

EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD
(TARGA) EN PACIENTES VIH POSITIVOS INGRESADOS AL PROGRAMA DE
TRATAMIENTO DE LA IPS ATENCIÓN INTEGRAL EN LA CIUDAD DE
CARTAGENA

GUSTAVO TORRES MORA

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO MEDICO
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2010

EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD
(TARGA) EN PACIENTES VIH POSITIVOS INGRESADOS AL PROGRAMA DE
TRATAMIENTO DE LA IPS ATENCIÓN INTEGRAL EN LA CIUDAD DE
CARTAGENA

GUSTAVO TORRES MORA

Trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Medicina Interna

Asesores

ALVARO MORENO GRAU
MD. Esp. Medicina Interna

DIEGO MORENO HERNANDEZ
MD. Esp. Medicina Interna

ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON
MD. M. Sc. Salud Pública

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO MEDICO
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2010

Nota de Aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

DEDICATORIA

A mis hijos Jorge Luis y Luis Felipe.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por darme la oportunidad de siempre estar aprendiendo, a la Universidad de Cartagena por abrirme las puertas una vez más, a mis profesores por su apoyo constante, a mi esposa por su invaluable colaboración, a mis padres y a todos mis familiares.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	9
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
2. VALORACION DE LA INVESTIGACIÓN	12
2.1 JUSTIFICACIÓN	12
2.2 OBJETIVOS	13
3. MARCO TEÓRICO	14
3.1 ANTECEDENTES	14
3.2 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVA (TARGA)	15
3.2.1 Inhibidores de transcriptasa reversa	16
3.2.2 Inhibidores de la proteasa	17
3.2.3 Inhibidores de fusión	18
3.2.4 Inhibidores de entrada	18
3.2.5 Inhibidores de la integrasa	18
3.2.5 Combinaciones fijas	19
3.3 METAS DE LA TARGA	19

3.4 EVALUACIÓN INICAL	21
3.5 TEST DE LABORATORIO PARA LA EVALUACIÓN INICIAL Y EL MONITOREO DURANTE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	22
3.5.1 Evaluación de la carga viral (RNA del VIH en plasma)	23
3.5.2 Conteo de células T CD4+	24
3. 6. CUANDO COMENZAR LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	25
3. 7. QUÉ TERAPIA COMENZAR: REGIMENES DE COMBINACIONES INICIALES PARA PACIENTES QUE NO HAN SIDO TRATADOS	30
4. MATERIALES Y METODOS	33
4.1 TIPO DE ESTUDIO	33
4.2 POBLACIÓN	33
4.3 MUESTRA	34
4.4 DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	34
4.5 OBTENCION DE LA INFORMACIÓN	35
4.6 ANALISIS ESTADISTICO	36
4.7 ASPECTOS ETICOS	36
5. RESULTADOS	37

6. DISCUSION	38
BIBLIOGRAFIA	39
TABLAS	43
FIGURAS	45
ANEXOS	48

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Distribución de las características generales de los pacientes	43
Tabla 2. Medidas de tendencia central y de posición para el IMC y paraclínicos al inicio del tratamiento	43
Tabla 3. Efectividad de la terapia TARGA por combinación de antirretrovirales utilizados	44

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Comparación de medianas para el recuento de de linfocitos T CD4 +	45
Figura 2. Comparación de medianas para el recuento la carga viral	46
Figura 3. Porcentaje de efectividad de la terapia TARGA, por esquemas más frecuentes	47

INTRODUCCION

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial y nacional (1, 2, 3). De la misma manera el tratamiento farmacológico de estos pacientes implica un reto para la comunidad científica, dado los mecanismos de ataque del sistema inmune que posee este virus.

Desde la aprobación de la guía única de práctica clínica para el manejo del VIH y el modelo de gestión programática en VIH y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en Colombia, se contempla la evaluación periódica de las terapias antirretrovirales recomendadas (1,2), no obstante la información disponible de estudios clínico epidemiológicos al respecto es pobre.

Específicamente la ciudad de Cartagena de Indias, en donde fue reportado el primer caso de infección por VIH/SIDA del país en el año de 1983, que posee condiciones propicias para la infección por VIH como su condición de distrito turístico, no posee estudios que evalúen la efectividad de los tratamientos antirretrovirales, el enfoque de esta investigación está orientado a la observación de una experiencia en el manejo de pacientes VIH positivos de una institución prestadora de servicios de salud (IPS) de Cartagena.

1. PROBLEMA

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un problema de salud pública en Colombia. En el periodo comprendido de 1983 a 2007 se han diagnosticado en nuestro país cerca de 57.500 personas que viven con el VIH o han desarrollado la enfermedad del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), 24.000 de estos han fallecido. La prevalencia de esta enfermedad estimada para personas entre 15 y 49 años es de 0,7%, es decir cerca de 171.500 casos, aunque está claro que estas cifras implican un importante subregistro (1).

En Colombia se aprobó una guía única de práctica clínica para el manejo del VIH, también un modelo de gestión programática en VIH/SIDA y además se han incorporado al plan obligatorio de salud (POS) todos los medicamentos y los procedimientos diagnósticos disponibles en el país para el efecto (1, 2). Se estima que del total de personas diagnosticadas, 23.000 requieren tratamiento antirretroviral, del cual un 72% tiene cobertura de tratamiento. El 75% de los pacientes que requieren terapia anti retroviral de gran activa (TARGA) reciben los medicamentos que necesitan, y aproximadamente el 45% de ellos tienen dentro de sus esquemas medicamentos fuera del plan de beneficios del POS (1, 2).

El área del Caribe tiene las tasas más altas de infección por VIH fuera del África Sub Sahariana (3). La ciudad de Cartagena ubicada en el Caribe colombiano, y en su calidad de distrito turístico funciona como epicentro de cambios demográficos y sociales que están vinculados con un alto riesgo de infección por VIH (4) y que la potencia como problema de salud pública e nuestro medio. Estos factores, unidos a la presencia de personas que

pertenecen a grupos con alto nivel de vulnerabilidad generan condiciones propicias para que la epidemia del VIH continúe su expansión.

A la fecha, la mayor parte de los estudios que soportan las guías actuales de manejo de la enfermedad VIH-SIDA se han realizado en países industrializados. Aunque en el diseño de estas guías se han incluido resultados de ensayos clínicos aleatorizados realizados en grupos de pacientes de diferentes lugares del mundo, su aplicabilidad en lugares con diferentes contextos epidemiológicos, características sociodemográficas y socioeconómicas no se han evaluado ampliamente teniendo en cuenta todos estos factores que podrían modificar el resultado de las terapias y el riesgo de progresión a SIDA.

En Cartagena no se han divulgado estudios sobre la atención del paciente con VIH/SIDA en ninguno de los muchos programas de atención integral. Por tal razón surge la necesidad de estimar la efectividad de la terapia TARGA en Cartagena tomando como epicentro LA IPS Atención Integral que cuenta con una amplia base de datos de pacientes con VIH/SIDA bajo tratamiento.

2. VALORACION DE LA INVESTIGACION

2.1. JUSTIFICACION

La evaluación de la efectividad de la terapia TARGA constituye una iniciativa que procura la identificación de fallas en la aplicación de las guías que inciden directamente en la mejoría clínica de los pacientes.

Con los resultados de este estudio se pueden sugerir acciones en pro de capacitar a los profesionales de la salud, encargado de ingresar, atender, orientar y suministrar los medicamentos antirretrovirales en los pacientes VIH positivos. Lo anterior mejoraría la calidad y oportunidad de la atención y facilitaría el aumento de la supervivencia de los pacientes.

Los beneficios de nuestra investigación no solo repercuten a nivel distrital o departamental sino también a nivel nacional, pues sirve de modelo para que esta investigación sea ejecutada a gran escala y se conozca la situación real de los pacientes con VIH/SIDA, bajo tratamiento TARGA.

2.2. OBJETIVOS

Objetivo general

Estimar la efectividad a 6 meses, de la terapia TARGA en pacientes VIH positivo ingresados al programa de tratamiento de la IPS Atención Integral en la ciudad de Cartagena.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes con VIH/SIDA.
2. Identificar el esquema antirretroviral más utilizado dentro del programa.
3. Determinar la frecuencia de mejoría a los seis meses de tratamiento.

3. MARCO TEORICO

3.1. ANTECEDENTES

El primer caso de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) apareció en los Estados Unidos de América al comienzo de los años ochenta, pronto se determinó que esta enfermedad era producida por un nuevo virus que fue llamado Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Desde entonces, esta enfermedad se ha esparcido alrededor del mundo, con un estimado de 33 millones de personas que viven con el virus VIH en el mundo entero en 2008 (5).

