396

CARGA VIRAL /ml			
	VALOR MINIMO	VALOR MAXIMO	MEDIANA
COHORTE EXPUESTA MONODOSIS	0	1420000	20
COHORTE NO EXPUESTA POLIDOSIS	0	892000	20

Análisis: El esquema antirretroviral administrado en monodosis presentó una eficacia del 90,7%; mientras que los esquemas administrados en más de una dosis al día tuvo una eficacia del 95,7%, esta diferencia no es significativa (RR: 0,94, IC: 95% de 0,89 a 1,008 y valor de p: 0,07); pudiéndose mencionar que ambas cohortes demostraron



tener una eficacia mayor al 90% lo cual se determinó mediante el conteo de linfocitos T CD4 y carga viral en sangre que se detalla a continuación.

Con el esquema antirretroviral administrado en monodosis el 77,8% tuvieron valores de CD4 iguales o mayores a 200 células/ml con un promedio de 369 células/ml; mientras que con los esquemas administrados en polidosis el 78,3% mantuvieron conteos de CD4 mayores a 200 células/ml con un promedio de 396 células/ml; esta diferencia no es significativa (RR: 0,99, IC: 95% de 0,88 a 1,12 y valor de p: 0,5). Apreciando entonces que en ambas cohortes los niveles de CD4 se mantuvieron en valores dentro de límites seguros mayores a 200 células/ml para evitar infecciones oportunistas en más del 75% de los casos.

En la cohorte expuesta el 69,1% tuvo carga viral indetectable; mientras que en la cohorte no expuesta el 82,6% presentaron cargas virales indetectables, esta diferencia es significativa (RR: 1,77, IC: 95% de 1,15 a 2,72 y valor de p: 0,004). Es decir, los esquemas antirretrovirales administrados en más de una dosis al día presentaron mayores porcentajes de cargas virales indetectables. En ambos grupos se encontró una mediana de 20 copias/ml de conteo de carga viral.

TABLA 5. TOXICIDAD INDIRECTA REGISTRADA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIH QUE ACUDIERON A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO (PERIODO 2009-2016), PRESENTADO EN AMBAS COHORTES.

TOXICIDAD INDIRECTA							
	TOXICO	NO TOXICO	TOTAL	PORCENTAJE	RR	IC 95%	p
COHORTE EXPUESTA MONODOSIS	29 (17,9%)	133 (82,1%)	162	100%	0,74	0,48-1,16	0,12
COHORTE NO EXPUESTA POLIDOSIS	33 (23,9%)	105 (76,1%)	138	100%			
BIOMETRÍA HEMÁTICA							
	NORMAL	ALTERADA	TOTAL	PORCENTAJE	RR	IC 95%	P
COHORTE EXPUESTA MONODOSIS	156 (96,3%)	6 (3,7%)	162	100%	0,98	0,94-1,12	0,33
COHORTE NO EXPUESTA POLIDOSIS	135 (97,8%)	3 (2,2%)	138	100%			
PERFIL HEPÁTICO							
	NORMAL	ALTERADO	TOTAL	PORCENTAJE	RR	IC 95%	p
COHORTE EXPUESTA MONODOSIS	162 (100%)	0 (0%)	162	100%	1	0,99-1,02	0,46
COHORTE NO EXPUESTA POLIDOSIS	137 (99,3%)	1 (0,7%)	138	100%			
FUNCIÓN RENAL							
	NORMAL	ATERADA	TOTAL	PORCENTAJE	RR	IC 95%	p
COHORTE EXPUESTA MONODOSIS	158 (97,5%)	4 (2,5%)	162	100%	1	0,96-1,03	0,89
COHORTE NO EXPUESTA POLIDOSIS	134 (97,1%)	4 (2,9%)	138	100%			
PERFIL LIPÍDICO							
	NORMAL	ALTERADO	TOTAL	PORCENTAJE	RR	IC 95%	p
COHORTE EXPUESTA MONODOSIS	142 (87,7%)	20 (12,3%)	162	100%	1,08	0,97-1,19	0,08
COHORTE NO EXPUESTA POLIDOSIS	112 (81,2%)	26 (18,8%)	138	100%			



Análisis: En la cohorte expuesta, que corresponde al esquema antirretroviral administrado en monodosis, el 82,1 % de pacientes no presentó toxicidad indirecta mientras que en la segunda cohorte que corresponde a los esquemas antirretrovirales administrados en polidosis el 79,3 % de pacientes no presentaron toxicidad indirecta, esta diferencia no es significativa (RR: 1,74, IC: 95% de 0,48 a 1,16 y valor de p: 0,12). Es decir, en ambas cohortes la toxicidad indirecta se presentó en menos del 25 % y esto se determinó mediante la realización de exámenes de laboratorio que se describen a continuación.

En la cohorte expuesta el 96,3% de los pacientes presentaron resultados de biometría hemática normales y en la cohorte no expuesta este hallazgo normal estuvo presente en el 97,8%, esta diferencia no es significativa (RR: 0,98, IC: 95% de 0,94 a 1,12 y valor de p: 0,33). De las alteraciones registradas en ambas cohortes que corresponden al 3,7 % y al 3 % respectivamente corresponden a leucopenia.

