

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a man on horseback, holding a staff. Above him is a crown with a cross. The seal is surrounded by the Latin text "CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CETERA CURBIS CONSPICUA".

**“Sobrevida en pacientes en fallo virológico en segunda y tercera
línea en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones
Crónicas, Hospital Roosevelt”**

Leonel Pérez Barahona

Informe de Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología

Febrero de 2020

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

“Estudio de cohortes realizado de diciembre 2015 a junio 2017”

Leonel Pérez Barahona

Informe de Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología

Febrero de 2020

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a mis padres y maestros que me apoyaron en dicho proceso.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	PÁGINA
RESUMEN.....	v
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1. Generalidades del VIH	3
2.2. Resistencia a los fármacos antirretrovirales.....	4
2.3. Características de los pacientes infectados según progresión	5
2.4. Terapia antirretroviral (TAR).....	6
2.5. Mecanismos de Resistencia a los antirretrovirales	12
2.6. Infecciones oportunistas fúngicas.....	13
2.7. Infecciones causadas por micobacterias	17
2.8. Infecciones bacterianas	19
2.9. Infecciones parasitarias	21
2.10. Infecciones virales.....	22
III. Objetivos	28
3.1. Objetivo General	28
3.2. Objetivo Específico	28
IV. Materiales y Métodos	29
4.1. Tipo de estudio.....	29
4.2. Población.....	29
4.3. Unidad de información	29
4.4. Muestra	29
4.5. Criterios de selección	30
4.6. Procedimiento	30
4.7. Operacionalización de variables.....	31
4.8. Procesamiento y plan de análisis.....	36
4.9. Aspectos éticos.....	36
V. RESULTADOS	37
5.1. Sobrevida en pacientes en fallo virológico	37

5.2.	Descripción demográfica y clínica de los pacientes	39
5.3.	Incidencia de infecciones oportunistas	42
5.4.	Proporción de abandonos	42
VI.	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	44
6.1.	Conclusiones.....	47
6.2.	Recomendaciones	48
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
VIII.	ANEXOS	52

ÍNDICE DE TABLAS

	PAGINA
Tabla 1. Sobrevida en pacientes en fallo virológico	37
Tabla 2. Descripción demográfica y clínica de los pacientes	39
Tabla 3. Residencia para pacientes estudiados con ARV	40
Tabla 4. Características demográficas para pacientes estudiados	41
Tabla 5. Incidencia de Infecciones oportunistas	42
Tabla 6. Proporción de Abandonos	42
Tabla 7. Mortalidad según infección oportunista	43

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	PAGINA
Gráfica 1. Curva de Supervivencia de Kaplan Meier	38

RESUMEN

Introducción: El cumplimiento terapéutico, la farmacocinética variable de los fármacos, las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas y una baja penetración en determinados compartimentos corporales pueden conducir a niveles sub terapéuticos in vivo, de la terapia antirretroviral (TAR) y todo ello a la selección de resistencias.

Objetivo: Determinar la sobrevida en pacientes en fallo virológico en segunda y tercera línea de tratamiento antirretroviral.

Metodología: Se evaluó de forma retrospectiva el seguimiento de 325 pacientes con TAR de segunda línea y a 24 con TAR de tercera línea durante el periodo de diciembre de 2015 a junio de 2017 en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt.

Resultados: La sobrevida en los pacientes en fallo virológico con esquema TAR de segunda y tercera línea fue de 17.1 meses y no varió significativamente en ambos grupos ($p = 0.440$), y una tasa de mortalidad fue de 3.4 fallecidos por 1000 meses.persona. La carga viral basal era detectable en el 44.3% de los pacientes y el 30.6% tenían CD4 basal de < 200 células/mL. El 59.3% tuvo ingresos hospitalarios previos y la comorbilidad más frecuente fue la dislipidemia (51.6%). El antecedente de abandono fue significativamente mayor en pacientes con TAR de tercera línea ($p < 0.001$); 8.9% vrs 62.5%). La mortalidad fue mayor en presencia de meningitis bacteriana (15.4%), tuberculosis pulmonar (9.4%), toxoplasmosis cerebral (8.7%) e histoplasmosis diseminada (8.3%).

Conclusiones: A pesar de la complejidad que supone la provisión de terapias de rescate en las unidades de atención integral, la sobrevida de estos pacientes es alta.

Palabras clave: Fallo virológico terapia antirretroviral, abandono terapia antirretroviral, esquemas antirretrovirales de rescate, infecciones oportunistas, sobrevida pacientes VIH.

I. INTRODUCCIÓN

Según el Centro Nacional de Epidemiología, de 1984 a junio 2017 se han notificado en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica un total de 37.345 casos de VIH, de los cuales el 20% (7.427/37.345) fueron identificados entre los años 1984 al 2003 (20 años) y el 80% (29.918/37.345) notificados entre los años 2004 a junio de 2017 (últimos 14 años). Del año 2004 a junio 2017, el 48.5% se detectaron como casos VIH avanzado, esto significa que casi el 50% de los casos se detectan ya con alguna enfermedad oportunista. Los datos de mortalidad si bien no son claros, se sabe que la mortalidad ha ido disminuyendo debido a la mayor disponibilidad de atención, cobertura de medicamentos, métodos diagnósticos, campañas informativas y otros aspectos (1).

Las guías internacionales indican que el tratamiento antirretroviral (TAR) es la única estrategia para lograr la supresión viral; sin embargo, la capacidad del VIH para generar resistencia ha emergido como un problema en el tratamiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS), señala que como consecuencia de dicha resistencia puede emerger el fallo virológico. Otro factor interrelacionado tanto con el fallo virológico como con el desarrollo de resistencia es la falta de adherencia a TAR, la cual debe ser evaluada en pacientes que presentan falla en respuesta a la terapia (2).

Un estudio realizado en 2017 reveló que la resistencia a TAR inevitablemente provoca una atenuación de los posibles beneficios para la salud de TAR y aumenta los costos de los programas. Si bien no podemos eliminar completamente la resistencia a los medicamentos, podemos tomar medidas para minimizar su impacto en los costos de los programas de salud y TARV. Para alcanzar las metas de ONUSIDA de 90-90-90 para 2020 y la eliminación del SIDA como una amenaza para la salud pública para 2030, no solo es necesario iniciar y retener el tratamiento de TAR en millones de personas, sino también la calidad de la prestación de servicios en muchos países las necesidades deben ser fortalecidas y la vigilancia y

respuesta de rutina de la resistencia a TAR debe convertirse en una parte integral de los programas de atención integral del VIH (3).

Por otro lado, los factores que contribuyen a la resistencia en nuestro ámbito son el tardío acceso a terapia antirretroviral, la adherencia, la poca disponibilidad de pruebas de carga viral y genotipo. Un mal cumplimiento terapéutico, una farmacocinética variable de los fármacos, así como interacciones farmacocinéticas y fármaco dinámicas de los mismos y una baja penetración en determinados compartimentos corporales (santuarios) pueden conducir a niveles sub terapéuticos in vivo, y éstos a la selección de resistencias, ya sean nuevas o reaparición de otras ya preexistentes (4).

El objetivo de este estudio fue determinar la sobrevida en pacientes en fallo virológico en segunda y tercera línea en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt durante el periodo de diciembre de 2015 a junio de 2017.

La sobrevida en los pacientes en fallo virológico con esquema TAR de segunda y tercera línea fue de 17.1 meses y no varió significativamente en ambos grupos ($p = 0.440$), y una tasa de mortalidad fue de 3.4 fallecidos por 1000 meses.persona. Hubo una mayor proporción de hombres (57.0%), la mayoría de los pacientes con escolaridad de ninguna a primaria (76.3%), edades comprendidas entre 26 a 55 años (86.3%), nivel socioeconómico bajo (97.7%) y que viven en el ámbito urbano (83.1%). Con mayor frecuencia los pacientes residen en Guatemala (58.2%) y Escuintla (11.5%). La carga viral basal era detectable en el 44.3% de los pacientes y el 30.6% tenían CD4 basal de < 200 células/mL. El 59.3% tuvo ingresos hospitalarios previos y la comorbilidad más frecuente fue la dislipidemia (51.6%). El antecedente de abandono varió significativamente ($p < 0.001$) entre pacientes con TAR de segunda y tercera línea siendo 6 veces mayor el porcentaje de abandono en pacientes de tercera línea (8.9% vrs 62.5%). La mortalidad fue mayor en presencia de meningitis bacteriana (15.4%), tuberculosis pulmonar (9.4%), toxoplasmosis cerebral (8.7%) e histoplasmosis diseminada (8.3%).

II. ANTECEDENTES

2.1. Generalidades del VIH

Los virus de la inmunodeficiencia humana poseen una extraordinaria complejidad estructural y evolutiva. Solo 25 años después de la descripción de los primeros casos de la enfermedad se comprueba una mayor heterogeneidad de las secuencias genéticas. El estudio más reciente de la pandemia de sida ha permitido caracterizar 9 subtipos y 3 sub-sub tipos diferentes, 12 en total, siendo el subtipo C del VIH-1 es causante de más de la mitad de las infecciones que tienen lugar en el mundo (5).

Los análisis filogenéticos realizados con retrovirus aislados de primates superiores e inferiores indican la existencia de virus muy semejantes a los VIH-1 y VIH-2 humanos, los VIS (Virus de la inmunodeficiencia de simios), ampliamente distribuidos entre monos africanos en estado de vida salvaje, en los que la infección no produce enfermedad alguna. Se desconoce porque existen diferencias tan marcadas en la patología, dependiente del hospedador, entre el virus que son muy similares genéticamente (5).

Los virus de la inmunodeficiencia humana y el simio poseen una estructura muy compleja, que codifica 15 proteínas virales diferentes. En la maduración y el transporte intracelular de las nuevas partículas se utilizan además proteínas celulares, algunas de las cuales pasan a formar parte de los componentes del virión. Actualmente se dispone de más de 20 compuestos antirretrovirales (ARV) cuyo uso ha sido autorizados en los seres humanos, y se estudian, además de la proteasa, la transcriptasa reversa y la proteína de infusión, otras funciones virales susceptibles de ser bloqueadas con antivíricos, como la integrasa, tat, rev, etc (5,6).

En el futuro se espera que algunas funciones celulares pueden utilizarse como dianas terapéuticas, pero la gran complejidad de las interacciones que estos virus establecen con el sistema inmune debe ser mejor conocida en sus implicaciones patogénicas, si se desea entender adecuadamente la inmunodeficiencia humana de origen infeccioso, y a llegar a plantearse la erradicación del virus, el cual se

acantona en reservorios, persistiendo en los individuos en tratamiento que permanecen con carga viral indetectable por largos periodos de tiempo, pero que no llegan a eliminarlo (5).

Los virus VIH son muy variables y se adaptan a la presión selectiva de los fármacos antirretrovirales, por lo que los tratamientos con antivíricos iniciados hace ya 19 años han seleccionado cepas con mutaciones de resistencia que dificultan o invalidan la continuidad de nuevos fármacos y de conseguir una vacuna eficaz para prevenir la infección y o hospedador que alternadas con la terapia antirretroviral potente, permitan un mejor control de la replicación de los VIH en el organismo (5).

2.2. Resistencia a los fármacos antirretrovirales

Atendiendo al momento en que el virus adquiere la resistencia, podemos distinguir entre resistencias primarias, el virus es portador de la resistencia antes de infectar a una persona, y, por consiguiente, se dan en pacientes que nunca han recibido tratamiento antirretroviral, y resistencias secundarias, el virus adquiere la resistencia en personas VIH+ por el uso (o mal uso) de la terapia antirretroviral (7).