En Colombia y en general en la región andina la epidemia de VIH es concentrada, de acuerdo con la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud y ONUSIDA: la prevalencia en grupos de riesgo (hombres que tienen sexo con hombres, usuarios de drogas intravenosas o trabajadores sexuales) supera el 5% y en mujeres gestantes, no es superior a 1%. Para finales del año 2003 y con base en los reportes de ONUSIDA, la prevalencia general estimada para Colombia era de 0,42%. Para las personas entre 15 y 49 años la prevalencia estimada es de 0.7%, con un estimado de 171.504 casos (1, 3).

En nuestro país se han reportado un total de 57.489 casos, incluyendo infecciones asintomáticas, casos de SIDA y fallecidos. Esta cifra corresponde a los casos acumulados con corte a noviembre de 2007. El 76,6% de los casos reportados con registro individual son hombres y el 22,1% son mujeres (la variable sexo no está reportada en el 1,2% del total de las fichas de notificación). En los 34.504 (59,1%) casos en que se reportó el mecanismo probable de transmisión, el 58,1% corresponde al comportamiento heterosexual y el 37,6% homosexual y bisexual. El grupo poblacional más afectado agrupado por grupos quinquenales, es el de 25 a 29 años con 8.076 equivalentes al 20,0%, en relación con los 40.335 registros con reporte de edad (70,2%). El 57,7% se encuentra en el grupo de 15 a 34

años de edad, sin desconocer que en los últimos años, se evidencia un incremento de casos en los grupos mayores de 45 años con el 13,1% de la participación. Igualmente, sobre los 57.489 casos reportados por ficha, se puede afirmar que el 3,3% (1.873 casos) son menores de 18 años, de los cuales 1.085 casos corresponden a transmisión perinatal (2).

En 1996, diez años después del descubrimiento del VIH, se introdujo el concepto de tratar la infección por el VIH con terapia antirretroviral de gran activa (TARGA). La TARGA utiliza una combinación de drogas antivirales con el fin de lograr la supresión permanente de la replicación del VIH y por lo tanto prevenir las consecuencias de una infección descontrolada –en particular la pérdida de la inmunidad mediada por las células CD4- Las consideraciones teóricas, así como también la experiencia clínica, sugieren que la TARGA puede ser un método exitoso de tratamiento durante toda la vida en la mayoría de pacientes (5).

3.2. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVA (TARGA)

Aunque en algunas áreas del mundo parezca una meta distante disminuir la mortalidad asociada al VIH/SIDA, en otras regiones se ha hecho un gran progreso. Entre 1987 y 1994, por ejemplo el VIH/SIDA fue la principal causa de muerte en los Estados Unidos de América, con tasas de muerte que incrementaban cada año hasta llegar a convertirse en la principal causa de muerte en jóvenes adultos. Con la llegada de las drogas antivirales, y especialmente la introducción de los inhibidores de proteasa a mediados de los años 90, la mortalidad asociada al VIH/SIDA comenzó a disminuir (6, 7). Esta tendencia también es evidente en otros países industrializados, y se comienza a observar tendencias similares en algunas naciones no industrializadas en las cuales se está manejando mejor la epidemia. La disminución de la mortalidad relacionada al SIDA es una señal alentadora de que las personas infectadas con el VIH están viviendo más y mejor (6).

La terapia antirretroviral de la infección por VIH ha convertido lo que antes era un padecimiento uniformemente fatal en una enfermedad potencialmente crónica. Actualmente hay aproximadamente 17 drogas en uso común para el tratamiento del VIH. Los pacientes que tienen acceso y pueden adherir a la combinación de terapia deben ser capaces de alcanzar una supresión de

la replicación del VIH que sea durable y eventualmente de por vida. Sin embargo, a pesar del incuestionable éxito de la terapia antirretroviral, aun hay limitaciones. El éxito del tratamiento requiere una adherencia estricta y de por vida, además, aunque las drogas usadas son generalmente bien toleradas, la mayoría tienen efectos tóxicos a corto plazo, y todas tienen el potencial de producir efectos adversos tanto conocidos como desconocidos a largo plazo. El costo de las drogas y de su administración, limita la posibilidad de tratamiento en lugares con escasos recursos, y actualmente hay una creciente preocupación al respecto incluso en naciones con altos recursos. Por otro lado, el control completo o parcial de la replicación viral no restaura completamente la salud del paciente, los pacientes que son tratados por largo tiempo quienes tienen un régimen de tratamiento efectivo frecuentemente muestran una disfunción inmune persistente, y tienen un riesgo más alto de lo esperado de sufrir varias complicaciones no relacionadas con el estatus SIDA, estas incluyen: afecciones del corazón, los huesos, el hígado, los riñones y enfermedades neurocognitivas (8).

Se conoce como TARGA a la combinación de 3 o 4 fármacos antirretrovirales que actúan en varias etapas del ciclo vital del VIH. Estas drogas pertenecen a 5 categorías diferentes las cuales difieren en su mecanismo de acción. Estas son: a) inhibidores de transcriptasa reversa; b) inhibidores de proteasa; c) inhibidores de fusión; d) inhibidores de entrada y e) inhibidores de la integrasa (9).

3.2.1. Inhibidores de transcriptasa reversa

La transcriptasa reversa o inversa es una enzima viral que el VIH requiere para su reproducción. La inhibición de esta enzima impide el desarrollo de ADN viral basado en su ARN. Existen tres clases:

Inhibidores análogos nucleósidos: fueron la primera clase de antirretrovirales desarrollados. Entre ellos se encuentran: *Zidovudina*: sus siglas son AZT o ZDV y está comercializado como Retrovir® por GlaxoSmithKline (GSK); es un análogo de la timidina. *Didanosina*: sus siglas son ddI y el nombre comercial Videx®, Videx EC®, análogo de la adenosina, es comercializado por Bristol-Myers Squibb. Hoy día se tiende a usarlo cada vez

menos ya que los fármacos más nuevos son más eficaces y seguros. *Zalcitabina*: sus siglas son ddC de dideoxicitidina y su nombre comercial Hivid®, es un análogo de pirimidina comercializado por Roche. *Estavudina*: sus siglas son d4T y el nombre comercial Zerit®, Zerit XR®, es un análogo de timidina. Hoy día casi no se utiliza a no ser que sea absolutamente necesario por sus efectos secundarios tóxicos, es comercializado por Bristol-Myers Squibb. *Lamivudina*: sus siglas son 3TC y el nombre comercial Epivir®, es un análogo de citidina. Es comercializado por GlaxoSmithKline. *Abacavir*: sus siglas son ABC y el nombre comercial Ziagen®, es un análogo de guanosina. *Emtricitabina*: sus siglas son FTC y el nombre comercial Emtriva®, (anteriormente Coviracil) es un análogo de citidina, comercializado por Gilead Sciences.

Inhibidores de transcriptasa no nucleósidos: *Nevirapina*: su nombre comercial es Viramune® es comercializado por Boehringer-Ingelheim. *Efavirenz*: su nombres comerciales son Sustiva®, y Stocrin® es comercializado por Bristol-Myers Squibb y Merck & Co.

Inhibidores de transcriptasa análogos de nucleótido: Los análogos nucleósidos se convierten en el cuerpo a nucleótidos, esto deriva en menor toxicidad y disminuye el tiempo de latencia del fármaco. *Tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir o TDF*, su nombre comercial es Viread® es comercializado por Gilead Sciences.

3.2.2. Inhibidores de proteasa

La proteasa es una enzima requerida por el VIH para el ensamblaje final de los viriones, su inhibición resulta en inhibición de la replicación viral, entre estos fármacos se encuentran: Saquinavir es comercializado como Invirase® por Roche. Ritonavir es comercializado como Norvir®, por Abbott. Indinavir es comercializado como Crixivan® por Merck. Nelfinavir es comercializado como Viracept® por Roche. Lopinavir es comercializado como Kaletra® por

Abbott, e incluye bajas dosis de ritonavir. Atazanavir su nombre comercial es Reyataz® y es comercializado por Bristol-Myers Squibb

3.2.3. Inhibidores de fusión

Estos fármacos impiden la entrada del virus a la célula previniendo la infección de células sanas entre ellos está la Enfuvirtida cuyo nombre comercial es Fuzeon® es comercializado por Roche.

3.2.4. Inhibidores de entrada

Son anticuerpos dirigidos contra los co-receptores CCR5, estos anticuerpos bloquean la unión de la GP120 al receptor de la célula y de esta forma el VIH no logra entrar a la célula, y esta se mantendrá intacta y continuara con sus funciones normales. Esto ofrece una gran ventaja, pues los actuales antirretroviral es actúan dentro de la célula cuando el VIH ya la ha infectado. Además, pueden ser bien tolerados por el paciente con pocos o ningún efecto secundario. Estos anticuerpos son una alternativa al tratamiento del VIH multiresistente, con tropismo al co-receptor CCR5 (9, 10)

3.2.5. Inhibidores de la integrasa

Son medicamentos que evitan la acción de la integrasa, selectivos únicamente al VIH-1. Son potentes antirretrovirales y se ha demostrado cierta eficacia como monoterapia. Entre ellos se encuentra: *Raltegravir* o Isentress® su nombre comercial, es comercializado por Janssen-Cilag y *Elvitegravir* de Gilead Sciences.