En la cohorte expuesta el 100 % presentó perfil hepático normal y la cohorte no expuesta el 99,3% tuvo perfil hepático normal; es decir no se evidenció elevación de los valores de bilirrubinas, TGO y TGP, esta diferencia no es significativa (RR: 1, IC: 95% de 0,99 a 1,02 y valor de p: 0,46). En ambas cohortes se aprecia un amplio margen de seguridad hepática.

En la cohorte expuesta el 97,1% presentó función renal normal; es decir presenta filtración glomerular mayor a 90 ml/min, y la cohorte no expuesta el 97,3% tuvo función renal normal, esta diferencia no es significativa (RR: 1,0, IC: 95% de 0,96 a 1,03 y valor de p: 0,89). Es decir, en ambas cohortes el margen de seguridad renal es amplio.

En la cohorte expuesta el 87,7% presentó perfil lipídico normal; es decir no se evidenció elevación de los valores de triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL. La cohorte no expuesta el 81,2% tuvo perfil lipídico normal, esta diferencia no es significativa (RR: 1,08, IC: 95% de 0,97 a 1,19 y valor de p: 0,08).

TABLA 6. TOLERABILIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIH QUE ACUDIERON A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO (PERIODO 2009-2016), PRESENTADO EN AMBAS COHORTES.

TOLERABILIDAD							
	TOLERA	NO TOLERA	TOTAL	PORCENTAJE	RR	IC 95%	p
COHORTE EXPUESTA MONODOSIS	130 (80,2%)	32 (19,8%)	162	100%	1,58	1,31-1,89	0
COHORTE NO EXPUESTA POLIDOSIS	70 (50,7%)	68 (49,3%)	138	100%			
MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES - DOLOR ABDOMINAL							
	DOLOR	NO DOLOR	TOTAL	PORCENTAJE	RR	IC 95%	p
COHORTE EXPUESTA MONODOSIS	32 (19,8%)	130 (80,2%)	162	100%	0,4	0,2-0,57	0
COHORTE NO EXPUESTA POLIDOSIS	68 (49,3%)	70 (50,7%)	138	100%			
OTROS EFECTOS SECUNDARIOS							
	SI	NO	TOTAL	PORCENTAJE	RR	IC 95%	p
COHORTE EXPUESTA MONODOSIS	18 (11,1%)	144 (88,9%)	162	100%	0,45	0,26 - 0,76	0,017
COHORTE NO EXPUESTA POLIDOSIS	34 (24,6%)	104 (75,4%)	138	100%			

Análisis: En la cohorte expuesta, que corresponde al esquema antirretroviral administrado en monodosis, el 80,2% presentó buena tolerabilidad y la cohorte no expuesta, que corresponde a los esquemas administrados en polidosis, el 50,7% tuvo buena tolerabilidad, esta diferencia es significativa (RR: 1,58, IC: 95% de 1,31 a 1,89 y valor de p: 0,00). Lo cual nos indica que la monodosis fue mejor tolerada. Cabe mencionar que el 100% de pacientes en ambas cohortes no manifestaron presentar náusea, vómito o diarrea como consecuencia del uso de sus respectivos medicamentos.

En la cohorte expuesta el 19,8% presentó dolor abdominal mientras que en la cohorte no expuesta el 49,3% presentó dolor abdominal, esta diferencia es significativa (RR: 0,4, IC: 95% de 0,2 a 0,57 y valor de p: 0,00). Lo cual indica que en la cohorte no expuesta se presentó en mayor porcentaje dolor abdominal principalmente tipo epigastralgia.

TABLA 7. DESCRIPCIÓN DE OTROS EFECTOS SECUNDARIOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIH QUE ACUDIERON A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO (PERIODO 2009-2016), PRESENTADO EN AMBAS COHORTES.

			EFECTOS SECUNDARIOS						Total
			CEFALEA	MAREO	INSOMNIO	ASTENIA	OTRA	NINGUNA	
COHORTES	COHORTE EXPUESTA MONODOSIS	Recuento	5	6	2	5	0	144	162
		Porcentaje	3,1 %	3,7 %	1,2 %	3,1 %	0 %	88,9 %	100 %
	COHORTE NO EXPUESTA POLIDOSIS	Recuento	13	17	0	3	1	104	138
		Porcentaje	9,4 %	12,3 %	0 %	2,2 %	0,7 %	75,4 %	100 %

Análisis: En la cohorte expuesta, que corresponde al esquema antirretroviral administrado en monodosis, el 11,1 % presentó otros efectos secundarios, mientras que en la cohorte no expuesta; que corresponde a los esquemas antirretrovirales administrados en más de una toma al día, el 24,6% presentó otros efectos secundarios, esta diferencia es significativa (RR: 0,45, IC: 95% de 0,26 a 0,76 y valor de p: 0,017). Los efectos secundarios más relevantes en la cohorte expuesta en orden de frecuencia correspondieron a: mareo (3,7%), astenia (3,1%), cefalea (3,1%) e insomnio (1,2%). Mientras que en la cohorte no expuesta se presentaron de la siguiente manera: mareo (12,3%), cefalea (9,4%) y astenia (2,2%).