Por lo que respecta a su acción, decimos que la resistencia es cruzada, cuando una mutación de VIH es resistente a más de un fármaco, lo que implica que, si se desarrolla resistencia a un compuesto determinado, el VIH resistente podría serlo también para medicamentos que todavía no se hayan tomado. La resistencia cruzada es importante a la hora de cambiar de fármacos, pues la resistencia a un fármaco de cualquiera de las familias actuales de medicamentos antivirales afectará en la elección de los otros medicamentos de la misma clase (7,8).

2.2.1. Pruebas de resistencia

Existen dos tipos de pruebas que permiten examinar la resistencia a los fármacos:

- Los tests genotípicos: buscan mutaciones específicas en los genes del VIH que se sabe están relacionadas con la resistencia a los fármacos anti-VIH.
- Los tests fenotípicos: miden la concentración de un fármaco necesaria para reducir la replicación viral en una muestra determinada (7).

En general, existe un consenso bastante generalizado en el uso de las pruebas genotípicas en la práctica clínica, aunque en la actualidad no hay indicios claros de que una prueba sea más útil que otra. La balanza se inclina hacia el test de genotipado quizás por dos razones nada desdeñables: éstas pruebas son más baratas que las del fenotipado y los resultados se obtienen mucho más rápido, en el plazo de los 14 días aproximadamente tras la extracción de sangre (7).

2.3. Características de los pacientes infectados según progresión

Los individuos infectados con VIH pueden dividirse en 4 subgrupos según la progresión de la infección: **progresores típicos** (tiempo promedio de evolución a SIDA de 6-8 años), **progresores rápidos** (desarrollan SIDA en 2-3 años), **progresores lentos** (permanecen asintomáticos hasta por 20 años), y sobrevivientes a largo plazo (desarrollan SIDA en el mismo tiempo que los progresores típicos, pero sobreviven por más tiempo). La existencia de los progresores lentos indica la posibilidad de una respuesta inmune protectora. En ellos se ha identificado una respuesta específica de linfocitos T citotóxicos (CTL) y T ayudadores. Se han definido proteínas virales que son blanco de los CTL y se ha encontrado que la respuesta a Gag y Env, está asociada a mejor evolución clínica y control de la viremia. También se observa una respuesta fuerte contra proteínas Gag por células T ayudadoras, las cuales son importantes para mantener la actividad de los CTL. La inmunidad humoral, particularmente de mucosa a través de IgA, parece ser importante en prevenir la diseminación de la infección y el progreso de la enfermedad (9).

2.4. Terapia antirretroviral (TAR)

La terapia antirretroviral (TAR) ha alterado drásticamente la historia natural de la infección por el VIH. Los primeros datos existentes con respecto a la cinética viral del VIH en respuesta al TAR señalaron la posibilidad de una erradicación permanente del VIH. Hoy sabemos que, aunque los tratamientos actuales suprimen la replicación viral, no consiguen la erradicación, constatándose la persistencia de replicación viral en linfocitos memoria y en otras células del sistema inmunológico. De esta forma, se considera que aunque controlamos la replicación viral, las herramientas terapéuticas de que disponemos son de uso indefinido. De este modo, en los últimos años se han desarrollado una gran variedad de estrategias terapéuticas para intentar aliviar estos problemas: nuevas opciones de tratamiento, fármacos menos tóxicos, menor complejidad en las pautas de administración, monodosis diaria, combinaciones fijas de fármacos en el mismo comprimido y sobre todo el retraso en el inicio del tratamiento en relación con las recomendaciones anteriores (6).

El objetivo principal de la terapia es disminuir la carga viral, al nivel más bajo posible por el mayor tiempo, lo que se traduciría en “mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con infección por VIH” (10).

Los objetivos secundarios son: 1) Incremento de los linfocitos CD4; 2) Recuperación de la respuesta inmune específica; 3) Control de la replicación viral (carga viral indetectable); 4) Evitar la emergencia de resistencias (preservar opciones futuras); 5) Reducir la transmisión del VIH (10).

El desarrollo de drogas antirretrovirales está íntimamente ligado al conocimiento del ciclo biológico del virus, actuando las drogas en diferentes momentos de este: 1) Inhibidores de la fusión; 2) Inhibidores de la transcriptasa reversa; 3) Inhibidores de la proteasa; 4) Inhibidores de la integrasa (6,10).

Los parámetros usados para tomar decisiones respecto al inicio y cambio en la TAR, así como para monitorizar la eficacia de esta son: 1) **La valoración clínica** que

califica la condición clínica del paciente; 2) *la valoración inmunológica* que se refiere al recuento de CD4; y 3) *la valoración virológica* la que se refiere a la medición de carga viral (CV) por PCR (10).

Respecto a la Carga Viral debemos decir que es el principal parámetro para evaluar la eficacia de TAR, para definir el fracaso de este y por tanto para tomar decisiones de cambio de tratamiento. La cuantificación estándar de la CV por la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) detecta cargas virales desde 20 copias virales; dicha cuantificación tiene gran variabilidad, por lo tanto, se recomienda que cuando un valor de CV sea determinante para cambio de terapia, éste debe repetirse (11).

La recomendación es que como control debe realizarse cada 3-4 meses, pero en el inicio de TAR debe realizarse a las 4 semanas. Los protocolos nacionales establecen controles semestrales y un control, adicional al tercer mes (12).

Cuando iniciamos TAR en un paciente virgen (sin tratamiento previo), habitualmente ocurre lo siguiente:

- La mitad de los virus se remueven en 48 horas.
- Al quinto día se han removido el 95% de los virus.
- Esta progresión se mantiene hasta remover el 99% de los virus: El 1% restante es lo más difícil.
- El que no responde desde el inicio tiene mal pronóstico (10).

Los factores que correlacionan con una pobre respuesta al tratamiento son:

- Pobre adherencia al tratamiento.
- Altos niveles de carga viral antes del tratamiento.
- Bajos recuentos de CD4.
- Exposición previa a drogas antirretrovirales (10).

Un tratamiento puede fracasar por diversas razones, incluyendo la resistencia viral inicial a una o más drogas, alteraciones en la absorción o el metabolismo de una droga y, fundamentalmente, por dificultades en la adherencia del paciente al mismo.

Por estos motivos, siempre deben descartarse las causas no relacionadas con la resistencia antes de indicar un cambio en el régimen, idealmente debemos tener una prueba de resistencia (genotipo o fenotipo) (13).

El fracaso terapéutico está definido por: 1) Fracaso virológico: cuando al 4to o 6to mes de tratamiento las copias del virus son $> 400/\text{ml}$ (ó > 50 a las 48 semanas si se utiliza una prueba ultrasensible). 2) Rebote virológico: CV detectable, repetida, luego de haber estado indetectable. 3) Fracaso Inmunológico: Incremento de CD4 inferior a 25 o 50 cels/ μL en el primer año de tratamiento o disminución del CD4 por debajo del nivel inicial, estando en tratamiento. 4) Fracaso Clínico: Cuando ocurren eventos que son marcadores de SIDA (infecciones oportunistas) después de tres meses de terapia, excluyéndose el síndrome de reconstitución inmune (14).

Existen dos circunstancias especiales que comentar:

La primera está referida al fracaso virológico aislado con una carga viral menor a 1000, pero con un paciente en perfectas condiciones clínicas y CD4 estable y mayor a 250 cl/ μL , en estas condiciones algunos expertos recomendarían no cambiar, sin embargo, este paciente debería tener una prueba de resistencia (6).

La segunda circunstancia especial es en que momentos, antes de un cambio, debemos pedir una prueba de resistencia. Aquí la respuesta depende de los recursos con que contemos, idealmente debemos pedir una prueba de resistencia cada vez que pensemos en fracaso, pero ante las limitaciones de recursos, quizás el mejor momento para pedir una prueba de resistencia sería antes de un segundo cambio, ya que el primer cambio luego de un primer fracaso casi siempre implica un cambio de todas las drogas y puede no ser necesario una prueba de resistencia. Los tratamientos de segunda línea requerirán evaluación inicial en el Tercer nivel de Atención, debido a que los regímenes de segunda línea usualmente requieren del uso de inhibidores de la proteasa, representando un mayor riesgo de hepatotoxicidad y necesidad de vigilancia estrecha (6).

Luego de identificados los factores que desencadenaron la falla, evolución y tolerancia al nuevo esquema, experiencia del personal de la clínica de origen, el paciente podrá retomar el seguimiento con su clínica de origen. sensibles y que una sola mutación puede hacer fracasar el régimen (6).

En pacientes VIH el tratamiento aplicado tras el fracaso de al menos dos líneas de tratamiento antirretroviral se denomina pauta de rescate. En un estudio realizado en el Hospital de Zaragoza, España por Serrano Vicente, et al. donde se describir las características de pacientes VIH a los que se aplica pauta de rescate, y conocer la efectividad y seguridad del tratamiento con tipranavir (TPV), darunavir (DRV), enfuvirtida (ENF) y etravirina (ETR) combinados con un régimen antirretroviral optimizado. Pacientes VIH en tratamiento con ENF, TPV, DRV o ETR, en el servicio de infecciosas del hospital mencionado, donde los pacientes han estado al menos 12 semanas en tratamiento. Se describieron las características de los pacientes y se analizó la efectividad, durabilidad y adherencia a los tratamientos. Se estudiaron 28 pacientes, con una media de 10 pautas de tratamiento antes del inicio con pauta de rescate (9). En el 85,7 % de las pautas los pacientes presentaron una adherencia del > 90 %. El 70,8 % de las líneas con ENF se suspendieron durante el seguimiento. Tras la pauta de rescate se duplicó el porcentaje de casos con carga viral (CV) < 400 copias/ml y casi se triplicaron los casos con CV indetectable (< 50 copias/ml). Los tratamientos empleados no produjeron alteraciones a nivel hepático o renal, pero alteraron el perfil lipídico y aumentó el porcentaje de pacientes con hiperglucemia. Se concluyó que Las pautas de rescate estudiadas han sido efectivas. La buena adherencia del paciente al tratamiento es primordial para la efectividad de este (15).

Según los resultados del estudio TRIO, la combinación de raltegravir, etravirina y darunavir potenciado con ritonavir conseguir inhibir la replicación del VIH de forma duradera y es bien tolerada por pacientes con virus resistentes y escasas opciones de tratamiento. Los datos de este estudio fueron presentados durante la V Conferencia sobre Patogénesis, Tratamiento y Prevención del VIH de la Sociedad

Internacional del Sida (IAS, en sus siglas en inglés), que se ha celebrado en Ciudad del Cabo, Sudáfrica en 2009 (16).