3.2.6. Combinaciones fijas

Es la unión de varios principios activos en un solo comprimido o cápsula. Las combinaciones fijas más utilizadas son: Combivir® (Zidovudina AZT + Lamivudina 3TC) es comercializado por GlaxoSmithKline; Trizivir® (Abacavir ABC + Zidovudina AZT + Lamivudina 3TC) es comercializado por GlaxoSmithKline; Kaletra® (Lopinavir + Ritonavir) es comercializado por Abbott; Kivexa®, en Europa o Epzicom®, en Estados Unidos (Abacavir ABC+ Lamivudina 3TC) es comercializado por GlaxoSmithKline; Truvada® (tenofovir + Emtricitabina) es comercializado por Gilead Sciences; Atripla® (tenofovir + emtricitabina+ efavirenz) es comercializado por Gilead Sciences, Bristol Myers Squibb y Merck Co.

3.3. METAS DE LA TARGA

Con los actuales regímenes antirretrovirales no se puede alcanzar la completa erradicación de la infección por el VIH. Esto se debe principalmente a que el haz de células T CD4 infectadas latentemente se establece durante las primeras etapas de la infección aguda por VIH, y persiste con una larga vida media, incluso con supresión prolongada de la viremia plasmática (11, 12, 13). Por lo tanto, las principales metas que guían la decisión de iniciar la terapia antirretroviral son: a) suprimir al máximo y durablemente la carga viral plasmática del VIH, b) reducir la morbilidad asociada al VIH y prolongar la supervivencia, c) mejorar la calidad de vida, d) restaurar y preservar la función inmune, y e) prevenir la transmisión del VIH (14).

La supresión del VIH con TARGA puede también disminuir la inflamación y la activación inmune que se piensa contribuyen a las más altas tasas de co-morbilidades vasculares y de otro tipo que se reportan en pacientes infectados con el VIH. Una supresión máxima y durable de la viremia plasmática también retarda o previene la selección de mutaciones que confieren resistencia, preserva el número de células T CD4, y confiere beneficios clínicos

sustanciales (15). Alcanzar una supresión viral máxima con la terapia inicial requiere el uso de regímenes de antirretrovirales con al menos dos y preferiblemente tres drogas activas de múltiples clases. Cuando no se alcanza inicialmente una supresión máxima o esta se pierde, se requiere entonces cambiar a un nuevo régimen con al menos dos drogas activas. El creciente número de drogas y clases de estas, hacen que la meta en todos los pacientes sea la supresión viral por debajo de los límites de detección, incluso en individuos con resistencia a las drogas ya sea adquirida o primaria. La reducción de la carga viral por debajo de los límites de detección en pacientes que no han sido previamente sometidos a tratamiento usualmente se da dentro de las primeras 12 a 24 semanas de terapia (14).

Existen varios predictores del éxito de la terapia, estos incluyen: alta potencia del régimen antirretroviral, excelente adherencia al régimen de tratamiento (16), baja viremia de base o inicial (17), conteo inicial de células CD4 mas altos (>200 cells/mm³) (18), y v) rápida reducción de la viremia en respuesta al tratamiento (19). Alcanzar las metas del tratamiento requiere algunas veces balancear consideraciones que pueden ser contradictorias. Los médicos tratantes y los pacientes deben trabajar juntos para definir estrategias individualizadas para lograr las metas del tratamiento (14).

Varios regímenes de preferencia o alternativos son recomendados. Muchos de estos regímenes tienen una eficacia comparable pero varían en algún grado en la frecuencia de las dosis, en el número de pastillas, la interacción entre las drogas, y los efectos colaterales potenciales. Un régimen debe adaptarse a cada paciente para aumentar la adherencia y así mejorar el resultado de la atención. La adaptación de cada régimen se basa en consideraciones como efectos colaterales esperados, conveniencia, comorbilidades, interacción con medicamentos concomitantes y, cuando están disponibles, evaluación genotípica de resistencia a las drogas antes del tratamiento. Otro factor importante en el éxito del tratamiento es la adherencia, pues una adherencia subóptima puede resultar en una reducida respuesta al tratamiento. Una adherencia incompleta se puede presentar como resultado de regímenes de medicamentos demasiado complejos, factores asociados al paciente como abuso activo de sustancias y depresión, problemas con los sistemas de salud;

incluyendo interrupciones en el acceso a los medicamentos e inadecuada educación sobre el tratamiento y apoyo. Las condiciones que promueven la adherencia se deben maximizar antes y después de la iniciación de la terapia antirretroviral (14).

3.4. EVALUACIÓN INICIAL

Cada paciente infectado con el VIH que ingresa a un programa de atención debe tener una historia médica completa, un examen físico, una evaluación de laboratorio, y un asesoramiento sobre las implicaciones de la infección por el VIH. El propósito es confirmar la presencia de infección por VIH, obtener datos iniciales históricos y de laboratorio apropiados, asegurar que el paciente entienda sobre la infección con el VIH, e iniciar la atención como se recomienda por las guías de atención de cuidado primario para VIH, y por las guías para la prevención y el tratamiento de enfermedades oportunistas. La información de base recolectada es utilizada para definir las metas y planear el manejo de la atención (20, 21). Los siguientes exámenes de laboratorio se deben realizar a todo nuevo paciente durante las visitas iniciales (2, 1):

- Examen de anticuerpos anti HIV (si no se dispone de documentación anterior o si el RNA del VIH es indetectable)
- Conteo de células T-CD4
- Carga viral (RNA del VIH plasmático)
- Completo conteo sanguíneo, perfil químico, nivel de transaminasas, BUN y creatinina, uroanálisis, examen de tamizaje para sífilis (RPR, VDRL, o treponema EIA), test de tuberculina, serologías anti-*Toxoplasma gondii* IgG, hepatitis A, B, y C, y citología en mujeres.
- Glucosa en sangre y perfil lipídico en suero si el paciente es considerado en riesgo de enfermedad cardiovascular o para evaluación inicial antes de iniciación de la combinación de terapia antirretroviral.

- Se recomienda evaluación de resistencia por pruebas de genotipificación para los pacientes que tienen unos niveles de RNA del VIH >1,000 copias/ml antes del tratamiento, cuando el paciente ingresa al programa de atención, independientemente de si se comenzara tratamiento inmediatamente. Se debe considerar realizar una evaluación de la resistencia en los pacientes que tienen niveles de RNA del VIH de 500–1,000 copias/ml, aunque en estos casos la amplificación del RNA del virus puede no ser exitosa. Se recomienda considerar repetir el test de resistencia al momento de comenzar la terapia antirretroviral en caso de que la terapia sea postergada.

3.5. TEST DE LABORATORIO PARA LA EVALUACIÓN INICIAL Y EL MONITOREO DURANTE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Un número de exámenes de laboratorio son importantes para la evaluación inicial de un paciente infectado con el VIH cuando se entra a un programa de atención, durante el seguimiento si la terapia aun no se ha iniciado, y antes y después del comienzo de esta o el cambio de terapia para evaluar la eficacia virológica e inmunológica de la TARGA, así como también monitorear anomalías de laboratorio que puedan estar asociadas con la terapia. Rutinariamente se utilizan dos marcadores para evaluar la función inmune y los niveles de viremia del VIH: el conteo de células CD4 y la carga viral (RNA plasmático del VIH). Cuando está disponible, se debe usar un test de resistencia para guiar la selección del régimen antirretroviral tanto en pacientes que no han sido sometidos a tratamiento como en los que ya han sido tratados. Otros exámenes se recomiendan pero su utilidad se ve limitada por la disponibilidad de tecnologías para su realización en lugares con escasos recursos, estos son: ensayo de tropismo viral antes de iniciar una terapia con antagonistas del receptor CCR5, y test de HLA-B*5701 antes de iniciar terapia con Abacavir (14).