TABLA 8. RESUMEN

RESUMEN								
	COHORTE EXPUESTA MONODISIS N=162(54%)		CORHORTE NO EXPUESTA POLIDISIS N=136(46%)		TOTAL	RR	IC 95%	VALOR DE p
EFICACIA								
	SI	NO	SI	NO				
FRECUENCIA	147	15	132	6	300	0,94	0,89 - 1,0	0,07
PORCENTAJE	90,70%	9,30%	95,70%	4,30%	100%			
TOXICIDAD								
	SI	NO	SI	NO				
FRECUENCIA	29	133	33	105	300	0,78	0,48 - 1,16	0,12
PORCENTAJE	17,90%	82,10%	23,90%	76,10%	100%			
TOLERABILIDAD								
	SI	NO	SI	NO				
FRECUENCIA	130	32	70	68	300	1,58	1,31 - 1,89	0
PORCENTAJE	80,20%	19,80%	50,70%	49,30%	100%			

Análisis: Se realizó un estudio observacional, analítico, con seguimiento retro-prospectivo con 300 pacientes divididos en dos cohortes: la primera incluyó el esquema administrado en una toma al día: Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz (162 pacientes - 54%) y en la segunda se incluyeron esquemas que se administran en dos o más tomas (138 pacientes - 46%). En ambas cohortes se encontró una eficacia del 90,7% y 95,7% respectivamente; con una diferencia no significativa (RR: 0,94, IC: 95% 0,89 - 1,008 y valor p: 0,07). La toxicidad indirecta se determinó en 17,9% y 23% respectivamente; diferencia no significativa (RR: 1,74, IC: 95% 0,48 - 1,16 y valor p: 0,12). La tolerabilidad se estableció en 80,2% y 50,7% respectivamente; diferencia significativa (RR: 1,58, IC: 95% 1,31 - 1,89 y valor p: 0,00). Se pudo demostrar que todos los esquemas de tratamiento antirretrovirales presentan niveles óptimos de eficacia, superiores al 90%, tener niveles adecuados de seguridad ya que la toxicidad indirecta se demostró en menos del 30% en todos los casos; en donde se encontró diferencia fue en cuanto a la tolerabilidad ya que la monoformulación fue mejor tolerada.



9. DISCUSIÓN

Siguiendo las pautas internacionales, para el inicio de tratamiento antirretroviral en el Hospital Vicente Corral Moscoso se toma como referencia al esquema administrado en una sola toma al día (monodosis o monoformulación) que corresponde a Tenofovir 300mg/Emtricitabina 200 mg/Efavirenz 600 mg con controles clínicos mensuales y realización de exámenes de laboratorio semestrales para verificación de eficacia, toxicidad y tolerabilidad².

En la presente investigación se realizó el seguimiento observacional de manera retrospectiva - prospectiva a 300 pacientes con diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana repartido en dos cohortes: monodosis (n=162 – 54%) y polidosis (n=138 – 46%), cabe mencionar que no se intervino en la asignación ya que los pacientes ya se encontraban recibiendo sus tratamientos antirretrovirales respectivos, se analizó variables relacionadas a la eficacia, toxicidad y tolerabilidad.

La edad más frecuente en la cohorte expuesta fue el adulto joven: 63,6% y en la cohorte no expuesta fue del grupo adulto maduro: 56,5%. El género masculino fue el más frecuente en las dos cohortes: 82,7% y 58,7% respectivamente. La orientación sexual más frecuente en la cohorte expuesta fue el homosexual (hombres que tienen relaciones sexuales con hombres HSH): 54,9%; en la cohorte no expuesta fue el grupo heterosexual: 63%. El nivel de instrucción más frecuente correspondió a secundaria en ambas cohortes: 43,2% y 47,8% respectivamente. El estado civil más frecuente en ambas cohortes fue el soltero: 69,8% y 46,4% respectivamente. La mayor parte de pacientes no tuvieron acceso a seguridad social en ambas cohortes con 88,9% y 86,2% respectivamente. La mayor parte de pacientes provinieron de la provincia del Azuay en ambas cohortes: 64,2% y 74,6% respectivamente. El estado nutricional más frecuente correspondió al normal en ambas cohortes: 64,2% y 58,7% respectivamente.

En ambas cohortes se encontraron niveles óptimos de eficacia del 90,7% y 95,7% respectivamente, lo cual concuerda con estudios internacionales como el descrito por Sax P. y cols. USA 2012, en donde 700 pacientes fueron asignados



aleatoriamente a recibir tratamiento ARV con monodosis TDF/TFC/EFV (352) y polidosis (348), no hubo diferencias significativas en la eficacia con 84,1% y 87,6% respectivamente ($p: 0,001$)¹⁶. Gallant. J. y cols. USA 2017 estudiaron el uso de ARV y evaluaron la eficacia a las semanas 48 y 144 encontrándose niveles de eficacia del 85,2% y 87,4% respectivamente en 692 pacientes (RR: 0,90, IC 95% 0,64 - 1,76, $p: 0,001$)¹⁸.

Al analizar la carga viral en ambas cohortes se encontró una media de 20 copias/ml, Rajesh T. y cols. USA 2011, realizaron seguimiento a 1247 pacientes en donde inicialmente el 19% tenía una carga viral plasmática de 40 – 49 copias/ml, el 41% carga viral detectable y el 40% carga viral indetectable, se realizó el seguimiento por un año concluyéndose que la meta en el tratamiento ARV es mantener una carga viral en menos de 50 copias/ml¹⁰, lo cual se equipara al presente estudio ya que se obtiene una media de cuantificación de carga viral de 20 copias/ml.