El ensayo ANRS 139 TRIO es un estudio francés de fase II, multicéntrico y no comparativo, cuyos resultados a 24 semanas de tratamiento ya habían mostrado la eficacia de esta combinación de fármacos de última generación. El presente análisis, que incluye los datos hasta las 48 semanas, continúa mostrando la eficacia y seguridad de esta combinación durante un período más largo de tiempo. Los 103 participantes de este ensayo habían tenido una larga historia de tratamiento. Al entrar en ensayo, la media de seguimiento de su infección por VIH era de 17 años, la mediana de la carga viral de $4,2 \log_{10}$ y del recuento de CD4 de 255 células/mm³. Los pacientes habían estado tomando anteriormente terapia antirretroviral durante una media de 13 años (nunca habían recibido los fármacos del estudio). Todos los participantes contaban en su historial clínico con un fracaso virológico con la toma de ITINN, y con 3 o más mutaciones primarias de resistencia a IP y a ITIN, y con 3 o menos mutaciones de resistencia a darunavir y ITINN junto con raltegravir, etravirina y darunavir/ritonavir, los participantes tomaron también un ITIN (84%) y/o enfuvirtida (12%) cuando fue posible. A la semana 24, 93 participantes (90%) consiguieron reducir su carga viral hasta niveles indetectables (<50 copias/mL), de los cuales en 4 se produjo un fracaso virológico entre las semanas 24 y 48. Un total de 89 de los 103 participantes (86%) permanecieron indetectables a la semana 48. El incremento mediano del recuento de CD4 fue de 108 células/mm³ a la semana 48 (17).

Por lo que respecta a la seguridad, en dos participantes se produjo la aparición de nuevas enfermedades definidoras de sida (encefalopatía asociada al VIH y candidiasis esofágica) y un paciente falleció como consecuencia de un infarto de miocardio. Se comunicaron efectos secundarios clínicos de grado 3/4 en 15 participantes (15%): en 4 los efectos se asociaron al tratamiento que estaban tomando y 1 participante interrumpió el tratamiento por dichos efectos. Se comunicaron efectos secundarios de laboratorio de grado 3/4 en 20 pacientes (19%) (17).

Según los investigadores, los resultados muestran que se produjeron muy pocos fracasos de tratamiento entre las semanas 24 y 48, por lo que se puede afirmar que la respuesta viral a este régimen antirretroviral es duradera. Advierten de que esta combinación debería reservarse a personas multitratadas y con VIH multirresistente y que debería realizarse más investigación para evaluar el uso de ITIN dentro de este régimen (15).

En conclusión, los resultados del estudio TRIO confirman que muchas de las personas con VIH incluso con opciones terapéuticas limitadas hoy por hoy pueden recibir una terapia antirretroviral potente y conseguir la supresión viral de forma duradera (15).

En un estudio realizado en Bogotá, Colombia en el 2006 Cortes, Jorge et al, donde se evaluó la eficacia del tratamiento de rescate con lopinavir/ritonavir en una cohorte de pacientes en un país subdesarrollado. Se hizo una revisión retrospectiva de los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral con la combinación de lopinavir/ritonavir en el Hospital Universitario de San Ignacio. Se seleccionaron los pacientes del programa integral de atención a pacientes con infección por VIH y se evaluaron la respuesta virológica e inmunológica, la tolerancia y el cumplimiento de la terapia. Veinticinco pacientes con tratamiento antirretroviral previo y un paciente con tratamiento por primera vez tuvieron un seguimiento promedio de 13 meses, con medición de la carga viral y recuento de CD4. El promedio de esquemas antirretrovirales utilizados fue de 2,28. El recuento de CD4 se elevó significativamente y ninguno de los pacientes con seguimiento de 36 meses tuvo recuentos de CD4 menores a 50 por mililitro. El porcentaje de pacientes con carga viral indetectable (<100 copias) fue de 75% posterior al inicio del medicamento. El tratamiento con lopinavir/ritonavir es efectivo en pacientes con tratamiento antirretroviral previo o sin él para el control de la replicación viral, con mejoría inmunológica y adecuadas tolerancia y cumplimiento de la terapia. El uso de lopinavir/ritonavir es efectivo en pacientes con uso previo de diferentes esquemas antirretrovirales. La combinación lopinavir/ ritonavir permite el control virológico e

inmunológico de pacientes con exposiciones previas en un país subdesarrollado (18).

2.5. Mecanismos de Resistencia a los antirretrovirales

2.5.1. Análogos de Nucleótidos y Nucleósidos

Tanto los análogos de nucleósidos como de nucleótidos inhiben la transcriptasa inversa del VIH por competición directa con el substrato de esta: los nucleósidos naturales. Para ello, previamente tienen que ser fosforilados en el interior celular y pasar a su forma trifosfato. Al incorporarse a la nueva cadena de ADN, provocan anticipadamente su terminación. Sin embargo, el VIH incorpora mecanismos de resistencia a estos fármacos como, por ejemplo:

- Introducción de mutaciones que permiten la discriminación entre nucleósidos naturales y sintéticos con lo que se impide la incorporación del fármaco
- Introducción de mutaciones que conducen a un aumento de la pirofosforólisis, con lo cual se revierte el bloqueo de la cadena y se permite que continúe la síntesis del ADN (7).

Estas mutaciones se conocen como NAM (nucleoside associated mutations). En general, disminuyen la sensibilidad a casi todos los NRTIs excepto a la lamivudina, provocando una resistencia cruzada entre ellos en mayor o menor grado. Esto tendrá gran importancia en la elección de los fármacos de este grupo que deben intervenir en la terapia (7).

Aumento en el número de enzimas (transcriptasa inversa) presentes en el virión, con lo cual disminuye la presión farmacológica (7).

2.5.2. Análogos No Nucleósidos

Los fármacos no análogos de nucleósidos inhiben la transcriptasa inversa del VIH por un mecanismo no competitivo: se unen a un lugar próximo al centro catalítico

del enzima impidiendo la actividad de esta con lo que se inhibe la replicación viral. El mecanismo de resistencia que ejerce el VIH es la incorporación de mutaciones en el bolsillo hidrofóbico de unión de la transcriptasa inversa con el NNRTI con lo que se impide la unión del fármaco. En este caso, una única mutación puede conferir un elevado nivel de resistencia a uno o todos los fármacos de la misma familia (7).

Los inhibidores de la proteasa inhiben la proteasa viral por competencia directa con el substrato en la unión al centro activo del enzima. Los mecanismos de resistencia a estos fármacos están relacionados con mutaciones que inducen cambios en el centro activo del enzima que hacen que se prefiera la poliproteína viral al fármaco en sí. Otro mecanismo se debe a cambios en los puntos de corte de la proteasa y, aunque estos cambios por sí solos no producen resistencia, si que en ocasiones mejoran la cinética de la proteasa que ya había incorporado mutaciones de resistencia previa. Es decir, mejoran el fitness de un virus resistente. En general se precisan al menos 3 mutaciones para observar una pérdida de sensibilidad considerable a los IP, excepto en el caso del nelfinavir al que se puede presentar resistencia con única mutación: la D30N. En cualquier caso, la interpretación de la resistencia en base a las mutaciones en el gen de la proteasa es complicada y sería recomendable el consejo de expertos para su interpretación (3,7).

2.6. Infecciones oportunistas fúngicas

2.6.1. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

Esta Infección Oportunista se caracteriza por falla respiratoria subaguda, fiebre, tos no productiva y molestias torácicas inespecíficas, de días a semanas de evolución. Puede presentarse únicamente con fiebre. El examen físico pulmonar suele ser anodino y en ocasiones no hay ningún signo. En los casos graves existe hipoxemia ($PO_2 < 70$ mmHg) que se traduce inicialmente por un descenso en la saturación de oxígeno ante el ejercicio leve, lo que nos demuestra un gradiente alveolo-arterial de O_2 anormal. El neumotórax es una complicación asociada frecuente de los cuadros graves (19).

La enzima lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre puede estar elevada más de tres veces sobre el valor normal, lo cual es altamente sensible pero poco específico. La proteína C reactiva (PCR) suele ser baja cuando no existe coinfección por otros agentes infecciosos. La radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales bilaterales "en alas de mariposa", pero puede tener patrones variables con presencia de nódulos, bulas o cualquier tipo de patrón radiológico. La TAC de pulmón demuestra, clásicamente, imágenes en vidrio esmerilado o de "árbol en brote" (19).

Entre 13 y 18% de los pacientes con neumonía por *P. jiroveci* tienen una coinfección: neumonía bacteriana, tuberculosis (TBC) o sarcoma de Kaposi.

El método clásico de diagnóstico es por medio de la expectoración inducida o el lavado bronco-alveolar. Las tinciones utilizadas pueden ser Giemsa o Wright (útil para quistes y trofozoitos pero no tiñen la pared), Gomori Grocott metenamina de plata o Gram (tiñen la pared del quiste). La búsqueda de *P. jiroveci* con estas tinciones es operador dependiente y es necesario tener experiencia para descartar la presencia del agente. La inmunofluorescencia directa es una técnica más sensible y no depende del operador. Las técnicas de biología molecular, como la reacción de polimerasa en cadena (RPC), resultan promisorias para la identificación de *P. jiroveci*; sin embargo, hay que recordar que un porcentaje no despreciable de la población está colonizada con este microorganismo (19,20).

2.6.2. Criptococosis

Se manifiesta principalmente como meningitis o meningo-encefalitis y se caracteriza por fiebre, cefalea y compromiso del estado general. Los signos clásicos de rigidez de nuca y fotofobia son menos habituales (25-30%) que en la meningitis bacteriana aguda. El compromiso de funciones mentales superiores y del nivel de conciencia es poco frecuente y se ven más bien en etapas tardías de la enfermedad (21).

El LCR puede ser normal o mostrar alteraciones discretas: proteínas elevadas, glucosa baja o normal e incremento de la celularidad a expensas de linfocitos. Se ha descrito recientemente la asociación de LCR poco inflamatorio (leucocitos < 25 céls/mL y proteínas < 50 mg/dL) con mayor riesgo de desarrollo de un síndrome de reconstitución inmune (SRI). La presión de apertura es elevada en 75% de los pacientes y rebasa los 20 cm de H₂O; esto se manifiesta durante el procedimiento de punción lumbar (PL) por un goteo acelerado de LCR (21).

La presencia de *Cryptococcus spp* en el LCR representa la diseminación de una enfermedad sistémica, de modo que se puede tener concomitantemente fungemia con hemocultivos positivos (75%), compromiso cutáneo (similar a lesiones de *Molluscum contagiosum*) e invasión pulmonar¹. La tinción de Gram o la tinta china son positivas para levaduras, pero su sensibilidad es de ~70 a 80% y depende de la carga fúngica, de modo que concentraciones de levaduras < 1.000/mL suelen acompañarse de tinciones negativas. Por otro lado, la antigenemia para *Cryptococcus spp* (reacción de látex) suele ser positiva en LCR y en el plasma con una sensibilidad de 90-98%. El cultivo tiene alto rendimiento, aunque suele ser positivo sólo luego de tres a cuatro días de incubación (21).

2.6.3. Candidiasis

Las candidiasis orofaríngea y esofágica son posiblemente las infecciones oportunistas más frecuentes y evidentes en los pacientes con infección por VIH con inmunosupresión grave (linfocitos T-CD4 < 200 céls/mL). A su vez, son un marcador clínico muy útil respecto de la respuesta a la TARV temprana pues frecuentemente no recurren luego de su tratamiento específico en pacientes adherentes y con buena respuesta a TARV. En mujeres también se presenta en forma recurrente candidiasis vulvovaginal (22).

El principal agente es *Candida albicans* pero hay que tener presentes otras especies como *C. glabrata* o *C. krusei* en los casos refractarios a fluconazol (22).

Se caracteriza por disfagia, odinofagia y pérdida de peso. Es frecuente encontrar esta IO en el contexto de un paciente emaciado, con dermatitis seborreica. No se asocia a fiebre y no suele presentar un compromiso sistémico, aunque, excepcionalmente, se encuentra asociado a candidemia en pacientes que contraen infecciones con cepas resistentes a fluconazol (20).