3.5.1. Evaluación de la carga viral (RNA del VIH en plasma)

La carga viral (RNA del VIH en plasma) se debe medir en todos los pacientes como análisis de base y luego regularmente, especialmente en pacientes que están en tratamiento, porque la carga viral es el indicador más importante de respuesta a la terapia antirretroviral. Diferentes estudios han demostrado una asociación significativa entre la disminución de la carga viral y la mejoría en los resultados clínicos (22). Por tal motivo, la carga viral sirve como un marcador de respuesta al tratamiento y puede ser útil en la predicción de la progresión clínica (23, 24, 25). El cambio mínimo que es considerado significativo es uno de tres veces en la carga viral (2 desviaciones estándar), o un cambio de $0.5 \log^{10}$ copias/ml. Una meta clave de la terapia es la supresión de la carga viral por debajo de los límites de detección (debajo de 40-75 copias/ml en la mayoría de ensayos disponibles comercialmente). La supresión de la carga viral generalmente se logra entre 12 y 24 semanas en la mayoría de pacientes que adhieren a su régimen antirretroviral y quienes no albergan mutaciones que confieran resistencia a las drogas prescritas, aunque en algunos pacientes puede tomar más tiempo. Las siguientes son las recomendaciones de la frecuencia con la que se debe monitorear la carga viral (2, 14):

- *Cuando se inicia o se cambia una terapia.* La carga viral se debe medir antes de la iniciación de la terapia y preferiblemente dentro de 2 a 4 semanas, y no más de 8 semanas después de la iniciación del tratamiento o después de la modificación de este. Se deben igualmente realizar repeticiones de la medición de carga viral con intervalos de 4 a 8 semanas hasta que los niveles caigan debajo de los límites de detección de los ensayos.
- *En pacientes que tienen supresión de la carga viral pero que deben modificar la terapia por toxicidad o por simplificación del régimen.* En estos casos la medida de la carga viral se debe realizar dentro de las 2 a 8 semanas después de haber cambiado el régimen. El propósito de este monitoreo de carga viral es confirmar la potencia del nuevo régimen.

- *En pacientes que tienen un régimen antirretroviral estable.* La medición de la carga viral debe ser repetida cada 3 a 4 meses o como lo indique la condición clínica. Algunos clínicos pueden extender los intervalos a cada 6 meses en pacientes que adhieren bien a la terapia y quienes han suprimido la carga viral por más de 2 a 3 años, y quienes tienen un estatus clínico e inmunológico estable.

Un número de factores se deben evaluar además del monitoreo de la carga viral, estos incluyen: adherencia a los medicamentos prescritos, alteraciones farmacológicas o interacciones de las drogas. A los pacientes que no logran una supresión de la carga viral se les debe realizar, cuando es posible y la tecnología apropiada esta disponible, un examen de resistencia para ayudar en la elección de un régimen alternativo (2, 14).

3.5.2. Conteo de células T CD4+

El conteo de células T CD4+ (o conteo CD4) sirve como el principal indicador clínico de función inmune en pacientes que tienen infección por VIH. Es uno de los factores claves en la decisión de comenzar la TARGA y quimioprofilaxis para infecciones oportunistas, y es el predictor más fuerte de progresión subsiguiente de la enfermedad y de supervivencia de acuerdo a los ensayos clínicos y a los cohortes. Un cambio significativo (2 desviaciones estándar) entre dos pruebas es aproximadamente de 30% en el conteo absoluto, aumento o descenso de 3 puntos porcentuales en el porcentaje de células CD4 (26, 27).

- *Utilización del conteo de células CD4 para la evaluación inicial.* El conteo de células CD4 es uno de los factores mas importantes en la decisión de iniciar la terapia antirretroviral y/o profilaxis para infecciones oportunistas. Todos los pacientes deben tener un conteo de células CD4 de base al momento de entrar en un programa de atención (14).

- *Utilización del conteo de células CD4 para monitorear la respuesta terapéutica.* En la mayoría de los pacientes una respuesta adecuada de células CD4 a la terapia, se define como un incremento en el conteo en el rango de 50–150 células/mm³ por año, generalmente

con una respuesta acelerada en los primeros tres meses. En los pacientes con un buen control virológico, un aumento subsiguiente muestra en promedio un incremento de aproximadamente 50–100 células/mm³ por año en los años siguientes hasta que se alcanza un nivel estable (28).

- *Frecuencia del monitoreo del conteo de células CD4.* En general, el conteo de células CD4 debe ser monitoreado cada 3-4 meses para i) determinar cuándo comenzar la terapia en pacientes que no han sido tratados; ii) evaluar la respuesta inmunológica a la terapia antirretroviral ; y iii) evaluar la necesidad de iniciar o discontinuar la profilaxis para las infecciones oportunistas. La frecuencia del monitoreo del conteo de células CD4 se debe extender a cada 6 meses en los pacientes que se adhieren bien a la terapia con una supresión sustancial de la viremia y un estatus clínico estable por más de 2-3 años (14).

- *Factores que afectan el conteo absoluto de células CD4.* El conteo absoluto de células CD4 es un valor que se calcula basado en el conteo total de células blancas en la sangre y el porcentaje total de células CD4 y de linfocitos. Este número absoluto puede fluctuar entre individuos o puede ser influenciado por factores que puedan afectar el número total de células blancas en la sangre y el porcentaje de linfocitos, tales como el uso de medicamentos supresores de la médula ósea o la presencia de infecciones agudas. La esplenectomía (29) o la coinfección con el VLTH-1 (30) pueden causar un conteo absoluto elevado de células CD4 engañoso. Por otra parte, el interferón alfa puede reducir el número absoluto de células CD4 sin cambiar el porcentaje de estas (31). El porcentaje de células CD4 permanece estable en todos estos casos y puede ser un parámetro más apropiado para evaluar la función inmune del paciente (30).

3.6. CUANDO COMENZAR LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

La pregunta de cuándo comenzar la combinación de terapia antirretroviral en pacientes que no han recibido tratamiento siempre ha sido controversial. Esto es particularmente cierto en

la era actual, con la mayor parte de guías recomendando estrategias de tratamiento muy diferentes. Recientemente ha habido un cambio hacia una iniciación más temprana, a pesar de la falta de claridad con respecto al tiempo óptimo para comenzar terapia. Este abordaje más agresivo está impulsado por varias observaciones. Primero, la supresión viral efectiva con la terapia puede prevenir la morbilidad y mortalidad no relacionada con el estatus SIDA. Segundo, la terapia puede prevenir el daño irreversible al sistema inmune humano. Tercero, la terapia puede prevenir la transmisión del VIH a otras personas y así tener un beneficio potencial en salud pública. Los beneficios colectivos de la terapia temprana pueden sobrepasar los riesgos bien documentados de los medicamentos antirretrovirales en los pacientes que están motivados y deseosos de iniciar una terapia temprana (32).

La cuestión de cuando comenzar terapia antirretroviral para el VIH ha sido frecuentemente debatida desde la introducción de zidovudina en 1987 pero nunca elucidada. La decisión de cuando comenzar tratamiento ha estado con frecuencia basada en la interpretación de los expertos de los datos de estudios de cohorte observacionales, estudios sobre la patogénesis del VIH, y la seguridad y eficacia de las opciones terapéuticas disponibles (32, 33). Con la llegada de la terapia combinada en 1996, los dramáticos efectos de una terapia con tres drogas en los ensayos clínicos, junto a la comprensión emergente sobre las dinámicas virales y la evolución del VIH, renovaron el concepto de que la terapia debía comenzarse muy temprano. Esto se ve reflejado con el paradigma de golpear al VIH fuerte y temprano que impero en las guías de tratamiento que recomendaban que la mayoría de pacientes debieran recibir terapia, incluyendo aquellos con enfermedad asintomática y con conteo de células CD4 por encima de 500 células/ μ L (34). Después de este periodo de uso expandido de drogas antirretrovirales, comenzó a crecer el interés acerca del número de pastillas, sobre la toxicidad de los regímenes antirretrovirales y acerca del alto riesgo de desarrollar resistencia a las drogas.

Esta nueva conciencia sobre las limitaciones de la terapia forzó a los clínicos y paneles de expertos a cuestionar si los potenciales beneficios de la terapia sobrepasaban los potenciales riesgos con conteos de células CD4 más altos. Esto a su vez, condujo a una corriente entre

pacientes y clínicos de que los medicamentos debían ser retardados tanto como fuera posible. Varios estudios de cohorte que se desarrollaron en ese momento indicaron que un conteo de células CD4 más alto antes del tratamiento era un fuerte predictor de buenos resultados durante la terapia, con beneficios consistentes y claros que se daban si la terapia se iniciaba antes de que las células CD4 bajaran hasta debajo de 200 células/ μ L, pero también habían aparentes beneficios adicionales cuando la terapia se iniciaba con las células CD4 de 200 a 350 células/ μ L (27, 35, 36).