En el presente estudio, el conteo de linfocitos T CD4 en ambas cohortes fue de 369 y 396 células/ml respectivamente, lo cual concuerda con el estudio de Sax y cols. USA 2012 con un promedio de linfocitos T CD4 de 239 células/ml a la semana 48¹⁶. Stein D. y cols. USA 2013, estudiaron un total de 300 pacientes, hallaron una media de CD4 de 349 células/ml⁸. Montero P. y cols. España 2013, comparan la presencia de efectos adversos en 475 pacientes, el promedio de conteo de linfocitos T CD4 fue de 374 células/ml¹⁴. Elion R. y cols. USA 2011, estudiaron a 79 pacientes que reciben multidosis de ARV en cuanto a la eficacia realizando un seguimiento a las 24 y 48 semanas encontrándose 82% y 86%, los niveles de CD4 fueron de 199 y 244 respectivamente¹⁷.

Division of AIDS (DAIDS), USA 2014, mencionan los principales efectos secundarios por el uso de ARV divididos en sistemas, que inciden en la adherencia del paciente al tratamiento, a nivel gastrointestinal: diarrea, náusea, vómito y dolor abdominal; en otros sistemas se registran cefalea, mareo, insomnio, astenia. Además, se mencionan los exámenes de laboratorio que se deben realizar para la vigilancia de efectos tóxicos como biometría hemática, perfil hepático, renal y lipídico⁹.

En el presente estudio se encontró una toxicidad indirecta del 17,9% y 23,9% respectivamente, Sax P. y cols. USA 2012 estudiaron 700 pacientes divididos en dos



cohortes, la presencia de efectos secundarios no fue significativa 18/352 y 13/348 de (RR: 3,6, IC 95% 1,6 – 8,8), con la monodosis los efectos secundarios más frecuentes fueron mareo, alteraciones del sueño, insomnio y rash; mientras con la polidosis fue náusea. Se observó riesgo de elevación de los valores de creatinina con el grupo que usó polidosis ($p: 0,001$). En el presente estudio se encontraron en ambas cohortes un valor ínfimo de alteración del perfil renal en 2,5% y 2,9% respectivamente. En el estudio de Sax P. y cols. la elevación de triglicéridos se observó más en polidosis que en monodosis y alteración del perfil hepático en 15 – 18% respectivamente ($p: 0,001$). En cuanto al perfil hepático estuvo alterado en el 0% y 0,7% respectivamente. Estudios observacionales demuestran que los pacientes tienen preferencia a tomar una sola pastilla al día en comparación a tratamientos con varias dosis al día¹⁶.

Roever L. y cols. Brazil 2018 presentan un meta análisis sobre el uso de estatinas en pacientes con VIH estableciéndose que por el uso de ARV aumenta el riesgo de presentar eventos cardiovasculares como infarto de miocardio o eventos cerebrovasculares en comparación con la población general que no tiene la infección secundarios a la dislipidemia que se produce como consecuencia del uso de ARV⁴.

Worm S. y cols. USA 2012 realizaron comparaciones con presencia de muertes relacionadas a eventos cerebrovasculares o cardiovasculares relacionadas a dislipidemias provocadas por el uso de ARV (RR: 1,22, IC 95% 0,95-1,57), el uso de inhibidores de la proteasa como Ritonavir/Lopinavir podrían provocar arritmias cardiacas como prolongación del intervalo QT y RR. Investigadores para la estrategia del manejo del tratamiento antirretroviral en VIH (SMART) por sus siglas en inglés un total de 250 pacientes de 49737 presentaron eventos cardiovasculares (1,06/1000 pacientes) encontrándose relación con los fármacos de la familia inhibidores de la proteasa (RR: 1,10, IC 95% 1,05 – 1,44, $p: 0,001$)⁵. Stein D. y cols. USA 2013, mencionan que las enfermedades cardiovasculares con causa frecuente de muerte en las personas que viven con el virus del SIDA (PVVS)⁸.

Currier J. y cols. USA 2010, comparó en 429 pacientes la eficacia, efectos adversos y tolerabilidad con coformulaciones ARV, en el análisis descriptivo se menciona que el 67% fueron mujeres, 84% correspondían a etnias afrodescendientes o hispanas, la mayoría de mujeres abandonaron el tratamiento por falla virológica (regresión logística: 9,6 puntos, IC 95% 19,9 – 0,7, $p: 0,067$) los eventos adversos



fueron similares en ambos géneros, los más frecuentes fueron: náusea (5,2%), diarrea (4,5%) y rash (2,1%)¹³, en el presente estudio los efectos secundarios más frecuentes corresponden en la cohorte expuesta a la monodosis mareo (3,7%), cefalea (3,1%), astenia (3,1%) e insomnio (1,2%), en la cohorte expuesta a la polidosis mareo (12,3%), cefalea (9,4%) y astenia (2,2%).

Clotet B. y cols. USA 2014, estudiaron la eficacia de una dosis de dolutegravir y coformulaciones con darunavir + ritonavir en pacientes con VIH (FLAMINGO) a un total de 484 pacientes, a la semana 48 se evidenció una eficacia del 90% y 83% respectivamente (diferencia ajustada: 7,1, IC 95% 0,9-13,2 p: 0,025), se encontraron efectos secundarios en el 2% y 4% respectivamente; los más frecuentes fueron diarrea 17%, náusea 16% y cefalea 15%. Los pacientes que recibieron dolutegravir tienen menor riesgo de presentar dislipidemia 16% menos (p: 0,001). Demostrándose que una sola dosis formulada de ARV con dolutegravir fue superior darunavir + ritonavir en cuanto a eficacia, toxicidad y tolerabilidad¹⁹. Los datos obtenidos en el estudio FLAMINGO son parecidos a los registrados en la presente investigación.