El diagnóstico se establece mediante la visión directa de lesiones blanquecinas solevantadas múltiples en la orofaringe; también pueden presentarse como lesiones eritematosas no ulceradas o queilitis angular. La candidiasis esofágica se manifiesta con disfagia, odinofagia, ardor y dolor retroesternal y se confirma mediante la visión de lesiones en la endoscopia digestiva alta. Debido a la urgencia de tener un tubo digestivo eficiente para la nutrición y la TARV la práctica habitual es tratar inmediatamente los casos sospechosos de compromiso esofágico (algorra bucal y trastornos deglutorios) y dejar la endoscopia para aquellos casos con fracaso clínico. Se puede hacer tinción de KOH (visión de levaduras) y el cultivo respectivo en Cromoagar para poder diferenciar entre *C. albicans* y *Candida* spp no *albicans* (22).

2.6.4. Aspergilosis

La aspergilosis invasora no representa un problema menos habitual que en otros grupos de pacientes inmunodeprimidos como: neutropénicos, pacientes sometidos a trasplantes de órganos o en quimioterapia. Por el contrario, es subdiagnosticada y se ha demostrado la presencia de aspergilosis invasora en estudios de autopsia de pacientes con infección por VIH/SIDA en 15 a 25% de las veces y cerca de la mitad de los casos no son diagnosticados en vida. El contexto en el que ocurre es el de recuento de linfocitos T-CD4 < 100 céls/mL, con otras IO y sin TAR. La localización más habitual es pulmonar y se presenta clínicamente como una neumonía necrosante o una traqueo-bronquitis. Hay fiebre, disnea, dolor torácico, tos, hemoptisis e hipoxemia. El diagnóstico se establece por el cuadro clínico más la visión directa de hifas septadas dicotómicas y con brazos en ángulo de 45° y cultivos repetidos positivos para *Aspergillus* spp en tejido. El diagnóstico se confirma

por histología demostrando la invasión de hifas al parénquima pulmonar. El test de ELISA "en sándwich" para galactomano, principal componente de la pared fúngica, es ampliamente usado como parte del diagnóstico de aspergilosis en pacientes neutropénicos post-quimioterapia y en trasplantados (23).

2.7. Infecciones causadas por micobacterias

2.7.1. Tuberculosis

La TBC en el paciente con infección por VIH representa una infección primaria en 1/3 de los casos, y una reactivación de infección latente en 2/3 de ellos. A su vez, causa la muerte en 13% de los pacientes infectados por VIH, según la OMS (24).

En los individuos con inmunidad relativamente preservada (linfocitos T-CD4 > 350 céls/mL), las manifestaciones clínicas de TBC son similares a las de los pacientes seronegativos para VIH: compromiso pulmonar predominante, fiebre y sudoración prolongada, tos y, ocasional expectoración hemoptoica por más de dos semanas, radiografía de tórax con infiltrados nodulares apicales, con o sin cavernas. En los pacientes con mayor inmunosupresión, los patrones radiográficos pueden ser de cualquier tipo, incluyendo compromiso intersticial, miliar e incluso imágenes normales, requiriendo diagnóstico diferencial con micobacterias atípicas. La TBC extrapulmonar como linfadenitis, pleuritis, pericarditis, meningitis y septicemia, es más frecuente en los pacientes con infección por VIH, por lo que se la debe buscar dirigida mente. En pacientes asintomáticos, la TBC puede manifestarse como parte del SRI, incluso con sólo siete días de TARV (24).

- ***Tuberculosis latente:*** Se diagnostica mediante la prueba cutáneo de tuberculina por el método de Mantoux, ampliamente conocido y que consiste en la aplicación de 0,1 mL intradérmico del derivado proteico purificado (PPD) de 5 U, siendo positiva una induración > 5 mm (especificidad 56-95%). Una prueba alternativa que se deberá usar con mayor frecuencia en el futuro es la medición de IFN gamma (QuantiFERON® y TBSpot®) específico para

péptidos de *Mycobacterium tuberculosis* (especificidad 92-97%), que tiene menor reactividad cruzada con la cepa del BCG (bacilo de Calmette-Guérin) u otras micobacterias no tuberculosas (24,25).

- ***Tuberculosis activa:*** Para su diagnóstico debe obtenerse una muestra del sitio de la infección (v.g. esputo, ganglio, serosa, hueso, LCR) para tinción ácido-alcohol resistente, cultivo en medios automatizados, cuyo resultado está en una a tres semanas y cultivo en medio clásico (Lowenstein-Jensen) que tarda entre tres y ocho semanas. La muestra de expectoración se debe obtener en tres ocasiones, idealmente en la mañana, a días alternos y procesar bajo el método de concentración, que incrementa significativamente la sensibilidad de la baciloscopia. Cuando la TBC es diagnosticada o se sospecha con un sustento clínico válido, el tratamiento debe ser iniciado inmediatamente y no esperar el resultado de las pruebas confirmatorias. Este enfoque facilita la muerte rápida del bacilo de Koch, previene la emergencia de cepas resistentes y disminuye el período de contagiosidad (26).

2.7.2. Infecciones por micobacterias no tuberculosas (MNT)

Las micobacterias atípicas son agentes ubicuos y que no se transmiten de persona a persona a diferencia de *M. tuberculosis*. Las presentaciones clínicas más habituales en los pacientes seropositivos para VIH son las formas diseminadas y la pulmonar. Para el diagnóstico de la infección diseminada es requisito aislar el agente en sangre, nódulos linfáticos, médula ósea u otros fluidos estériles (20).

2.7.3. Infección por *Mycobacterium avium complex* (MAC)

Es la infección sistémica multifocal más frecuente en el paciente infectado por VIH con grave inmunosupresión. Se caracteriza por fiebre prolongada, sudoración, baja de peso, diarrea y dolor abdominal. Suele focalizar más cuando se asocia a SRI y puede incluir linfadenitis, neumonitis, pericarditis, osteomielitis, compromiso de tubo digestivo, abscesos en piel y tejidos blandos, úlceras genitales y lesión del SNC. Tiene anomalías de laboratorio clásicas: anemia grave, incremento de SGOT y SGPT discreto con importante elevación de FA y GGT (> 10 veces el valor máximo normal) en especial cuando se asocian a SRI (20).

2.8. Infecciones bacterianas

2.8.1. Infecciones bacterianas respiratorias

Las infecciones bacterianas respiratorias son dos a tres veces más frecuentes en el paciente infectado con VIH y representan con frecuencia el debut de la etapa SIDA. Las consideraciones respecto al agente etiológico, diagnóstico y tratamiento son prácticamente las mismas de los pacientes inmunocompetentes, con algunas diferencias relevantes. Hay mayor incidencia de bacteriemia en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) por *Streptococcus pneumoniae*, (> 100 veces) es más frecuente la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* y los microorganismos atípicos como *Legionella* spp, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia* spp, son inhabituales, lo que debe considerarse el momento de las decisiones terapéuticas. Debe hacerse el mayor esfuerzo por definir el agente etiológico, dada la mayor incidencia de TBC y la capacidad de coinfección con otros agentes que es más frecuente en el paciente seropositivo para VIH. Es imprescindible realizar tinción de Gram y cultivo de la expectoración y tomar hemocultivos (10,20).

2.8.2. Infecciones bacterianas entéricas

Los agentes etiológicos son, en general, los mismos que en el individuo inmunocompetentes pero su incidencia es mayor (20 a 100 veces) que en el paciente no portador de VIH. Pueden ser leves y autolimitadas o asociarse a un síndrome disentérico, con fiebre, diarrea sanguinolenta, baja de peso y bacteriemia. Pueden tener, además, localizaciones extraintestinales y manifestarse como fiebre prolongada e incluso meningitis. Tienen mal pronóstico si se asocian a intensa inmunosupresión con recuento de linfocitos T-CD4 inferior a 100 céls/mL y las recaídas son más frecuentes especialmente en la salmonelosis. El diagnóstico se establece por coprocultivo y hemocultivos. La colonoscopia puede demostrar lesiones ulceradas similares a las producidas por citomegalovirus (CMV) (10).

2.8.3. Sífilis y neurolúes

- *Sífilis primaria*: Infección aguda con lesión ulcerada genital y/o oral única o múltiple + VDRL positivo en sangre.
- *Sífilis secundaria*: Ocurre dos a ocho semanas después de la sífilis primaria. Hay compromiso cutáneo maculo-papular, nodular-escamoso o pustular, potencialmente en toda la piel y que afecta palmas y plantas, fiebre, linfadenopatías, cefalea, mialgias y artralgias, con o sin condiloma lata + VDRL positivo. Las pruebas treponémicas MHA-TP o FTA-ABS deben ser positivas en sangre, pero, ante un examen negativo o la imposibilidad de hacerlo, no se debe limitar el tratamiento
- *Sífilis latente temprana*: Más de 1 año y menos de 4 años desde el evento de sífilis primaria o secundaria, pueden recurrir síntomas de sífilis secundaria y no debe tener elementos de etapa latente tardía. Los marcadores (VDRL + MHA-TP o FTA-ABS) son positivos.
- *Sífilis latente tardía*: Afecta a los sistemas cardiovascular, neurológico (compromiso meníngeo, meningo-vascular y/o parenquimatosas) o produce

lesiones gomosas en cualquier órgano y se acompaña de VDRL + MHA-TP o FTA-ABS positivos en sangre.

- *Neurosífilis*: Puede ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad. Debe prestarse atención a la rigidez de nuca, cefalea, fiebre, compromiso ocular (uveítis) y lesión de VII par craneal, pero puede ser asintomático. Requiere presencia de VDRL positivo en sangre y LCR con prueba treponémica (FTA-ABS o MHA-TP) positiva en sangre. Hay alteración de LCR con > 10 céls/mm³, incremento de las proteínas y leve descenso de glucosa, pero el LCR también puede ser normal. La PL debe realizarse en todo paciente con manifestaciones de sífilis tardía y también se recomienda en infección por VIH asintomáticos con < 350 de linfocitos T-CD4/mm³ y VDRL o RPR $> o = 1:32$ en sangre; sin embargo, en pacientes infectados por VIH se puede hallar neurosífilis con diluciones más bajas que la señalada. Los pacientes con VDRL o RPR positivo en sangre y análisis citoquímico de LCR alterado (>10 céls/mm³, proteínas elevadas y glucosa baja) + VDRL negativo en LCR deben tratarse como neurosífilis (27).

La visión de campo oscuro de muestras provenientes de lesiones ulceradas genitales (chancro) o pápulas secundarias es una opción válida para el diagnóstico, pero de uso inhabitual en la práctica diaria (27).