Las razones para retardar la terapia han llegado a ser menos apremiantes en los últimos años. Se han mejorado enormemente las coformulaciones de las drogas bajando el promedio de número de tabletas por pacientes y permitiendo un régimen antirretroviral que consiste solamente en una tableta diaria (tenofovir/emtricitabina/efavirenz). Igualmente se han mejorado los efectos colaterales y la toxicidad, y ahora hay disponible varias opciones nuevas que son potentes y bien toleradas, lo que hace más probable que a todos los pacientes se les pueda ofrecer un régimen efectivo con efectos colaterales mínimos (y también haciendo más probable que se disponga de opciones de segunda y tercera línea si el primer régimen no suprime la replicación viral durablemente) (32).

Finalmente, y tal vez lo más importante es que hay evidencia que aumenta el interés acerca de que la infección por VIH temprana no tratada puede estar asociada con un riesgo aumentado para un número importante de condiciones no relacionadas con el estatus SIDA, entre ellas: enfermedades cardiovasculares, de los riñones y del hígado, así como también otras anormalidades no SIDA. Muchos clínicos han llegado a creer que la terapia antirretroviral es también clave para mantener una salud general, más que simplemente prevenir las condiciones oportunistas clásicas y la muerte relacionadas con el SIDA, (37, 38).

La guía Colombiana de manejo integral del VIH/SIDA basada en la evidencia considera que existe evidencia suficiente para iniciar terapia antirretroviral en pacientes sintomáticos. Considerando sintomático aquellos pacientes con categoría B (candidiasis oral, candidiasis

vulvovaginal persistente, herpes zoster que compromete más de un dermatoma por lo menos en dos ocasiones, trombocitopenia idiopática, pérdida de peso de más del 10%, diarrea de más de un mes de duración o fiebre no explicada de más de un mes de duración) o C (infección o tumor oportunista) de la estadificación del CDC. Se considera que el factor clave para tomar la decisión de cuándo iniciar la terapia es el riesgo de progresión a SIDA o muerte que tenga un paciente dependiendo de lo avanzado de su infección. Y ya que el paciente con VIH debe ser evaluado periódicamente, la evidencia útil para tomar esta decisión debe indicar el riesgo de progresión a SIDA o muerte en un período corto de seguimiento (seis meses). Además, debe tenerse en cuenta en la toma de esta decisión el costo de la terapia, la toxicidad derivada de la misma, la probabilidad de lograr recuperación adecuada del sistema inmune y la disponibilidad de regímenes futuros (2).

Por otra parte la guía Colombiana considera que el costo de la terapia debe tenerse en cuenta, ya que debe balancearse el riesgo de la progresión con el costo derivado de prevenir dicha progresión. La toxicidad también es determinante, ya que el posible beneficio derivado de la terapia en lo referente a evitar el riesgo de progresión debe balancearse con el riesgo de desarrollar efectos adversos, algunos de los cuales pueden poner en riesgo la vida del paciente. La probabilidad de recuperar el sistema inmune es otro factor importante a tener en cuenta, ya que el objetivo principal de la terapia es la reconstitución del sistema de defensa para evitar que el paciente sufra de infecciones o tumores oportunistas (2).

La limitación en el número de regímenes terapéuticos es otro factor decisorio, ya que en general se asume que a mayor duración de la exposición a antirretrovirales, menor es la disponibilidad de regímenes futuros. Por eso, la iniciación de la terapia debe hacerse cuando el paciente presente cierto riesgo de progresión que pueda ser contrarrestado con los medicamentos, y no cuando el riesgo de progresión sea mínimo. En este último escenario se estarían utilizando recursos económicos limitados, se estaría exponiendo al paciente a toxicidad medicamentosa, y se estarían comprometiendo posibles regímenes futuros. Igualmente, el costo de la terapia antirretroviral administrada para prevenir un evento, debe balancearse con el costo de la hospitalización de un paciente por infección oportunista (2).

La guía Colombiana discute la evidencia referente al riesgo de progresión a SIDA o muerte en pacientes infectados en diferentes etapas de evolución, y la probabilidad de recuperar el sistema inmune. Algunos estudios comparan desenlaces clínicos, virológicos o inmunológicos (postratamiento) en pacientes que inician terapia en diferentes etapas de evolución. La guía utiliza esa información para estimar diferentes momentos de inicio de la terapia y se balancean los costos de la iniciación de la terapia en diferentes momentos con el costo de la hospitalización por infecciones oportunistas (2).

Con base en la información analizada y presentada se considera que el riesgo de progresión a SIDA o muerte en un período de 6 meses es muy bajo para pacientes que tienen un recuento de CD4 mayor a 350 y que aquellos que inician tratamiento con CD4 por encima de 350 no tienen beneficio comparado con los que inician con CD4 entre 200 y 350. El riesgo agregado de progresión es alto cuando el recuento de CD4 está por debajo de 200. Aún más importante es la evidencia de que la mortalidad de los pacientes que inician terapia con CD4 menor a 200 es mayor que aquellos que inician la terapia con más de 200 CD4. Por lo tanto, todo indica que la terapia se debe iniciar cuando el paciente tiene un recuento de CD4 superior a 200 e inferior a 350. Basados en los resultados de una cohorte italiana que sugiere que el riesgo con CD4 entre 200 y 250 puede ser también alto. La guía sugiere que parece razonable iniciar tratamiento en todos los pacientes que tienen CD4 por debajo de 250. Para los pacientes con CD4 mayor de 200 y menor de 350 pero con una carga viral mayor de 100000, el riesgo de progresión en 6 meses parece estar cerca al 5%. Por lo tanto, en pacientes con recuento de CD4 entre 250 y 300, se debe considerar iniciar la terapia solamente si la carga viral está consistentemente por encima de 100000 copias (2).

Basado en lo expuesto anteriormente, las siguientes son las recomendaciones de la guía Colombiana (2):

- Iniciar la terapia antirretroviral en todo paciente sintomático independientemente de cuál sea su recuento de células CD4 y carga viral.
- Posponer la terapia y monitorizar en pacientes asintomáticos cuyo recuento de células CD4 sea > 350 cualquiera sea su carga viral.
- Posponer la terapia y monitorizar en pacientes asintomáticos cuyo recuento de células CD4 este entre 250 y 350 y cuya carga viral sea < 100000 copias.
- Considerar iniciar la terapia en pacientes asintomáticos cuyo recuento de células CD4 este entre 250 y 350 y cuya carga viral sea > 100000 copias.
- Considerar iniciar la terapia en pacientes asintomáticos cuyo recuento de células CD4 este entre 200 y 250 cualquiera sea su carga viral.
- Iniciar la terapia antirretroviral en todo paciente asintomático cuyo recuento de células CD4 sea menor de 200 cualquiera sea su carga viral.

3.7. QUÉ TERAPIA COMENZAR: REGIMENES DE COMBINACIONES INICIALES PARA PACIENTES QUE NO HAN SIDO TRATADOS

La selección del régimen inicial tiene grandes consecuencias para la terapia futura. El régimen inicial debe ser individualizado de acuerdo a los test de resistencia, a la eficacia virológica predicha, a la toxicidad y tolerabilidad, la carga de pastillas, la frecuencia de las dosis, la interacción entre las drogas, comorbilidades, y las preferencias del paciente y del médico. En la ausencia de consideraciones de primordiales, también se deben considerar el costo y la financiación. La evidencia actual apoya la combinación de 2 inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleótidos o nucleósido y un tercer agente de otra clase. Para terapia inicial normalmente se prefieren formulaciones de dosis fijas y regímenes de una sola vez al día (39, 40, 41, 42, 43, 44, 45).

Antes que el paciente inicie la toma de los medicamentos, debe evaluarse si está física y mentalmente listo para iniciar la terapia. El paciente debe tener un proceso educativo y de sensibilización sobre la importancia del cumplimiento de la terapia, los riesgos derivados

del incumplimiento y la posibilidad de efectos adversos del tratamiento. Un requisito fundamental para el éxito de la terapia antirretroviral es el cumplimiento por parte del paciente de las citas de consulta externa. Por eso, se recomienda iniciar la terapia en la consulta externa y, únicamente de manera excepcional, en el paciente hospitalizado (2).

Las siguientes son las recomendaciones de la guía Colombiana de manejo del VIH/SIDA basada en la evidencia sobre terapias iniciales.

Régimen preferido: AZT – 3TC – Efavirenz

Regímenes alternativos: para usar según las siguientes indicaciones

- a) En pacientes con anemia moderada o severa de base (hemoglobina menor de 10 mg/dL), se pueden utilizar los siguientes regímenes alternativos:
- D4T + 3TC + efavirenz : o
 - DDI + 3TC + efavirenz (IB) o
 - Abacavir + 3TC + efavirenz :

Esta última combinación también se puede utilizar en reemplazo de AZT – 3TC cuando el médico y el trabajador encargado del cumplimiento (TEC) determinen que el paciente, por su estilo de vida, requiere de un régimen de administración en sólo dos dosis al día.