Boyd S. y cols. USA 2011 mencionan que la resistencia al uso de ARV convencionales se ha reportado en el 8 al 15% de los pacientes infectados con VIH⁶. La guía Human Immunodeficiency Virus 1 Infection Developing Antirretroviral Drugs for Treatment 2015 mencionan que en año 1997 existían según la FDA 13 fármacos antirretrovirales y que las directrices actuales recomiendan el uso de esquemas que demuestren ser eficaces, seguros y adecuadamente tolerados, dando preferencia a las formulaciones farmacéuticas que se administren en una sola toma al día (monodosis)¹².



10. CONCLUSIONES:

10.1. Se estudiaron un total de 300 pacientes, 71,7% pertenecieron al género masculino, 28,3% al género femenino, el promedio de edad fue 36 años, 53,7% perteneció al grupo de edad adulto joven, 45,3% tuvo nivel de instrucción secundaria, 59% fueron solteros, 69% procedieron de Azuay, 61,7% presentó un peso normal y el 87,7% tuvo cobertura de salud a través del ministerio de salud pública, estos pacientes fueron divididos en dos cohortes según el esquema antirretroviral que reciben.

10.2. Tanto el esquema antirretroviral conformado por tres fármacos administrado en una sola toma al día como los administrados en más de una toma al día demostraron tener niveles óptimos de eficacia superiores al 90%.

10.3. Todos los esquemas de tratamiento antirretroviral demostraron tener menos del 30% de toxicidad indirecta.

10.4. El esquema antirretroviral Tenofovir 300 mg / Emtricitabina 200 mg / Efavirenz 600 mg resultó ser mejor tolerado 80% versus 50%.



11. RECOMENDACIONES

11.1. En pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana, se recomienda como esquema de tratamiento inicial; según los datos obtenidos en el presente estudio, están a favor del uso del esquema antirretroviral que incluyen tres fármacos administrados en una sola toma al día: Tenofovir / Emtricitabina / Efavirenz.

11.2. Según recomiendan la guías y estudios internacionales se debe realizar un seguimiento periódico a todas las personas que viven con el virus del SIDA para verificar la eficacia, toxicidad y tolerabilidad, con el fin de asegurar una adecuada adherencia al tratamiento, así como hacer el uso integral de la unidad o clínica de VIH como la instaurada por profesionales de alto nivel del hospital.

11.3. A través de las autoridades del hospital se podría gestionar reuniones con los escalafones superiores para coordinar en el futuro normativas públicas que incentiven a la industria farmacéutica a tomar esfuerzos para tratar de presentar al mercado de consumo fármacos antirretrovirales administrados en una sola presentación ya que se ha demostrado que los pacientes prefieren la toma de una sola dosis al día en comparación a varias y esto podría incidir de manera positiva en obtener niveles óptimos de eficacia, seguridad y tolerabilidad.



12. BIBLIOGRAFÍA

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV -1 Infected Adults and Adolescents*. Washington. DC: U.S. Department of Health and Human Services. 2016. [Internet]. [Consultado 11 En 2016]. Disponible en:
<http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
2. World Health Organization. *Consolidated Guidelines on the use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection*. Recommendations for Public Health Approach. Geneva: World Health Organization: 2016. [Internet]. [Consultado 11 En 2016]. Disponible en: www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/.
3. Périard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ; Halfon P, Reymond MJ, et al. *Artherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors*. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation*. [Internet]. 1999 [Consultado 11 En 2016]; 100:700-5 (PMID:10449690). Disponible en: <http://www.circulationaha.org>
4. Roever L, Santos Resende E, Lemos Debs Diniz A, Penha S, Lucas J, Paulo Silva Gomes F, Ribeiro Zanetti H, Silva Roerver-Borges A, César Veloso F, Montes Fidale T, Casella-Filho A, Magno Martins Dourado P, Palandri Chagas A, Ali-Hasan-Al-Saeghe S, Ocke Reis S, Melo Pinto R, Oliveira G, Avezum G, Neto M, Durães A, Ferreira Lisboa da Silva R, Grande A, Denardi C, Delascio Lopes R, Nerlekar N, Alizadeh S, Hernandez A, Biondi-Zoccai G, *Statins in adult patients with HIV, Protocol for a systematic review and network meta-analysis*, *Medicine*^R, . [Internet]. February 2018 [Consultado 15 Marz 2018]; 7. Disponible en: www.md-journal.com
5. Worm SW, Kamara DA, Reiss P, Fontas E, De Wit S, EISadr W, et al; D:A:D Study Group. *Evaluations of HIV protease inhibitor use and the risk of sudden death or nonhemorrhagic stroke*. *J. Infect Dis*. [Internet]. 2012 [Consultado 11 En 2016]; 205:535-9 (PMID: 22223855) doi:10.1093/infdis/jir788. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/205/4/535/885876>
6. Boyd SD, Maldarelli F, Sereti I, Ouedraogo GL, Rehm CA, Boltz V, et al. *Transmitted raltegravir resistance in an HIV-1 CRF_AG infected patient*. NIH Public Access [Internet] 2011 [Consultado 11 En 2016], 16:257-61. (PMID: 21447876) doi:10.3851/IMP1749. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21447876>