2.9. Infecciones parasitarias

2.9.1. Toxoplasmosis cerebral

La toxoplasmosis cerebral (TC) se presenta en pacientes con intensa inmunodepresión; el grupo de mayor riesgo es de aquellos pacientes con recuento de linfocitos T-CD4 < 50 céls/mL y es inusual encontrarla en aquellos con > 200 linfocitos T-CD4 céls/mL. El diagnóstico se establece por un cuadro clínico compatible: cefalea, confusión, trastorno motor/sensitivo, crisis convulsivas y ocasionalmente fiebre. En la TAC de cerebro se pueden ver tres tipos de lesiones que ocurren en 1/3 de las veces cada una: lesiones solitarias, dos a cinco lesiones

o múltiples lesiones. El 90% de los casos capta contraste en anillo, de modo regular. El principal diagnóstico diferencial se realiza con el linfoma primario del SNC (LPSNC) que en 25 a 50% de las veces puede ser multicéntrico; sin embargo, las lesiones de la TC suelen ser más pequeñas, homogéneas, con captación de contraste regular y menos edema que las lesiones por LPSNC. En la práctica habitual el diagnóstico se establece por la presentación clínica y las imágenes. Se parte con terapia, las lesiones suelen disminuir ostensiblemente o desaparecer en el lapso de dos a cuatro semanas. Ante la persistencia de lesiones se indicará biopsia cerebral estereotáxica y posterior estudio de la muestra de tejido con tinción con hematoxilina-eosina o inmunoperoxidasa (20).

2.9.2. Infecciones parasitarias intestinales

Son cada vez más inhabituales en nuestro medio, se asocian a intensa inmunosupresión, es fundamental el manejo hidro-electrolítico y es una indicación de inicio inmediato de TARV. El diagnóstico se realiza con el coproparasitario directo. La microsporidiosis, posiblemente la causa más frecuente de diarrea crónica, requiere una tinción especial tricromo modificada (20).

2.10. Infecciones virales

2.10.1. Infección por virus herpes simple tipos 1 y 2

Las infecciones herpéticas son habituales, en especial en la cavidad oral (VHS-1) y región genital (VHS-2). Son úlceras superficiales grandes y confluentes, dolorosas, pueden estar cubierta de detritus o fibrina, lo que les otorga una apariencia blanquecina amarillenta sucia y plana. En la boca se debe realizar el diagnóstico diferencial con la candidiasis orofaríngea que cursa con lesiones solevantadas, blancas, con aspecto de leche cortada; y con las aftas inflamatorias que son mucho más frecuentes, pequeñas, no confluentes y múltiples. En la práctica clínica diaria, el diagnóstico se establece mediante la visión directa de un operador con

experiencia. Las lesiones herpéticas suelen reaparecer en el mismo sitio y ocasionalmente comprometen el área roja externa de los labios, situación que no ocurre con las aftas. Las lesiones genitales se asocian a dolor, linfadenopatía y pueden tener descarga uretral ocasionalmente. Lesiones ulceradas grandes y confluentes, tanto en boca como genitales, pueden verse en pacientes con recuento de linfocitos T-CD4 < 100 céls/mL¹ (21).

La queratitis, hepatitis y necrosis retinal aguda por VHS tienen similar incidencia que, en el hospedero inmunocompetente, al igual que la encefalitis herpética que es esporádica y muy grave. El diagnóstico de encefalitis herpética incluye compromiso agudo o subagudo del nivel de conciencia, alteración de funciones mentales superiores, fiebre, cefalea y convulsiones. En la tomografía computada de cerebro suelen encontrarse precozmente áreas isquémicas bilaterales, temporo-parietales, pero puede comprometerse cualquier zona cortical. El EEG está alterado en más de 90% de los pacientes y demuestra actividad epileptiforme y lentitud generalizada en ritmo de base. En el LCR hay pleocitosis linfocitaria, incremento de proteínas, discreta disminución de glucosa, presencia de eritrocitos, en más de 60% de los pacientes, incremento de ADA y el diagnóstico definitivo se establece mediante la confirmación del VHS tipo 1 ó 2 mediante PCR. El tratamiento debe ser lo más precoz posible ya que el pronóstico está directamente relacionado al tiempo que tarda el inicio de la terapia específica (28).

2.10.2. Herpes zoster

El herpes zoster o zona representa una reactivación de una infección latente por virus varicela-zoster. La primoinfección (varicela) aparece clásicamente primero en cabeza, después en tronco y finalmente en extremidades, en una evolución rápida de 12 a 48 h. El patrón de lesiones es ampliamente conocido con máculas, vesículas y costras que se observan simultáneamente (20).

Herpes zoster suele ver en pacientes que debutan con una IO o en aquellos que parten TARV dentro de un SRI, es doloroso, compromete uno o más dermatomas, las lesiones son eritematosas-violáceas, con presencia de vesículas que confluyen y posteriormente evolucionan a costras. El diagnóstico es clínico y puede recurrir en el tiempo siendo su principal complicación la neuralgia post-herpética que ocurre en 10 a 15% de los pacientes. La neumonía asociada a herpes zoster es una complicación que se puede ver en el paciente con infección por VIH. La infección por VHZ es habitualmente de fácil manejo, pero, en pacientes gravemente inmunosuprimidos (linfocitos T-CD4 < 100 céls/mL), se puede asociar a diseminación al SNC con vasculitis, leucoencefalitis multifocal, ventriculitis, mielitis y mielo-radiculitis, neuritis óptica, lesiones de pares craneales y lesiones focales del tronco cerebral. La necrosis exterior retiniana progresiva se presenta en este mismo contexto de paciente y debe diferenciarse de la necrosis retiniana aguda por VHS (20).

La necrosis exterior retiniana progresiva cursa con mínima inflamación del humor acuoso y vítreo, ausencia de vasculitis retinal y múltiples lesiones periféricas pequeñas en las capas superficiales de retina. Estas lesiones confluyen rápidamente, adelgazan la retina, generan necrosis y desprendimiento con pérdida visual. La gran mayoría de las veces el diagnóstico se establece clínicamente; en los casos con compromiso sistémico se debe recurrir a la biopsia con estudio histopatológico y RPC confirmatoria para virus varicela-zoster. Los cultivos virales son una opción pero tardan más y su pertinencia para el manejo es poco práctica (20).

2.10.3. Infección por citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) compromete a pacientes portadores de VIH intensamente inmunosuprimidos (linfocitos T-CD4 < 100 céls/mL)¹. La retinitis es su más importante manifestación clínica, es unilateral en 2/3 de los pacientes y, de no mediar terapia, afecta ambas retinas en todos los pacientes. La progresión de la

enfermedad, una vez diagnosticada, es muy rápida y puede llevar a la pérdida visual total en períodos tan cortos como 10 a 21 días. Las lesiones retinales evaluadas por un oftalmólogo experimentado, junto con un contexto clínico claro, tienen un valor predictor positivo de 95%. Si existen dudas, se debe realizar una RPC para CMV en humor vítreo. El compromiso de cámara anterior no es habitual y la uveítis se puede ver en el contexto de un SRI, como respuesta a proteínas de CMV latente, sin existir una infección activa. Su tratamiento es corticosteroide. La colitis ocurre en 5 a 10% de los pacientes, se caracteriza por fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea. El estudio por colonoscopia demuestra extensas áreas ulceradas necróticas y es la causa más habitual de perforación intestinal en el paciente con infección por VIH. Pueden presentarse también esofagitis en ~5 a 10% de los pacientes; las lesiones clásicamente son únicas, extensas, superficiales y del extremo distal del esófago. Hay fiebre, odinofagia y dolor retroesternal. El diagnóstico requiere de biopsia. La meningoencefalitis por CMV puede ser rápidamente letal y se caracteriza por un LCR con pleocitosis linfocitaria, glucorraquia levemente baja e incremento de proteínas. La TAC o RM cerebral demuestran refuerzos periventriculares. El cuadro clínico imita a la demencia por VIH. La poliradiculopatía se caracteriza por un inicio con dolor lumbar y fiebre, evolucionando a la pérdida del control de esfínteres y paraparesia o paraplejía en la mayoría de los pacientes; todo esto, en el lapso medio de cuatro semanas. El LCR muestra pleocitosis polimorfonuclear (650 céls/ mL como promedio) importante hipoglucorraquia e incremento de las proteínas. La neumonitis es inhabitual, se caracteriza por infiltrados intersticiales y requiere de una biopsia pulmonar compatible para su diagnóstico, descartando otros cuadros más frecuentes. El diagnóstico de infección por CMV se establece comúnmente mediante la demostración de antigenemia pp65 en leucocitos periféricos, el punto de corte para pacientes sometidos a trasplantes está definido en > 5 núcleos comprometidos por cada 200.000 células. Sin embargo, en los pacientes con infección por VIH no se ha establecido un punto de corte claro y se aplican como significativos valores superiores a 20 núcleos que otorgan una sensibilidad de 77%, especificidad de 97%, un VPP 91% y VPN de 92%. La presencia de virus se puede

demostrar en sangre y otros fluidos estériles mediante RPC y representa la principal herramienta diagnóstica (29).

2.10.4. Infecciones por virus herpes tipo 8 y sarcoma de Kaposi

La infección por virus herpes tipo 8 (VHH-8) es el fenómeno que gatilla, tanto la formación del sarcoma de Kaposi (SK) y el linfoma primario con efusión (PEL: *primary effusion lymphoma*) así como la enfermedad multicéntrica de Castleman, que es un desorden linfo-proliferativo¹. Debemos recordar que el SK tiene una fase inflamatoria infecciosa y otra sarcomatosa propiamente tumoral. Las ubicaciones en la región inguinal, pies, boca, pulmón y tubo digestivo se asocian a un peor pronóstico. El diagnóstico se establece mediante la visión de las lesiones que pueden ser planas o solevantadas, con un color rojo tipo vino tinto. El diagnóstico diferencial se lo hace con la bartonelosis cutánea diseminada que presenta lesiones redondeadas, siempre solevantadas, y de color rojo pálido. La biopsia debe ser hecha preferentemente en lesiones de la piel y establece el diagnóstico definitivo. No se debe tomar biopsia de vísceras por el alto riesgo de sangrado. La enfermedad de Castleman se caracteriza por adenopatías múltiples y fiebre, y puede gatillar una falla multiorgánica. Requiere estudio anátomo-patológico y determinación de VHH-8 mediante RPC (5).

2.10.5. Infecciones por virus papiloma humano

La manifestación clínica de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la formación de verrugas, papilomas y condilomas sobre el área afectada. Pueden tener diversa localización, pero particularmente frecuente son en manos, área génitourinaria y en la zona perianal. Pueden derivar en extensas lesiones y más de 30% de los tipos de VPH que infectan el cérvix uterino son considerados oncogénicos; del mismo modo, este agente es la principal causa del cáncer cervicouterino. También se encuentra relacionado con el cáncer anal, vulva-vaginal, de pene y de la cavidad oral. Es fundamental un examen regular ginecológico que

incluya una prueba de Papanicolaou y la colposcopia con biopsia cervical directa en los casos en que se encuentre alteración previa. La recurrencia de la infección por VPH es elevada pese al tratamiento (30).

III. Objetivos

3.1. Objetivo General

- 3.1.1. Determinar la sobrevida en pacientes en fallo virológico en segunda y tercera línea en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt de diciembre 2015 a junio 2017.

3.2. Objetivo Específico

- 3.2.1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.
- 3.2.2. Determinar la incidencia de infecciones oportunistas documentada en los pacientes de segunda y tercera línea de TAR.
- 3.2.3. Cuantificar la proporción de abandonos de tratamiento en los pacientes de segunda y tercera línea de TAR.
- 3.2.4. Determinar la mortalidad según infección oportunista documentada en los pacientes de segunda y tercera línea de TAR.

IV. Materiales y Métodos

4.1. Tipo de estudio

Se efectuó un estudio de cohorte retrospectivo, ya que se tomaron datos para medir la sobrevivencia de los pacientes en fallo virológico en segunda y tercera línea durante el mes de diciembre 2015 a junio de 2017 en la clínica integral del Hospital Roosevelt.