El Efavirenz no se debe utilizar en mujer en edad reproductiva sin anticoncepción efectiva o si el paciente tiene enfermedad psiquiátrica. En estos casos los regímenes preferidos son:

b) AZT + 3TC + nevirapina:

- Usar en reemplazo de efavirenz si la paciente es una mujer en edad reproductiva, no utiliza anticoncepción efectiva, y tiene recuento de CD4 menor de 250.

- Usar en reemplazo de Efavirenz en mujer embarazada si CD4 menor de 250.
- Usar en reemplazo de efavirenz en pacientes con enfermedad psiquiátrica, si es mujer y CD4 menor de 250, u hombre y CD4 menor de 400.

En los casos en los que no se pueda utilizar EFV y la NVP no se considere como el tratamiento alternativo de elección, se puede recomendar como esquema de primera línea el AZT + 3TC (con las mismas consideraciones anteriores) junto con un Inhibidor de proteasa, balanceando la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente, así:

- Lopinavir-ritonavir
- Saquinavir-ritonavir
- Atazanavir +/- ritonavir
- Fosamprenavir +/- ritonavir

c) Nelfinavir :

- Usar en reemplazo de efavirenz en la mujer embarazada si el recuento de CD4 es mayor a 250.
- Se asocia a zidovudina + lamivudina con las mismas observaciones que en el ítem del efavirenz

4. METODOLOGÍA

4.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente es un estudio descriptivo retrospectivo.

4.2. POBLACION

Población marco o de referencia: todos los pacientes con VIH/SIDA

Población de estudio: todos los pacientes con VIH/SIDA adscritos al programa de atención al VIH de la IPS Atención Integral de Cartagena.

Sujetos de estudio: todos los pacientes con VIH/SIDA adscritos al programa de atención al VIH de la IPS Atención Integral de Cartagena entre enero de 2007 a Julio de 2010 que cumplan los siguientes criterios:

- *Inclusión:* mayores de 14 años, disponibilidad de carga viral antes y después del tratamiento, que no hayan recibido la TARGA.
- *Exclusión:* abandono de terapia, fallecimiento y datos incompletos de la historia clínica.

4.3. MUESTRA

Para este estudio no se realizó un diseño muestral, dado que se tuvo acceso a la totalidad de casos adscritos al programa de atención al VIH de la IPS Atención Integral de Cartagena, en el periodo de estudio.

4.4. DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Tipo	Categorías	Rango
Sexo	Características fenotípicas del individuo	Cualitativa nominal categórica	0. Femenino 1. Masculino	0 – 1
Edad	Tiempo de vida en años de cada paciente teniendo en cuenta la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	No aplica	NA
Estadio	Se refiere a la severidad de la infección por VIH teniendo en cuenta la clasificación de la CDC de 1993 (46)	Cualitativa nominal categórica	Depende de los hallazgos de la historia clínica	NA
Esquema TARGA	Consiste en la combinación de antirretrovirales utilizados como tratamiento	Cualitativa nominal categórica	Depende de los hallazgos de la historia clínica	NA
CD 4 (+) Previo	Recuento de linfocitos CD4(+) previo al inicio de la terapia TARGA	Cuantitativa continua	No aplica	NA
CD 4 (+) Actual	Recuento de linfocitos CD4(+) 6 meses después de iniciada la terapia TARGA	Cuantitativa continua	No aplica	NA
Carga Viral previa	Cuantificación del RNA del VIH en el plasma del paciente previo al inicio de la terapia TARGA	Cuantitativa continua	No aplica	NA
Carga Viral actual	Cuantificación del RNA del VIH en el plasma del paciente 6 meses después de iniciada la terapia TARGA	Cuantitativa continua	No aplica	NA
HB	Niveles de hemoglobina en sangre expresada en mg/dl previo al inicio de la terapia TARGA	Cuantitativa continua	No aplica	NA
TG	Niveles de triglicéridos en sangre expresada en mg/dl previo al inicio de la terapia TARGA	Cuantitativa continua	No aplica	NA
CT	Niveles de colesterol total en sangre expresada en mg/dl previo al inicio de la terapia TARGA	Cuantitativa continua	No aplica	NA

Variable	Definición	Tipo	Categorías	Rango
HDL	Niveles de lipoproteína de alta densidad en sangre expresada en mg/dl previo al inicio de la terapia TARGA	Cuantitativa continua	No aplica	NA
LDL	Niveles de hemoglobina en sangre expresada en mg/dl previo al inicio de la terapia TARGA	Cuantitativa continua	No aplica	NA
Creatinina	Niveles de hemoglobina en sangre expresada en mg/dl previo al inicio de la terapia TARGA	Cuantitativa continua	No aplica	NA
Glucosa	Niveles de hemoglobina en sangre expresada en mg/dl previo al inicio de la terapia TARGA	Cuantitativa continua	No aplica	NA
VDRL	Niveles de hemoglobina en sangre expresada en mg/dl previo al inicio de la terapia TARGA	Cualitativa nominal categórica	No reactivo Reactivo	NA

4.5. OBTENCION DE LA INFORMACION

Fuente: se utilizó como fuente secundaria de información, las historias clínicas de los pacientes de estudio.

Fases: Se realizaron las siguientes fases para la obtención de la información.

Revisión de historias clínicas: teniendo la base de datos de la IPS se procedió a la revisión de las historias clínicas para identificar los pacientes que cumplían los criterios de selección. Una vez identificados se procedió al diligenciamiento del formato de recolección de la información (Anexo A).

Tabulación y verificación de duplicidad: la información recogida fue tabulada mediante el software Excel 2007, con el cual se realizó verificación evitando que el mismo paciente estuviera consignado doblemente.

4.6. ANALISIS ESTADISTICO

Se realizaron tablas y gráficos de frecuencia para las variables cualitativas; mientras que para las cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión. La efectividad fue expresada como el porcentaje de mejoría clínica en general y por esquema TARGA utilizada, se utilizó como prueba de hipótesis el test de Wilcoxon para muestras pareadas.

4.7. ASPECTOS ETICOS

Según la resolución 8430 de 1993 este trabajo se clasifica como investigación sin riesgo debido a que es un estudio que emplea métodos documentales retrospectivos y además no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

5. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se encontraron 167 pacientes adscritos al programa de atención al VIH de la IPS Atención Integral, de estos se excluyeron 9 casos por no haber realizado la TARGA y 96 por no presentar el reporte de la carga viral antes o después del tratamiento; en total se analizaron 62 casos.

El 59,7% era de sexo masculino, el promedio de edad fue de 35 años con desviación estándar (DE) de 9,4 años. El 49,5% de los casos tenía 30 años o menos; la edad mínima fue de 20 y la máxima de 58 años. El estadio del VIH y la fase SIDA más frecuente fueron el A2 y la FASE 3 respectivamente (Tabla 1).

En promedio el 44,4% de las historias clínicas no tenía reportes de alguno de los paraclínicos de ingreso. El 16,1% de los pacientes tenía anemia, el 19,4% hipertrigliceridemia, 17,7% hipercolesterolemia y 21,0% niveles bajos de colesterol HDL. No se reportaron hiperglucemia ni alteraciones en los niveles de creatinina ni colesterol LDL (Tabla 2).

Los cinco esquemas de TARGA más frecuentemente utilizados fueron: Lamivudina Estavudina Nevirapina con 29,0% de los casos, Lamivudina Zidovudina Efavirenz 19,4%, Lamivudina Estavudina Kaletra 11,3% y Lamivudina Abacavir Kaletra 8,1%, la efectividad de estos esquemas, teniendo en cuenta la disminución del recuento de linfocitos T CD4 (+) y la carga viral, se muestra en la tabla 3. La efectividad de la TARGA teniendo en cuenta los parámetros anteriores muestra que existe una disminución estadísticamente significativa de la carga viral ($p=0,004$), hecho que no ocurre con el recuento de los linfocitos T CD4 (+) ($p=0,070$) (figuras 1 y 2). La proporción de efectividad general de la TARGA fue de 9,9% para disminución del recuento de linfocitos T CD4 (+) y del 58,9% para disminución de la carga viral (Figura 3).

6. DISCUSION

Las comunidades de expertos están en constante revisión de los resultados positivos y negativos de los tratamientos antirretrovirales en procura de identificar fallas de los mismos y evaluar posibles nuevos esquemas que brinden al paciente una mejoría clínica de manera rápida. En nuestro estudio los esquemas utilizados de TARGA son acordes a los sugeridos por las guías de manejo de VIH, nacionales e internacionales (2, 20, 39).