7. Young B, Fransen S, Greenberg KS, Thomas A, Martens S, St Clair M, et al. *Transmission of integrase strand transfer inhibitor multidrug-resistant HIV-1: case report and response to raltegravir-containing antiretroviral therapy*. *Antivir Ther*. [Internet] 2011 [Consultado 11 En 2016], 16:253-6. (PMID: 21447875) doi:10.3851/IMP1748. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21447875>
8. Stein JH, Brown TT, Ribaud HJ, Chen Y, Yan M, Lauer-Brodel E, et al. *Ultrasonographic measures of cardiovascular disease risk in antiretroviral treatment-naive individuals with HIV*. *AIDS*. [Internet] 2013; [Consultado 11 En 2016] 27:929-37 (PMID:2319638) doi:10.1097/QAD.0bo13e32835ce27e. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664137/>
9. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events*. 28 [Internet] December 2014. [Consultado 11 En 2016]. Disponible en: www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DAIDSClinRsrch/Documents/daids_aegradingtable.pdf.
10. Rajesh T. Gandhi and Steven G. Deeks, *Plasma HIV-1 RNA Levels During Antiretroviral Therapy: How Low Is Low Enough?* Editorial Commentary. [Internet] February 2012. [Consultado 11 En 2016]. 733-734. Disponible en: journals.permissions@oup.com.
11. Silver Spring. MD: Appendix B: Time to loss of virologic response algorithm. In: U.S. Department of Health and Human Services; U.S. Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for Industry: Antiretroviral Drugs Using plasma HIV RNA Measurements – Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval*. U.S. Food and Drug Administration: [Internet] 2002; [Consultado 11 En 2016] 20-1. Disponible en: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070968.pdf.
12. Silver Spring. MD: U.S. Department of Health and Human Services; U.S. Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for Industry: Human Immunodeficiency Virus-1 Infection – Developing Antiretroviral Drugs for*



Treatment. Draft Guidance. U.S. Food and Drug Administration; [Internet] 2015. [Consultado 11 En 2016]. Disponible en:

www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM3555128.pdf.

13. Ryan R, Averitt Brige D, Hagins D, Zorrilla CD, Feinberg J, Ryan R, et al; GRACE (Gender, Race, and Clinical Experiencie) *Study Group*. *Sexbased outcomes of darunavir-ritonavir therapy: a single.group trial*. Ann Intern Med. [Internet] 2010 [Consultado 11 En 2016]. 153:349-57 (PMID:20855799) doi:10.7326/0003-4819-1536-201009210-00002. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056066/>

14. Monteiro P, Pérez I, Pich J, Gatell JM, Martínez E. *Creatinine kinase elevation in HIV-1-infected patients receiving raltegravir-containing antiretroviral therapy: a cohort study*. J Antimicrob Chemorthe. [Internet] 2013 [Consultado 11 En 2016]; 68:404-8 (PMID: 23109185) doi:10.1093/jac/dks416. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article-abstract/68/2/404/676822>

15. Aberg JA, Tebas P, Overton ET, Gupta SK, Sax PE, Landay A, et al. *Metabolic effects of darunavir/ritonavil versus atazanavir/ritonavir in treatmentnaive, HIV type 1 – infected subjects over 48 weeks*. AIDS Res Hum Retroviruses. [Internet] 2012 [Consultado 11 En 2016] 28:1184-95. (PMID: 22352336). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22352336>

16. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al; GS-236-0103 Study Team. *Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection a randomised, double-blind phase 3, non-inferiority trial*. Lancet. [Internet] 2012 [Consultado 11 En 2016]; 379:2429-38. (PMID: 22748590) doi: 10.1016/S0140-6736 (12) 60918-0. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748591>

17. Elion R, Cohen C, Gathe J, Shalit P, Hawkins T, Liu HC, et al; GS-US-216-0105 Study Team. *Phase 2 study of cobistat versus ritonavir each with once daily atazanavir and fixed dose emtricitabine/tenofovir*, CONCISE COMMUNICATION, [Internet] 2011



[Consultado 11 En 2016] df 21811136) doi:10.1097/QAD.0b013e3234b4d48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748591>

18. Gallant JE, Koeng E, Andrade-Villanueva J, Chetchotsakd P, DeJesus E, Antunes F, et al. *Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV type 1- infected patients: week 48 results*. J Infected Dis. [Internet] 2013 [Consultado 11 En 2016] 208:32-9. (PMID:22532097) doi: 10.1093/infdis/jit122. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27774892>

19. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong MA, Antinori A, Dumitru I, et al; ING 114915 Study Team. *Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV 1-infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3bstufy*. Lancet. [Internet] 2014 [Consultado 11 En 2016]; 383:2222-31. (PMID: 24698485) doi:10.1016/S0140-6736(14)60084-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24698485>

20. Dan Wanga, Wuxun Lua, Feng Li, *Pharmacological intervention of HIV-1 maturation*, Chinese Pharmaceutical Association and Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences. Production and hosting by Elsevier B.V. [Internet] Received 5 May 2015; accepted 25 May 2015, [Consultado 11 En 2016]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/.../S2211383515000787>