4.2. Población

Pacientes con VIH atendidos en la clínica integral de Enfermedades Infecciosas con edad mayor de 18 años que se encuentran en segundo y tercera línea de tratamiento con fallo virológico de la clínica integral Hospital Roosevelt.

4.3. Unidad de información

Datos tomados de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes tratados por fallo virológico que se encuentren bajo tratamiento de segunda y tercera línea en la clínica de Atención Integral de enfermedades infecciosas que hayan sido detectados con fallo virológicos.

4.4. Muestra

Muestreo de casos consecutivos, conformado por todos los pacientes tratados por fallo virológico que reciben tratamiento de segunda y tercera línea en la Unidad de Atención Integral del VIH y las Infecciones Crónicas durante los meses de diciembre de 2015 a junio de 2017.

4.5. Criterios de selección

4.5.1. Criterios de Inclusión

Pacientes VIH que se encuentren en fallo virológico atendidos en la clínica integral de enfermedades infecciosas, de diciembre 2015 a diciembre 2016. Mayores de 18 años y de ambos sexos.

4.5.2. Criterios de exclusión

No se contempló ningún criterio de exclusión.

4.6. Procedimiento

- Con base a listados de Biología Molecular de la Unidad de Atención Integral del VIH y las Infecciones Crónicas se obtuvo el listado de pacientes VIH positivos en fallo de 2015 a 2016.
- Se buscaron los expedientes en Archivo de la Unidad con base a los códigos de los pacientes.
- Se recolectaron los datos requeridos en la papeleta.
- Se elaboró una base de datos.

4.7. Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medida
1. Características demográficas					
Edad	Tiempo que un Individuo ha vivido desde su nacimiento hasta un momento determinado	Según DPI	Cuantitativa	Razón	Años
Sexo	Género Humano	Datos obtenidos del expediente	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Etnia	Es una población humana en la cual los miembros se identifican entre ellos	Clasificación por características antropológicas	Cualitativa	Nominal	Ladino Indígena Otros
Escolaridad	Periodo de tiempo que una persona que asiste a la escuela para estudiar, aprender y recibir la enseñanza necesaria.	Niveles de enseñanza definidos por el ministerio de educación según datos del expediente.	Cualitativa	Ordinal	Analfabeta Primaria Secundaria Diversificado Universitaria
Localidad de origen	Zona de localidad referente a la ciudad o campo	Área en que vive la familia del paciente actualmente	Cualitativa	Nominal	Urbano Rural
Lugar de Residencia	Área en que se vive y encuentra su hogar.	Según datos del expediente.	Cualitativa	Nominal	Region I Region II Region III

					Region IV Region V Region VI Region VII Region VIII
2. Características clínicas					
Carga Viral	Es la cuantificación de la infección por virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales	Número de copias de ARN del VIH presentes por ml de plasma según laboratorio.	Cuantitativa Discreta	Razón	Indetectable (< 20 copias/ml) ≤ 1000 copias/ml > 1000 copias/ml
CD4	Tipo de linfocito. Los linfocitos (las células) T CD4 ayudan a coordinar la respuesta inmunitaria al estimular a otros inmunocitos, como los macrófagos, los linfocitos B y los linfocitos T CD8 para combatir la infección.	Número de células CD4 presentes por ml de plasma según laboratorio.	Cuantitativa Discreta	Razón	<200 cel/ml 200-500 cel/ml >500 cel/ml
Infección Oportunista	Es una enfermedad causada por un patógeno que habitualmente no afecta a las personas	<ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmosis: Cerebral por diagnóstico por descarte y tomografía cerebral. 	Cualitativa	Nominal	Toxoplasmosis Histoplasmosis Tuberculosis Pneumocystis jiroveci Criptococcus

	con un sistema inmune sano.	<ul style="list-style-type: none"> • Histoplasmosis: diagnóstico por antígeno en Orina. • Tuberculosis: Quantiferon, Baciloscopia, GeneXpert. • Pneumocystis jiroveci: Rx tórax con patrón de mariposa. • Criptococcus: antígeno de Criptococcus en sangre. 			
Tratamiento ARV de rescate	Conjunto de medicamentos para el tratamiento del VIH en pacientes que presentan fallo virológico	Según datos del expediente.	Cualitativa	Nominal	Segunda Línea Tercera Línea
Ingreso Hospitalario	Ingreso hospitalario del paciente que requiere vigilancia para para llevar un	Urgentes: se produce a través del servicio de urgencia	Cualitativa	Nominal	Urgente Programado Intrahospitalario

	cierto seguimiento de su estado de salud por diversas circunstancias.	Programados: a través del servicio de admisión Intrahospitalarios: si paciente procede de otra unidad hospitalaria			
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario. o El efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales.	Diabetes Mellitus: trastorno metabólico de la glucosa. Insuficiencia Renal: Enfermedad relacionada al deterioro funcional renal. Hipertensión Arterial: Enfermedad relacionada al aumento de presión arterial. Dislipidemia: Trastorno metabólico de los lípidos.	Cualitativa	Nominal	Diabetes Mellitus Insuficiencia Renal Hipertensión Arterial Dislipidemia

Adherencia	El grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario	Según tasa de adherencia en expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Si No
3. Sobrevida					
Muerte	Es un efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo; y con ello el fin de la vida.	Documentado en la evolución del paciente	Cualitativa	Nominal	Vivo Muerto
Tiempo de defunción	El tiempo que transcurre desde que empieza el seguimiento de un paciente hasta su defunción.	Se resta de la fecha de finalización de seguimiento (sea que haya fallecido o no el paciente) la fecha de inicio de seguimiento y se convierte a días. Se dio seguimiento en un tiempo máximo de 18 meses.	Cuantitativa	De razón	En meses

4.8. Procesamiento y plan de análisis

Los datos fueron tabulados en una hoja electrónica de Excel 2016 y se analizaron en el software de distribución libre PSPP versión 2018 y R versión 3.3.

Los datos numéricos se resumieron con medianas y cuartiles; los categóricos con frecuencias y porcentajes. La presentación de los resultados se hizo con tablas y gráficas.

Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Se comparó la sobrevida entre pacientes de segunda y tercera línea con la prueba de Breslow con un nivel de significancia del 5%. Se usó la prueba de z de proporciones independientes para contrastar la frecuencia de abandonos en pacientes con TAR de segunda y tercera línea.

4.9. Aspectos éticos

Por tratarse de un estudio observacional retrospectivo no se requirió de un consentimiento informado pues los datos fueron recolectados de los expedientes con la autorización de la Unidad de Atención Integral del VIH y las Infecciones Crónicas.

En todo momento se respetó el anonimato de las personas.

El protocolo de investigación fue presentado, revisado y aprobado por el Comité de Docencia del Hospital Roosevelt.

V. RESULTADOS

Durante el periodo de diciembre de 2015 a junio de 2017 se dio seguimiento a 349 pacientes con VIH en fallo terapéutico, de los cuales 325 recibían terapia antirretroviral (TAR) de segunda línea y 24 de tercera línea.

5.1. Sobrevida en pacientes en fallo virológico

La media de la supervivencia en ambos grupos fue de 17.1 meses en una cohorte que se siguió por 18 meses. La media de supervivencia fue menor en pacientes con esquema TAR de tercera línea, aunque esa diferencia no resultó significativa. La tasa de mortalidad en pacientes con esquema TAR de segunda línea fue de 7 fallecidos / 1000 meses.persona y la tasa de mortalidad en pacientes con TAR de tercera línea fue de 3 fallecidos / 1000 meses.persona.

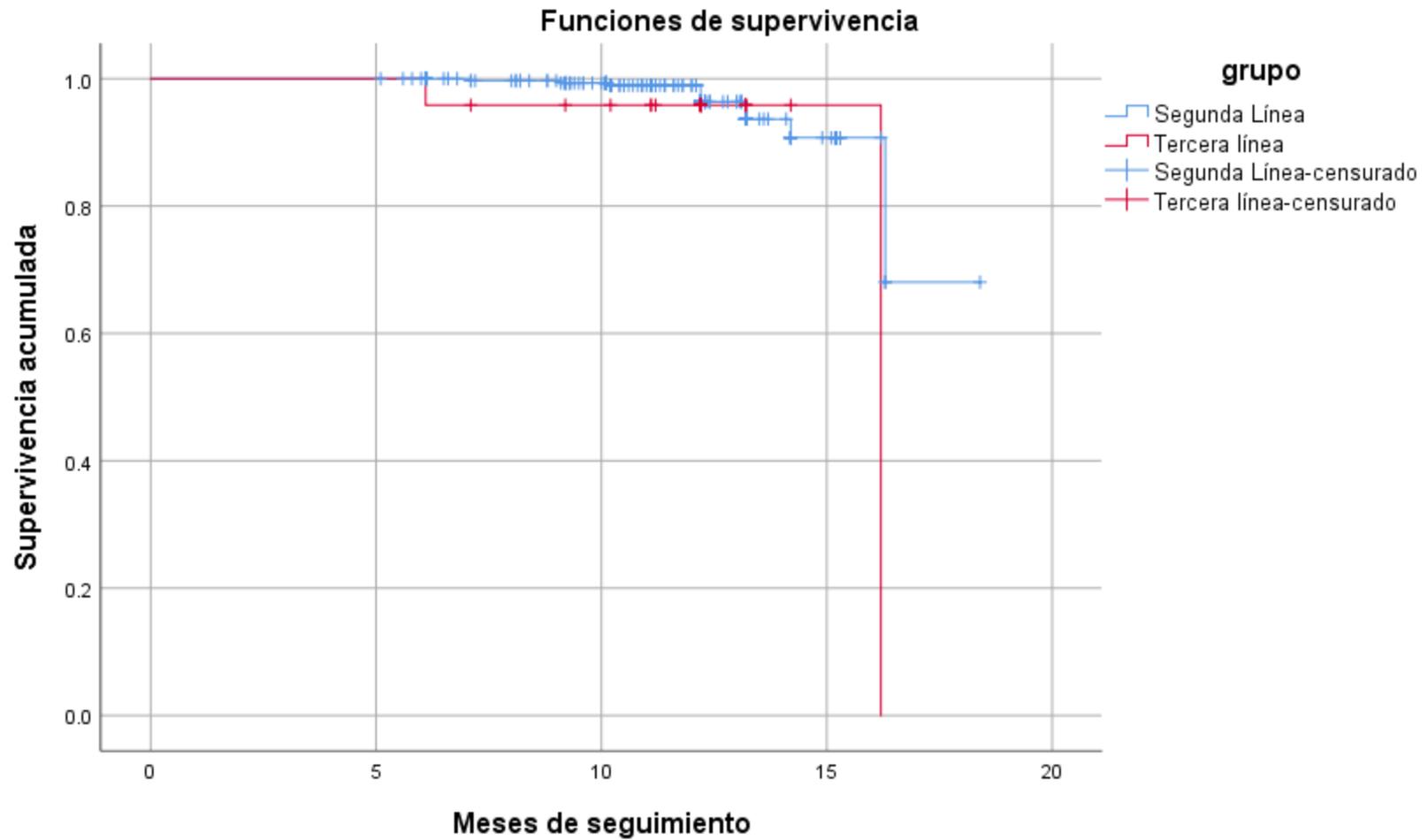
Tabla 1.