La efectividad de estos esquemas es más baja que la reportada por estudios en Europa y Estados Unidos (5, 8). Las diferencias marcadas en cuanto a la disminución del recuento de linfocitos CD 4 (+) y carga viral, por esquema de TARGA utilizado, puede deberse a la estratificación de la muestra estudiada, lo que puede estar subestimando el efecto real de los medicamentos en los pacientes (Tabla y figura 3).

Estos hallazgos pueden ser producto, en primera instancia, de la limitación del sistema de salud en el suministro de los medicamentos antirretrovirales, en la vigilancia y el control de su administración. Por otro lado el diseño retrospectivo del estudio posee información limitada sobre el tiempo de evolución de la infección por VIH de cada uno de los pacientes, hecho que también sustenta la disminución de la efectividad de esta terapia farmacológica en nuestro medio.

Finalmente, la presente investigación brinda herramientas importantes que evidencian los puntos álgidos de la atención al paciente con VIH como lo son: suministro y administración de antirretrovirales, apego al tratamiento por parte de los pacientes y evaluación de la efectividad de las terapias sugeridas como primera línea de tratamiento. Por todo lo anterior los autores recomiendan realizar estudios prospectivos que evalúen los esquemas específicos para mejorar la calidad de las estimaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Ministerio de la Protección Social. Plan nacional de respuesta ante el VIH y el SIDA. Colombia 2008-2011 Bogotá D. C. Enero de 2008.
2. Ministerio de la Protección Social. Guía para el manejo de VIH/SIDA basada en la evidencia Colombia. 2003.
3. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2008 Report on the Global AIDS Epidemic. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
4. Calleja JM, Walker N, Cuchi P, et al. Status of the HIV/AIDS epidemic and methods to monitor it in the Latin America and Caribbean region. *AIDS* 2002;16(suppl):S3–S12.
5. Vogel M, Schwarze-Zander C, Wasmuth JC, Spengler U, Sauerbruch T, Rockstroh JK. The Treatment of Patients With HIV. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(28–29): 507–16.
6. Quinn TC. HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term Consequences. *AIDS*. 2008 ; 22(Suppl 3): S7–12.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). AIDS surveillance – general epidemiology (through 2005) slide set. CDC; Atlanta, GA: 2007.
8. Volberding PA, Deeks SG Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet*. 2010 ;376(9734):49-62.
9. Ray S, Fatima Z, Saxena A. Drugs for AIDS. *Mini Rev Med Chem*. 2010;10(2):147-61.
10. Ghosh RK, Ghosh SM, Chawla S. Recent advances in antiretroviral drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Vol. 0, No. 0 :1-16.
11. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*. 1997;278(5341):1295-1300.
12. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med*. 1999;5(5):512-517.
13. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science*. 1997;278(5341):1291-1295.

14. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1-161. Disponible en: Paterson <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Consultado en (Agosto 5 de 2010).
15. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med.* 1996;334(7):426-431.
16. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000;133(1):21-30.
17. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999;13(14):1873-1880.
18. Yamashita T, Phair J, Muñoz A, Margolick J, Detels R, O'Brien S, Mellors J, Wolinsky S, Jacobson L. Immunologic and Virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2001;15:735-46.
19. Townsend D, Troya J, Maida I, et al. First HAART in HIV-infected patients with high viral load: value of HIV RNA levels at 12 weeks to predict virologic outcome. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill).* 2009;8(5):314-317.
20. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(5):651-681.
21. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-4):1-207.
22. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, et al. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS.* 1999;13(7):797-804.
23. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med.* 1997;126(12):929-938.
24. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 1998;177(1):40-47.

25. Thiébaud R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidémiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *AIDS*. 2000; 14(8):971-978.
26. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997; 126(12):946-954.
27. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002; 360(9327):119-129.
28. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2003;163(18):2187-2195.
29. Bernard NF, Chernoff DN, Tsoukas CM. Effect of splenectomy on T-cell subsets and plasma HIV viral titers in HIV-infected patients. *J Hum Virol*. 1998; 1(5):338-345.
30. Casseb J, Posada-Vergara MP, Montanheiro P, et al. T CD4+ cells count among patients co-infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1): high prevalence of tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007;49(4):231-233.
31. Berglund O, Engman K, Ehrnst A, et al. Combined treatment of symptomatic human immunodeficiency virus type 1 infection with native interferon-alpha and zidovudine. *J Infect Dis*. 1991;163(4):710-715.
32. Jain V, Deeks SG. When to Start Antiretroviral Therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010; 7:60–68.
33. Wilkin TJ, Gulick RM: When to start antiretroviral therapy? *Clin Infect Dis* 2008, 47:1580–1586.
34. Ho DD: Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995, 333:450–451.
35. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al.: Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001, 286:2568–2577.
36. Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al.: Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003, 138:620–626.

37. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al.: CD4+ count guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006, 355:2283–2296.
38. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al.: Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008, 197:1133–1144.
39. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2010 Recommendations of the International AIDS Society USA Panel. *JAMA*. 2010;304(3):321-333.
40. Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(7):769-781.
41. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292(2):191-201.
42. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*. 1999;341(25):1865-1873.
43. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(5):1011-1019.
44. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2095-2106.
45. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9692):796-806.
46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992 Dec 18; 41(RR-17): 1–19.

TABLAS

Tabla 1. Distribución de las características generales de los pacientes

	n	%
Sexo		
Femenino	20	32,3
Masculino	37	59,7
No determinado	5	8,1
Edad (Promedio ± DE)	35 ± 9,4	
20-25	9	23,7
26-30	6	15,8
31-35	6	15,8
36-40	6	15,8
≥ 41	11	28,9
Estadio		
VIH	25	40,3
VIH FASE A1	2	3,2
VIH FASE A2	17	27,4
VIH FASE A3	6	9,7
SIDA	37	59,7
FASE 1	1	1,6
FASE 2	12	19,4
FASE 3	24	38,7

Tabla 2. Medidas de tendencia central y de posición para el IMC y paraclínicos al inicio del tratamiento

	IMC n= 55	Hb n=56	TG n= 30	CT n= 31	HDL n=25	LDL n= 25	Creatinina n= 26	Glucosa n= 38
Promedio	21,5	12,7	171,3	172,5	46,3	94,8	0,8	79,1
Desviación Estándar	4,2	1,8	122,9	50,3	18,6	34,3	0,2	9,5
Mínimo	20,2	13	139,5	164	42	92	0,74	78
Máximo	15,0	6,8	43	54	6	23	0,4	63
Moda	35,8	15,6	713	269	98	ND*	1,1	103

IMC= índice de masa corporal; Hb= hemoglobina; TG= triglicéridos; CT= colesterol total; HDL= lipoproteína de alta densidad; LDL= lipoproteína de baja densidad.

*ND= no determinado

Tabla 3. Efectividad de la terapia TARGA por combinación de antirretrovirales utilizados

	TOTAL	CD4(+)		Valor de p	Carga Viral		Valor de p
	N=62	Me (RI)			Me (RI)		
	N	Antes	Después		Antes	Después	
Todos los esquemas	100	232 (119 -355)	209 (99,2 - 316,0)	0,070	6084 (1191 - 47727)	2503 (843 - 16804)	0,004*
Lamivudina Estavudina Nevirapina	29,0	254 (174 - 377)	282 (149 - 391)	0,417	5423 (1191 - 47000)	1574,0 (843 - 5150)	0,013*
Lamivudina Zidovudina Efavirenz	19,4	371 (212 - 418)	286 (118 - 344)	0,001	3296 (1641 - 18072)	6331,0 (999,5 - 19177)	0,850
Lamivudina Estavudina Kaletra	11,3	65 (31,5 - 167)	106 (36,8 - 287)	0,218*	108400 (15547 - 290186)	1841 (216 – 57313,5)	0,296
Lamivudina Abacavir Kaletra	8,1	147 (119 - 321)	144 (95,3 – 253,5)	0,437	2819 (2068 - 27211)	5562 (2348 – 13927)	0,625
Lamivudina Abacavir Efavirenz	4,8	--	--	--	--	--	--
Lamivudina Zidovudina Kaletra	4,8	--	--	--	--	--	--
Abacavir Didanosina Kaletra	3,2	--	--	--	--	--	--
Lamivudina Zidovudina Nevirapina	3,2	--	--	--	--	--	--
Didanosina Abacavir Kaletra	1,6	--	--	--	--	--	--
Didanosina Kaletra Lamivudina	1,6	--	--	--	--	--	--
Estavudina Nevirapina Estavudina	1,6	--	--	--	--	--	--
Kaletra Abacavir Lamivudina	1,6	--	--	--	--	--	--
Lamivudina Abacavir Nevirapina	1,6	--	--	--	--	--	--
Lamivudina Abacavir Reyataz	1,6	--	--	--	--	--	--
Lamivudina Efavirenz Abacavir	1,6	--	--	--	--	--	--
Lamivudina Estavudina Efavirenz	1,6	--	--	--	--	--	--
Lamivudina Nevirapina Estavudina	1,6	--	--	--	--	--	--
Lamivudina Zidovudina Fosamprenavir	1,6	--	--	--	--	--	--