13. ANEXOS

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES			
VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha	Años cumplidos	15 a 20 (adolescente) 21 a 35 (adulto joven) 36 a 64 (adulto maduro) 65 o más (adulto mayor)
Género	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos dando por resultado la especialización de organismos en variedades masculina y femenina	Tipo de género	Masculino Femenino
Orientación Sexual	Es la suma de las dimensiones biológicas y de conciencia de un individuo que le permiten reconocer la pertenencia a un sexo u otro	Auto identificación	Heterosexual Homosexual – Hombres que tienen Sexo con Hombres (HSH) Bisexual Transexual
Nivel de Instrucción	Años de estudio culminados y aprobados en el sistema de educación nacional o internacional	Nivel aprobado de educación	Primaria Secundaria Superior
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto	Condición inscrita en el registro civil	Soltero/a Casado/a Divorciado/a Unión Libre Viudo/a
Seguridad Social	Acceso a un sistema gubernamental que cubra gastos de salud y pensiones jubilares y otros beneficios	Acceso a seguridad social	Si No



Procedencia	Lugar de donde procede el paciente a las unidades hospitalarias como usuario/a de sus servicios	Lugar de procedencia	Azuay Otra Provincia
Estado Nutricional	Estado biológico a partir del cual el organismo asimila los alimentos y los líquidos necesarios para el crecimiento, funcionamiento y mantenimiento de las funciones vitales	Estado nutricional	Desnutrición Normal Sobrepeso Obesidad grado 1 Obesidad grado 2 Obesidad mórbida
Tiempo de Diagnóstico	Tiempo transcurrido desde la confirmación de Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)	Tiempo en meses	1-6 meses 6-12 meses > 12 meses
Tiempo de Tratamiento Antirretroviral	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento ARV hasta la fecha de tabulación de datos	Tiempo en meses	1-6 meses 6-12 meses > 12 meses
Estado Inmunológico	Cuantificación de los linfocitos T CD4 en sangre	Conteo absoluto de Linfocitos T CD4	Más de 200 células/ml 200 o menos/ml
Carga Viral	Cuantificación del número de copias del ARN del VIH en sangre	Conteo absoluto del número de copias del VIH	Detectable (1000 o más copias/ml) Indetectable (menos de 1000 copias/ml)
Biometría Hemática	Examen de laboratorio que valora las tres series hemáticas principales: leucocitos, eritrocitos y plaquetas	Conteo de células hemáticas	Normal: sin evidencia de daños en las tres series hemáticas Alterada: evidencia de daños en las tres series hemáticas
Perfil Hepático	Determinación de las pruebas de función hepática en sangre	Análisis de Laboratorio: Bilirrubinas	Normal: sin elevación de las bilirrubinas, TGO - TGP Alterado: elevación de bilirrubinas, TGO - TGP



		TGO TGP	
Perfil Renal	Determinación de las pruebas de función renal en sangre	Urea Creatinina	Normal: filtración glomerular igual o mayor a 90 ml/min Alterado: filtración glomerular menor a 90 ml/min
Perfil Lipídico	Determinación de las pruebas del perfil lipídico en sangre	Colesterol Total Triglicéridos HDL Colesterol LDL Colesterol	Normal: sin elevación de triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL Alterado: elevación de triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL
Diarrea	Aumento del volumen, la fluidez y la frecuencia de las deposiciones, en comparación con las condiciones fisiológicas normales	Presencia	Si No
Nausea	Sensación que indica la proximidad del vómito	Presencia	Si No
Vómito	Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca	Presencia	Si No
Dolor Abdominal	Experiencia sensorial y emocional desagradable de localización abdominal	Presencia	Si No
Otro efecto secundario	Presencia de algún otro efecto secundario tras la administración de los diferentes esquemas	Presencia	Si No



ANEXO 2

**ELABORACIÓN DEL FORMULARIO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS:
PLAN DE TABULACIÓN – ANÁLISIS**

NOMBRE					
EDAD	AÑOS	ADOLESCENTE	ADULTO JOVEN	ADULTO MADURO	ADULTO MAYOR
GÉNERO	MASCULINO	FEMENINO			
ORIENTACIÓN SEXUAL	HETEROSEXUAL	HSH	BISEXUAL	TRANSEXUAL	
NIVEL DE INSTRUCCIÓN	PRIMARIA	SECUNDARIA	SUPERIOR		
ESTADO CIVIL	SOLTERO	CASADO	DIVORCIADO	UNION LIBRE	VIUDO
SEGURO SOCIAL	SI	NO			
PROCEDENCIA	AZUAY	OTRA PROVINCIA			
ESTADO NUTRICIONAL	DESNUTRICIÓN	NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD G 1	OBESIDAD G 2
ESQUEMA	MONODOSIS	POLIDOSIS			
TIEMPO DE DIAGNÓSTICO	1 - 6 MESES	7 - 12 MESES	MAS DE 12 MESES		
CD4	≥ 200	< 200			
CARGA VIRAL	DETECTABLE	INDETECTABLE			
BIOMETRÍA HEMÁTICA	NORMAL	LEUCOPENIA	LEUCOCITOSIS		
PERFIL HEPÁTICO	NORMAL	ALTERADO			
PERFIL RENAL	NORMAL	ALTERADO			
PERFIL LIPÍDICO	NORMAL	ALTERADO			
EFFECTOS GASTROINTESTINALES	DIARREA	NAUSEA	VOMITO	DOLOR ABDOMINAL	
EFFECTOS SECUNDARIOS	CEFALEA	MAREO	INSOMNIO	ASTENIA	OTRA



ANEXO 3

UNIVERSIDAD DE CUENCA
CENTRO DE POSGRADOS
PROGRAMA DE MEDICINA INTERNA
ENCUESTA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: _____ **EDAD:** _____ **FECHA:** _____

FORMULARIO NÚMERO: _____ **HISTORIA CLÍNICA:** _____

Instrucción: Se solicita de la manera más comedida llenar el presente formulario con letra legible en algunas preguntas marcando con X y en otras escribir la respuesta. La información es de carácter confidencial y se utilizará con fines estrictamente académicos y científicos previo firma de consentimiento informado y autorización para realización del estudio.