Sobrevida de pacientes en fallo virológico en segunda y tercera línea en la Unidad de Atención Integral del VIH y las Infecciones Crónicas, Hospital Roosevelt, diciembre de 2015 a junio de 2017

Grupo	Media de sobrevida			Valor p Test de Breslow
	Estimación	Intervalo de confianza de 95 %		
		Límite inferior	Límite superior	
Segunda Línea	17.4	16.5	18.3	
Tercera línea	15.8	14.6	16.9	
Global	17.1	16.3	18.0	0.440

Gráfica 1.

Curva de Supervivencia de Kaplan Meier de pacientes en fallo virológico en segunda y tercera línea



5.2. Descripción demográfica y clínica de los pacientes

Tabla 2.

Características demográficas para pacientes estudiados con ARV en segunda y tercera línea

Características demográficas		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	150	43.0%
	Masculino	199	57.0%
Escolaridad	Ninguna	114	32.7%
	Primaria	152	43.6%
	Básico	45	12.9%
	Diversificado	28	8.0%
	Universidad	10	2.9%
Edad	18-25	8	2.3%
	26-35	75	21.5%
	36-45	164	47.0%
	46-55	62	17.8%
	55-65	26	7.4%
	>65	14	4.0%
Nivel Socioeconómico	Bajo	341	97.7%
	Medio	8	2.3%
Localidad	Rural	59	16.9%
	Urbano	290	83.1%

La proporción de hombres fue un tanto mayor, correspondiendo al 57.0%, la mayoría con escolaridad de ninguna a primaria (76.3%), edades comprendidas entre 26 a 55 años (86.3%), nivel socioeconómico bajo (97.7%) y que viven en el ámbito urbano (83.1%).

Tabla 3.

Residencia para pacientes estudiados con ARV en segunda y tercera línea

Residencia	Frecuencia	Porcentaje
Guatemala	203	58.2%
Escuintla	40	11.5%
Quiché	11	3.2%
Alta Verapaz	10	2.9%
Izabal	9	2.6%
Jutiapa	9	2.6%
Baja Verapaz	8	2.3%
Sacatepéquez	7	2.0%
Chimaltenango	7	2.0%
Suchitepéquez	7	2.0%
San Marcos	6	1.7%
Chiquimula	6	1.7%
Santa Rosa	5	1.4%
Zacapa	5	1.4%
Otros	16	4.6%

Con mayor frecuencia los pacientes residen en Guatemala (58.2%) y Escuintla (11.5%).

Tabla 4.

Características demográficas para pacientes estudiados con ARV en segunda y tercera línea

Características clínicas		Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento	Segunda Línea	325	93.1%
	Tercera Línea	24	6.9%
Comorbilidades	Dislipidemias	180	51.6%
	Diabetes mellitus	28	8.0%
	Hiperuricemia	8	2.3%
	Hematooncológico	6	1.7%
	Hepatitis B	6	1.7%
	Hipertensión arterial	5	1.4%
	Alcoholismo crónico	5	1.4%
	Enfermedad renal crónica	4	1.1%
	Hipotiroidismo	3	0.9%
	Cirrosis hepática	2	0.6%
	Síndrome convulsivo	1	0.3%
	Uso de drogas	1	0.3%
	Ninguno	140	40.1%
	Ingresos anteriores	No	142
Sí		207	59.3%
CV basal	Indetectable	191	55.7%
	<= 1000 copias	68	19.8%
	> 1000 copias	84	24.5%
CD4 basal	> 500	101	29.4%
	200 a 500	137	39.9%
	< 200	105	30.6%

CV: Carga viral

CD4: Linfocitos T CD4

En esta tabla se pueden observar los aspectos clínicos más importantes de los pacientes: La carga viral basal era detectable en el 44.3% de los pacientes y el 30.6% tenían CD4 basal de < 200 células/mL. El 59.3% tuvo ingresos hospitalarios previos y la comorbilidad más frecuente fue la dislipidemia (51.6%).

5.3. Incidencia de infecciones oportunistas

Tabla 5.

Incidencia de infecciones oportunistas

Enfermedad Oportunista	Frecuencia	Porcentaje
Síndrome diarreico agudo	69	19.8%
Tuberculosis pulmonar	53	15.2%
Neoplasia secundaria a VPH	37	10.6%
Tuberculosis extrapulmonar	36	10.3%
Herpes zóster	35	10.0%
<i>Pneumocistis jirovecci</i>	28	8.0%
Meningitis Criptococcica	28	8.0%
Candidiasis esofágica	24	6.9%
Histoplasmosis diseminada	23	6.6%
Toxoplasmosis cerebral	20	5.7%
Herpes tipo 1 y 2	15	4.3%
Retinitis Citomegalovirus	13	3.7%
Meningitis Bacteriana	2	0.6%
LMP	1	0.3%
Sarcoma Kaposi	1	0.3%
Ninguna	49	14.0%

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

VPH: Virus del papiloma humano

5.4. Proporción de abandonos

Tabla 6.

Antecedente de abandono según grupo

Grupo	Abandono	
	Frecuencia	Porcentaje
Segunda línea (n = 325)	29	8.9%
Tercera línea (n = 24)	15	62.5%

El 62.5% de los pacientes en tercera línea tienen antecedente de abandono de TAR, comparado con el 8.9% de los pacientes de segunda línea. El valor p a la prueba de Z de proporciones emparejadas nos indica que estas proporciones difieren significativamente ($p < 0.001$).

5.5. Mortalidad según infección oportunista

Tabla 7.
Mortalidad según infección oportunista

Infecciones oportunistas	Mortalidad	
	Frecuencia	Porcentaje
Meningitis bacteriana (n = 13)	2	15.4%
Tuberculosis pulmonar (n = 53)	5	9.4%
Toxoplasmosis cerebral (n = 23)	2	8.7%
Histoplasmosis diseminada (n = 24)	2	8.3%
Candidiasis esofágica (n = 28)	2	7.1%
Síndrome diarreico crónico (n = 69)	4	5.8%
Herpes zóster (n = 36)	2	5.6%
Herpes tipo I y II (n = 20)	1	5.0%
Meningitis por criptococo (n = 28)	1	3.6%
<i>Pneumocistis jirovecci</i> (n = 35)	1	2.9%
Tuberculosis extrapulmonar (n = 37)	1	2.7%
Neoplasia secundaria a HPV (n = 49)	1	2.0%
Retinitis por citomegalovirus (n = 15)	0	0.0%
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (n = 2)	0	0.0%
Sarcoma de Kaposi (n = 1)	0	0.0%
Ninguna (n = 1)	0	0.0%

En meningitis bacteriana, tuberculosis pulmonar, toxoplasmosis cerebral, histoplasmosis diseminada y candidiasis esofágica hubo una mayor proporción de mortalidad.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El objetivo de este estudio fu determinar la sobrevida en pacientes en fallo virológico en segunda y tercera línea de tratamiento antirretroviral. Para cumplir con ese objetivo se evaluó de forma retrospectiva el seguimiento de 325 pacientes con TAR de segunda línea y a 24 con TAR de tercera línea durante el periodo de diciembre de 2015 a junio de 2017 en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt.

La sobrevida en los pacientes en fallo virológico con esquema TAR de segunda y tercera línea fue de 17.1 meses y no varió significativamente en ambos grupos ($p = 0.440$), y una tasa de mortalidad fue de 3.4 fallecidos por 1000 meses.persona.

La resistencia del virus de VIH a los esquemas de primera línea de tratamiento presenta mayor morbi mortalidad. La mala adherencia se debe a múltiples factores como largas distancias de procedencia, falta de recursos económicos, falta de disponibilidad de medicamentos de esquemas con medicamentos de rescate. Otros motivos frecuentes de abandono uso de drogas, depresión mayor, problemas familiares, miedo hacia la discriminación y estigma generada sociedad pobremente informada a pesar de los avances tecnológicos de la edad moderna, falta de apoyo de las instituciones públicas y privadas para hacer énfasis en asistencia de citas médicas y creencia religiosa (31). El rango de edad de este grupo de adulto (36-45 años), muchos ya forman de parejas inestables relacionadas a violencia intrafamiliar que impacta de forma significativa en su nivel de adherencia al tratamiento ARV. Bajo nivel socioeconómico, siendo personas que viven en áreas rurales dificulta el acceso a unidades de atención integral, la falta de educación se refleja en la dificultad de transmitir conceptos fundamentales hacia el paciente.

Las características demográficas pueden resumirse de la siguiente forma: Hubo una mayor proporción de hombres (57.0%), la mayoría de los pacientes con escolaridad de ninguna a primaria (76.3%), edades comprendidas entre 26 a 55 años (86.3%),

nivel socioeconómico bajo (97.7%) y que viven en el ámbito urbano (83.1%). Con mayor frecuencia los pacientes residen en Guatemala (58.2%) y Escuintla (11.5%).

Y las características clínicas: La carga viral basal era detectable en el 44.3% de los pacientes y el 30.6% tenían CD4 basal de < 200 células/mL. El 59.3% tuvo ingresos hospitalarios previos y la comorbilidad más frecuente fue la dislipidemia (51.6%).

La dislipidemia es en la actualidad unos de las alteraciones metabólicas más frecuentes en dichos pacientes, este un efecto secundario del uso prolongado de ARV, que con lleva a un impacto a largo plazo a nivel cardiovascular, incremento el riesgo de eventos isquémicos a nivel cardiaco y cerebral. *Criptococo neoformans* a nivel sistema nervioso central es una de las presentaciones de afección meníngea en nuestro medio, probablemente a presencia permanente de dicho en nuestro ambiente, y que se relaciona a mayor mortalidad en el contexto de un síndrome re constitucional inmunológica en pacientes con altas cargas virales y bajos conteos de CD4 (6,20).

Pacientes que se encontraban en fallo virológico en su mayoría pertenecían a los que se encuentran en segunda línea, esto se debe a su mayor parte a los pocos recursos institucionales de proveer acceso al medicamento de última generación, lo que con lleva a implementar medidas del uso más eficiente de dichos insumos disponibles, como ser la evaluación metódica de aquellos potenciales candidatos elegibles para ARV de tercera línea. Y ello tiene relación con el hecho que el antecedente de abandono varió significativamente ($p < 0.001$) entre pacientes con TAR de segunda y tercera línea siendo 6 veces mayor el porcentaje de abandono en pacientes de tercera línea (8.9% vrs 62.5%).

Entre las primeras causas de mortalidad asociada a infecciones oportunistas se encuentran meningitis bacteriana (15.4%), tuberculosis pulmonar (9.4%), toxoplasmosis cerebral (8.7%) e histoplasmosis diseminada (8.3%). Dado que en ocasiones no se logra identificar agente causal, se requiere de nuevos métodos

diagnósticos como PCR gastrointestinal, examen de lipoarabinomano, PCR en tiempo real para *Mycobacterias tuberculosis*, forman parte de una importante gamma de herramientas diagnosticas que el clínico tiene a mano(15). *Mycobacteria tuberculosis* es agente endémico en nuestro país siempre forma parte de los patógenos oportunistas que nos hacen un recordatorio diario de su búsqueda activa, factores que contribuyen en su diseminación es la pobreza, hacinamiento, y la presencia de importantes comorbilidades como son la diabetes mellitus 2 e insuficiencia renal crónica que perpetuó la estancia de dicho microorganismo (3,9,20).