*Un valor de p menor de 0,05 indica significancia estadística

FIGURAS

Figura 1. Comparación de medianas para recuento de linfocitos T CD4(+)

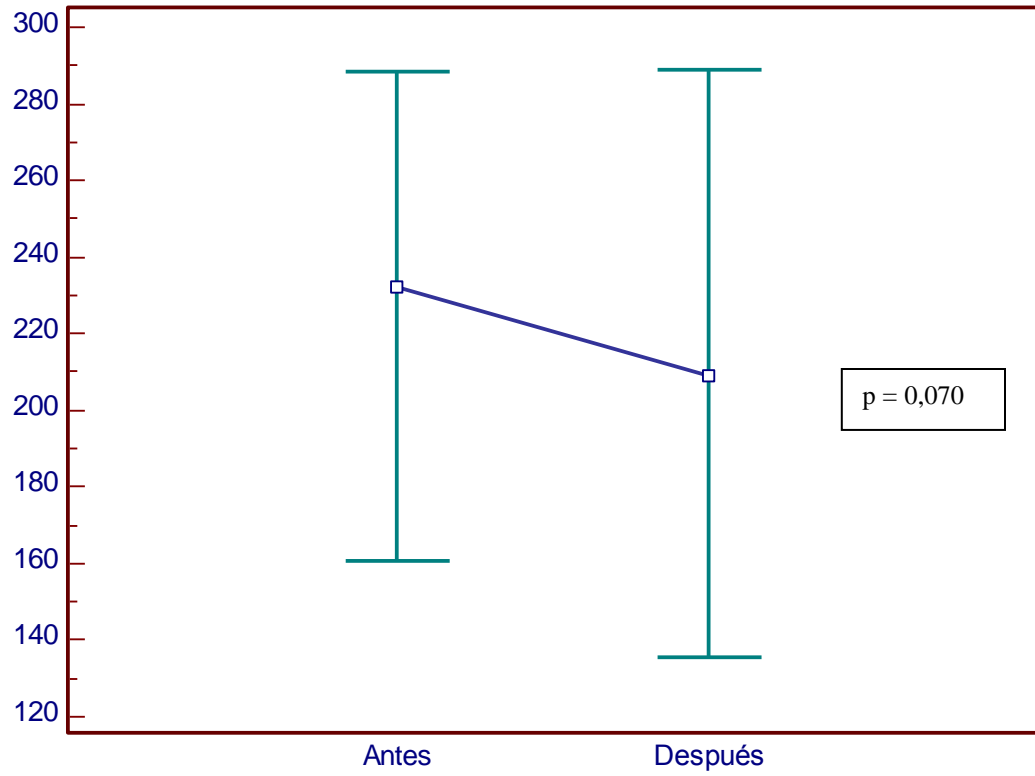


Figura 2. Comparación de medianas para el recuento de la carga viral

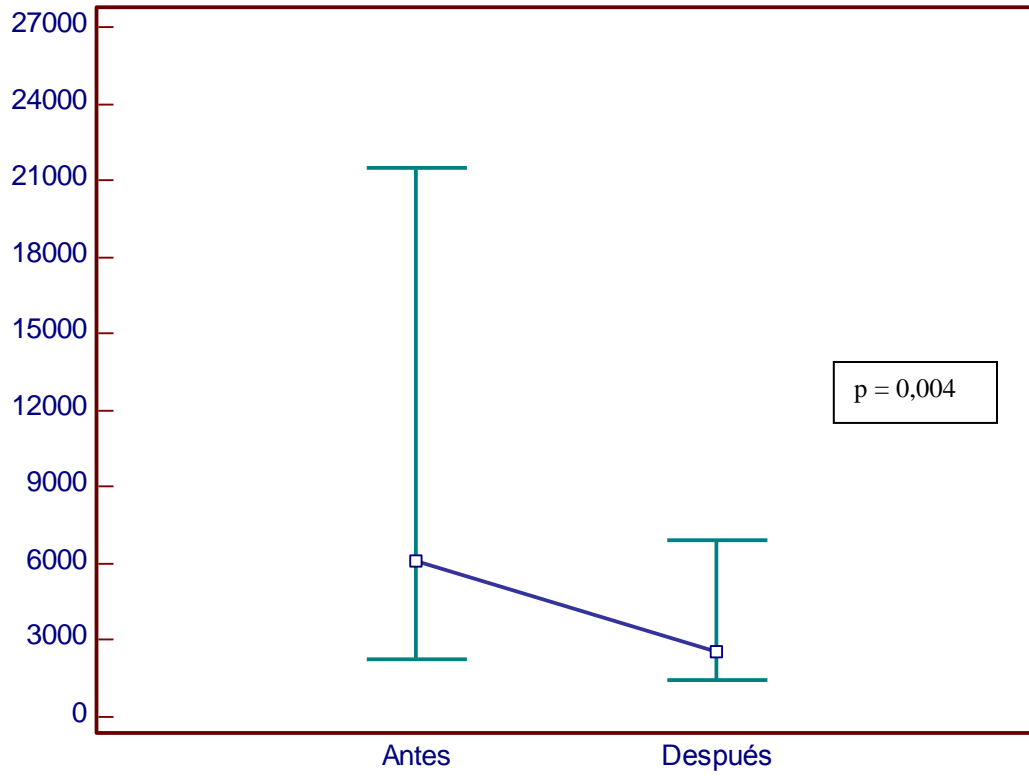
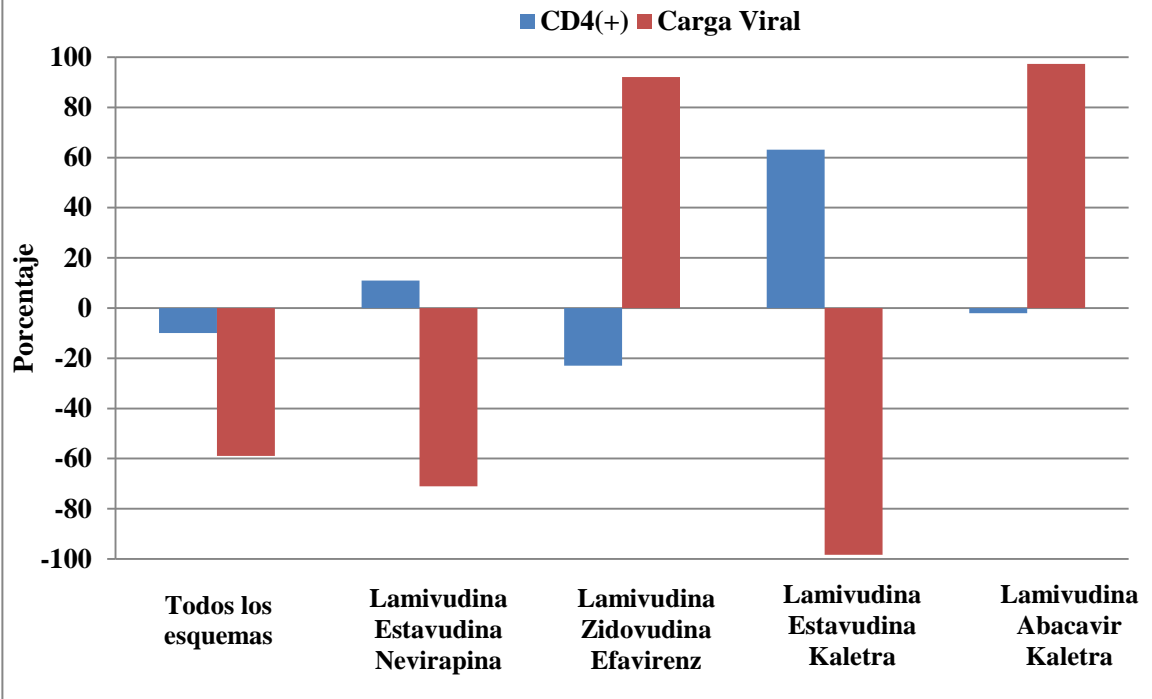


Figura 3. Porcentaje de efectividad de la terapia TARGA, por esquemas más frecuentes



ANEXOS

ANEXO A. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____

No de HC: _____ edad: _____ sexo: _____

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

Esquema ARV: _____

CD4 basal: _____ CD4 6 meses: _____

Carga viral basal: _____ Carga viral 6 meses: _____

Hb basal: _____

Triglicéridos: _____

Col total: _____

HDL: _____

LDL: _____

Creatinina: _____

Glicemia: _____

VDRL: _____