1. EDAD EN AÑOS: _____

2. GÉNERO: MASCULINO: _____ FEMENINO: _____

3. ORIENTACIÓN SEXUAL:

HETEROSEXUAL: _____ HOMOSEXUAL: _____

BISEXUAL: _____

4. FECHA DE DIAGNÓSTICO:

AÑO: _____ MES: _____ DÍA: _____

5. FECHA DE TRATAMIENTO:

AÑO: _____ MES: _____ DÍA: _____

6. CUANDO INICIÓ EL TRATAMIENTO PRESENTÓ ALGUNO DE LAS SIGUIENTE MOLESTIAS:

DIARREA: SI: _____ NO: _____

NAUSEA: SI: _____ NO: _____

VÓMITO: SI: _____ NO: _____

DOLOR ABDOMINAL: SI: _____ NO: _____

OTRA MOLESTIA: SI: _____ NO: _____

DESCRIBA LAS MOLESTIAS: _____



ANEXO 4



**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA
FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Investigación: Eficacia, toxicidad y tolerabilidad de los esquemas antirretrovirales en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2009 – 2016.

Nombre del Investigador: MD. Diego Raúl Bonifaz Díaz

Datos del Investigador: diego88191@hotmail.com. **Teléfono:** 0998052006

Introducción: Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación sobre eficacia, toxicidad y tolerabilidad de los esquemas antirretrovirales en pacientes con infección por virus de inmunofeficiencia humana. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2009 – 2016. La muestra del estudio incluirá 300 pacientes divididos en dos cohortes (grupos) que reciben determinado esquema de tratamiento antirretroviral.

Este formulario incluye un resumen del propósito de este estudio. Usted puede hacer todas las preguntas que quiera para entender claramente su participación y despejar sus dudas. Puede tomarse el tiempo que necesite para consultar y decidir si participa o no en esta investigación.

Propósito del estudio: Determinar la eficacia, toxicidad y tolerabilidad de los esquemas de tratamiento antirretrovirales utilizados en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que asisten a la consulta externa de infectología.

Procedimientos: Se revisarán en las historias clínicas información acerca del estado de su infección: determinaciones de laboratorios, de linfocitos TCD4, carga viral, biometría hemática, perfil hepático, renal y lipídico. Además se aplicará una encuesta en la cual se solicitan datos del paciente y la información de los eventos adversos que se han presentado con el uso de los fármacos antirretrovirales.

Riesgos y Beneficios: No se hará ninguna intervención que perjudique al paciente, solo se tomarán datos de la historia clínica y aplicación de una encuesta, se busca establecer cuál es el esquema antirretroviral más óptimo en el tratamiento del VIH a nivel local.



Confidencialidad de la información: Para nosotros es muy importante mantener su privacidad, para lo cual aplicaremos las medidas necesarias para que nadie conozca su identidad, ni tenga acceso a los datos personales del paciente. La información que nos proporcione se identificará con un código que reemplazará su nombre y se archivará en un lugar seguro en donde solo el investigador tendrá acceso. Su nombre no será mencionado en reportes o publicaciones.

Derechos del participante: Su decide no participar solamente debe decirse al investigador o a la persona que le explique este documento. Si decide puede participar o no cuando lo desee, sin que ello afecte en los beneficios de los que goza en este momento. Usted no recibirá ningún pago, ni tendrá que pagar absolutamente nada por participar en este estudio.

Consentimiento Informado: Comprendo sobre mi participación en este estudio. Se me ha explicado los beneficios de participar en un lenguaje claro y sencillo. Todas mis preguntas fueron contestadas. Me permitieron contar con el tiempo suficiente para tomar la decisión y me entregaron una copia de este formulario de consentimiento informado. Acepto Voluntariamente participar en esta investigación.

Firma del participante

Fecha: _____

Firma del Investigador

Fecha: _____



ANEXO 5

**SOLICITUD A GERENCIA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO
PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO**

**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CENTRO DE POSGRADOS
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA**

Cuenca 01 de Abril de 2016

Dr. Oscar Chango

GERENTE DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO

De mi consideración.

Luego de un cordial saludo muy comedidamente solicito a usted su autorización para la realización de un estudio de Cohortes en pacientes con diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo retro y prospectivo en el período comprendido desde Enero del 2009 hasta Diciembre de 2016 con el objetivo de determinar cuál es el esquema antiretroviral más eficaz, menos tóxico y mejor tolerado bajo la dirección del Dr. Javier Ochoa, médico tratante de Infectología. Este estudio corresponde al trabajo de investigación previo a la obtención del título de especialista de Medicina Interna de la Universidad de Cuenca.

Por la favorable atención a la presente solicitud me despido de usted atentamente.

Con sentimientos de consideración.

MD. Diego Raúl Bonifaz Díaz

CI: 1804077418

Médico Posgradista de Medicina Interna