En ambos grupos se documentó cargas virales menores de 1000 copias/ml, esto es relevante que reduce de forma significativa la transmisión del virus. La incidencia de abandono de tratamiento ARV y aquellos que fueron trasladados a otras unidades de atención fue bajo en ambos grupos. En los 18 meses de seguimiento no hubo una diferencia significativa en función de la sobrevida en pacientes con fallo virológico de segunda y tercera línea. Este grupo de pacientes presentan conteos de CD4 menores de 200 y cargas virales detectables que con lleva a mayor riesgo de presentar enfermedades oportunistas relacionadas a la misma inmunosupresión que deben ser tratadas intrahospitalariamente.

A pesar de la complejidad que supone la provisión de terapias de rescate en las unidades de atención integral, la sobrevida de estos pacientes es alta.

6.1. Conclusiones

- 6.1.1.** La sobrevida en los pacientes en fallo virológico con esquema TAR de segunda y tercera línea fue de 17.1 meses y no varió significativamente en ambos grupos ($p = 0.440$), y una tasa de mortalidad fue de 3.4 fallecidos por 1000 meses.persona.
- 6.1.2.** Hubo una mayor proporción de hombres (57.0%), la mayoría de los pacientes con escolaridad de ninguna a primaria (76.3%), edades comprendidas entre 26 a 55 años (86.3%), nivel socioeconómico bajo (97.7%) y que viven en el ámbito urbano (83.1%). Con mayor frecuencia los pacientes residen en Guatemala (58.2%) y Escuintla (11.5%). La carga viral basal era detectable en el 44.3% de los pacientes y el 30.6% tenían CD4 basal de < 200 células/mL. El 59.3% tuvo ingresos hospitalarios previos y la comorbilidad más frecuente fue la dislipidemia (51.6%).
- 6.1.3.** Las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes con TAR de segunda y tercera línea eran el síndrome diarreico agudo (19.8%), la tuberculosis pulmonar (15.2%), las neoplasias secundarias a HPV (10.6%), la tuberculosis extrapulmonar (10.3%) y el Herpes Zóster (10.0%).
- 6.1.4.** El antecedente de abandono varió significativamente ($p < 0.001$) entre pacientes con TAR de segunda y tercera línea siendo 6 veces mayor el porcentaje de abandono en pacientes de tercera línea (8.9% vrs 62.5%).
- 6.1.5.** La mortalidad fue mayor en presencia de meningitis bacteriana (15.4%), tuberculosis pulmonar (9.4%), toxoplasmosis cerebral (8.7%) e histoplasmosis diseminada (8.3%).

6.2. Recomendaciones

6.2.1. Reforzar plan educacional a los pacientes no adherentes sobre los derechos humanos, la sexualidad humana, la igualdad de género, las relaciones sexuales y la salud reproductiva.

6.2.2. Aumentar las visitas domiciliarias para promover la calidad de vida y reducir la atención hospitalaria. Así mejorando significativamente el conocimiento del VIH y su tratamiento antirretroviral y el cumplimiento farmacológico.

6.2.3. Tratar adicciones subyacentes que puedan interferir en la adherencia. Cuyos efectos adictivos e intoxicantes de muchas drogas, que pueden alterar el juicio y la inhibición haciendo que los usuarios se involucren en comportamientos impulsivos y peligrosos empeorando la evolución de la misma enfermedad.

6.2.4. Formar grupos de auto apoyo para reforzar y construir un espacio de reflexión sobre la problemática de vivir con el virus mediante el intercambio de experiencias personales y son destinados tanto a personas que tienen el virus, como a sus familiares, amigos o allegados

6.2.5 Tener mayor acceso universal e institucional continuo a ARV, así mejorando las tasas de supervivencia. Y esto da lugar a que este modelo de acceso se replique en otras instancias de uso de medicamentos para las personas que viven con tuberculosis y hepatitis C.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica del VIH. Guatemala, enero a junio de 2017. Guatemala; 2017.
2. Organización Mundial de la Salud. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. 2nd ed. Ginebra: OMS; 2017.
3. Phillips AN, Stover J, Cambiano V, Nakagawa F, Jordan MR, Pillay D, et al. Impact of HIV Drug Resistance on HIV/AIDS-Associated Mortality, New Infections, and Antiretroviral Therapy Program Costs in Sub-Saharan Africa. *J Infect Dis* [Internet]. 2017;215(9):1362–5. Disponible en: <http://academic.oup.com/jid/article/215/9/1362/3002848/Impact-of-HIV-Drug-Resistance-on-HIVAIDSAssociated>
4. Mendizábal-Burastero R, Girón-Callejas AC, Rodas-Cruz JA, Pinzón R, Romero ML, Boror EM, et al. Perfil de resistencia del VIH-1 a anti-retrovirales en pacientes con fallo virológico: Hospital Roosevelt-Guatemala 2008-2012. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2013;30(6):630–7. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000600010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
5. Afrasiabi R, Mitsuyasu RT, Nishanian P, Schwartz K, Fahey JL. Characterization of a distinct subgroup of high-risk persons with Kaposi's sarcoma and good prognosis who present with normal T4 cell number and T4:T8 ratio and negative HTLV-III/LAV serologic test results. *Am J Med* [Internet]. 1986;81(6):969–73. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000293438690389X>
6. Laurido M. Tratamiento Antirretroviral: Revisión clínica y farmacológica. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2013.
7. Laurido M. Resistencia del VIH-1 a los antirretrovirales: Guía práctica. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2011.
8. Chen TK, Aldrovandi GM. Review of HIV Antiretroviral Drug Resistance. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2008;27(8):749–52. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-200808000-00014>
9. Bernal E, Gómez JM, Jarrín I, Cano A, Muñoz A, Alcaraz A, et al. Low-Level Viremia Is Associated With Clinical Progression in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Treatment. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2018;78(3):329–37. Disponible en: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00126334-201807010-00010>
10. Gatell J, Clotet B, Podzamacer D, Miro J, Mallolas J. Guía práctica del SIDA. 9ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2007. 629 p.

11. Sollis KA, Smit PW, Fiscus S, Ford N, Vitoria M, Essajee S, et al. Systematic review of the performance of HIV viral load technologies on plasma samples. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(2):e85869. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24558359>
12. Programa Nacional de Prevención y Control de ITS VIH y sida. Guía de tratamiento antirretroviral y de las infecciones oportunistas en Guatemala 2013. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; 2013.
13. Pau AK, George JM. Antiretroviral Therapy. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014;28(3):371–402. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089155201400035X>
14. Kiweewa F, Esber A, Musinye E, Reed D, Crowell TA, Cham F, et al. HIV virologic failure and its predictors among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in the African Cohort Study. Menéndez-Arias L, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Feb 5;14(2):e0211344. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0211344>
15. Serrano Vicente MC, Navarro Aznárez H, Carrera Lasfuentes P, Abad Sazatornil MR, Horna Oreja O, Rabanaque Hernández MJ. Efectividad y seguridad de la terapia de rescate en pacientes VIH. *Farm Hosp* [Internet]. 2012;36(4):187–93. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1130634311001863>
16. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, et al. High Rate of Virologic Suppression with Raltegravir plus Etravirine and Darunavir/Ritonavir among Treatment-Experienced Patients Infected with Multidrug-Resistant HIV: Results of the ANRS 139 TRIO Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;49(9):1441–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/630210>
17. Blanco J. Darunavir como tratamiento de rescate de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(Supl 1):11–5.
18. Cortés J, Moreno A, Álvarez C, Tamara J. Experiencia del tratamiento con lopinavirritonavir en pacientes del programa de infección por VIH en un hospital universitario, Bogotá, Colombia. *Asoc Colomb Infectología*. 2006;10(4):220–5.
19. Huang L, Cattamanchi A, Davis JL, Boon S d., Kovacs J, Meshnick S, et al. HIV-Associated Pneumocystis Pneumonia. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2011;8(3):294–300. Disponible en: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.201009-062WR>
20. Hoffmann C, Rockstroh J, editors. HIV 2015/2016. Hamburgo: Medizin Fokus Verlag; 2015. 756 p.
21. Kwon-Chung KJ, Fraser JA, Doering TL, Wang ZA, Janbon G, Idnurm A, et al. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the Etiologic Agents of

- Cryptococcosis. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2014;4(7):a019760–a019760. Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a019760>
22. Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012;30(8):483–91. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X12001073>
 23. González J, Pintor E, Hinojosa J, Barreiro P, Roca V, Chao M, et al. Aspergilosis invasiva en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana diagnosticados por necropsia: aportación de 4 casos y revisión de la bibliografía. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999;17(2).
 24. Havlir D, Barnes P. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1999;340(5):367–73.
 25. Palomar R, Arias Guillén M, Robledo C, Agüero R, Agüero J, Rodríguez C, et al. Detection of latent tuberculosis infection in peritoneal dialysis patients: new methods. *Nefrología* [Internet]. 2011 [citado 2013 Jul 5];31(2):169–73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21461010>
 26. Alarcón E, Armengol R, Bissel K, Boillot F, Caminero J, Chen-Yuan C, et al. Manejo de Tuberculosis: Una Guía Esencial de Buenas Prácticas. 6th ed. París: Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias; 2010.
 27. Cutié F. Infecciones de transmisión sexual. In: *Obstetricia y Ginecología*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
 28. Torgovnik J. Infecciones de transmisión sexual [Internet]. 2016 [citado 2018 Dec 6]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
 29. Gianella S, Letendre S. Cytomegalovirus and HIV: A Dangerous Pas de Deux. *J Infect Dis* [Internet]. 2016;214(suppl 2):S67–74. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiw217>
 30. Squiquera L. Virus de papiloma humano: Revisión e indicaciones terapéuticas. *Rev argent dermatol*. 2006;87(1):28–41.
 31. Amaya GA, Arévalo WL. Características sociodemográficas y determinantes de adhesión terapéutica antirretroviral en pacientes con vih/sida en dos instituciones de bogotá.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Medicas
Escuela de Estudios de Postgrado
Maestría de Infectología de Adultos
Medicina Interna, Hospital Roosevelt

SOBREVIDA EN PACIENTES EN FALLO VIROLOGICO EN SEGUNDA Y TERCERA LINEA EN LA CLINICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT

No Boleta:

Fecha:

Boleta de Recolección de Datos:

1. Nombre (Iniciales) _____

2. Registro Medico: _____

3. Edad _____

18-25	
26-35	
36-45	
46-55	
56-65	
>65	

4. Sexo 1. Masculino 2. Femenin

5. Escolaridad _____

6. Nivel Socioeconómico _____

7. Localidad de Origen Urbano Rural

8. Lugar de Residencia _____

9. Esquemas Previos de ARV

Fecha de Inicio	Fecha de Finalización	Esquema

8. Adherencia al tratamiento ARV

Mala Buena

9. Controles CD4-CV

Basal		6to mes		12 mes	
CD4	CV	CD4	CV	CD4	CV

10. Comorbilidades

Diabetes Mellitus	
Insuficiencia Renal Crónica	
Uso Previo de Esteroides	
Enfermedad Hemato Oncológica	
Cirrosis Hepática	
Enfermedades Autoinmunes	
Sin presencia de Comorbilidades	

11. Antecedente de Infección Oportunista Si No

Toxoplasmosis Cerebral	
Histoplasmosis	
Tuberculosis	
Pneumocistis jiroveci	
Criptococcus	

14. Ingreso hospitalario previo

Si No

18. Respuesta Clínica: Vivo Muerte

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: SOBREVIVENCIA EN PACIENTES VIH EN FALLO VIROLOGICO EN SEGUNDA Y TERCERA LINEA para uso de consulta académica, sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.