

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN (UNAN-LEÓN)
FUNDADA EN 1812
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**TESIS DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**RESULTADOS CLÍNICOS Y VIROLÓGICOS DE LA TRANSICIÓN A
DOLUTEGRAVIR EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA, EN EL MUNICIPIO DE LEÓN NICARAGUA
2021-2023.**

AUTOR:

**DR. JEXON NORIEL GUIDO TREMINIO.
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

TUTOR:

**DR. NORLANDO JOSÉ CHÁVEZ DURÓN
DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS UNAN-LEÓN
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**ASESORA METODOLÓGICA:
DRA. INDIANA LÓPEZ**

PH. D EN SALUD PÚBLICA Y METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.

LEÓN, MARZO 2024

2024: 45/19 LA PATRIA, LA REVOLUCIÓN

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	4
3. Antecedentes	6
4. Justificación	9
5. Planteamiento del Problema	10
6. Objetivos	11
6.1 General	
6.2 Específicos	
7. Marco Teórico	12
8. Materiales y Métodos	21
8.1 Población de estudio	
8.2 Muestra de estudio	
8.3 Criterios de Inclusión / Exclusión	
8.4 Recolección de datos	
8.5 Análisis de los Datos	
8.6 Aspectos Éticos del estudio	
9 Resultados.....	22-34
10 Discusión.....	35-38
11 Conclusiones.....	39
12 Recomendaciones.....	40
13 Referencias.....	41-46
14 Anexos.....	48-49

Agradecimiento

- ❖ A Dios, quien me ha fortalecido y me ha dirigido en la realización de este trabajo y que me ha dado perseverancia en todo momento.
- ❖ A mi esposa y a mi hija por su apoyo y amor incondicional en cada etapa de mi vida.
- ❖ A mis padres por haberme educado como la persona que soy en la actualidad, muchos de mis logros se los debo a ellos y su motivación constante me ayudó a alcanzar mis anhelos.
- ❖ Al Doctor Norlando Chávez por su arduo compromiso y entrega en el área de infectología, sin él no hubiese sido posible la culminación de este estudio.
- ❖ A mi tutor y asesor metodológico por servirme de guía y dedicar parte de su tiempo en la revisión de este trabajo de investigación.
- ❖ A los participantes del estudio por brindarnos su consentimiento y aprobación para hacer posible la investigación de campo.

Dedicatoria.

- ❖ Primeramente, a Dios, nuestro creador por darme la vida y la oportunidad.

- ❖ A mi esposa y a mi hija por su amor y apoyo incondicional cada día.

- ❖ A mis padres por su amor, su esfuerzo y su apoyo incondicional en todo momento de mi vida.

- ❖ A mi maestro y mentor Dr. Norlando Chávez, por compartir su conocimiento a lo largo de esta etapa de formación académica.

Resumen

Introducción: El VIH, en Nicaragua, ha constituido un problema de salud pública. Las terapias antirretrovirales (ARV) son importantes para reducir carga viral, mejorar supervivencia y reducir transmisión.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), alienta a los países a la transición a esquemas ARV basados en inhibidores de integrasa. En Nicaragua la transición a gran escala a esquemas ARV a base de Dolutegravir (DTG) se empezó a finales del año 2021.

Objetivo: Analizar los resultados clínicos y virológicos de la transición a esquemas en base a inhibidores de integrasa tipo Dolutegravir.

Metodología: Estudio de cohorte, descriptivo. Se realizará en la Clínica de atención a pacientes con VIH del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello de la Ciudad de León, Nicaragua. La cohorte incluirá a todos los pacientes con tratamiento ARV que experimenten transición a DTG, así como a pacientes naive.

Resultados: Los 372 pacientes de la clínica de VIH en su mayoría eran del sexo masculino (71%), estaban entre las edades de 30 a 44 años (49%), con un nivel educativo de bachillerato (53%), procedentes del área urbana (91%), mostraban un factor de riesgo sexual bisexual (50%) y tenían antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas en un 53%. Estos pacientes en su mayoría tenían antecedentes patológicos de enfermedades crónicas (87%), se encontraban en estadio 1 (78%), tenían un régimen previo de otros esquemas o eran pacientes activos (80%) y habían tenido 2 esquemas de ARV previo a la transición al DTG (59%). Además, el 14% (53) habían presentado ETS, cuya enfermedad más frecuente fue la sífilis en un 81% del total de pacientes con estas enfermedades. El 51.9% (193) de los pacientes tenían bajo peso al ingreso a la clínica de VIH, sin embargo, el 97% (361) de los pacientes tuvieron ganancia a los tres meses de haber iniciado el DTG.

A los tres meses de haber aplicado el DTG, la frecuencia de las enfermedades oportunistas disminuyó un 11.6 puntos porcentuales, más del 90% de los participantes logro tener una carga viral indetectable posterior al uso de Dolutegravir y lograr mantener unos CD4 mayor a 200 células.

Conclusión: Al comparar los cambios virológicos e inmunológicos pre y tres meses posteriores al uso del DTG, en general, la supresión virológica y la reconstitución inmunológica mostraron un aumento en sus frecuencias, logrado que más del 90% de los participantes lograran cargas virales indetectables tres meses posteriores a la transición a Dolutegravir y más del 85% lograran aumentar o mantener sus CD4 arriba de 200 células, cuyos cambios fueron estadísticamente significativos en ambos indicadores.

Introducción

El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) es un retrovirus que puede conducir al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una etapa avanzada de la infección por VIH en la que el sistema inmunológico está gravemente dañado. La llegada de una terapia antirretroviral (TAR) con múltiples fármacos ha transformado el VIH en una enfermedad crónica con una esperanza de vida comparable a la de la población general. ¹

Las terapias antirretrovirales (ART) son importantes para reducir los niveles de carga viral, mejorar la supervivencia y también reducir la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Desde el advenimiento de las terapias antirretrovirales combinadas, la supervivencia y la calidad de vida de las personas que viven con el VIH han mejorado constantemente. ²

En los primeros años de la epidemia del VIH, el uso secuencial de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) como monoterapia o terapias duales condujo rápidamente al fracaso del tratamiento debido a la aparición de mutaciones asociadas a la resistencia. Posteriormente, el uso de la terapia antirretroviral combinada (cART), en la que se combinaron dos INTI con un tercer agente de una clase terapéutica diferente, se convirtió en el estándar de atención. Las pautas de tratamiento actuales continúan la convención del cART preferido basado en la combinación de una estructura dual de NRTI con un tercer agente ancla como tratamiento inicial. ^{3, 4}

Generalmente, el cART da como resultado una supresión virológica duradera y aumento de CD4+, con menor morbilidad, menores tasas de hospitalización y menor mortalidad, además de prevenir la transmisión del VIH. Sin embargo, todos los TAR se asocian con efectos adversos, que son las razones más comunes para cambiar o suspender la terapia y para la no adherencia al tratamiento. ⁵

Desde 2016, muchos países de ingresos bajos y medianos (PIBM) incluyendo Nicaragua, han acelerado la transición a regímenes de tratamiento del VIH de primera línea basados en Dolutegravir y se han alejado de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (INNRTI) como efavirenz y evirapina.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en las directrices publicadas en 2016 y 2018, alentó a los países con niveles de resistencia previa al tratamiento a los INNTI superiores al 10% a considerar el cambio a un fármaco antirretroviral alternativo (ARV).^{6,7}

Los inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) son la última clase de medicamentos aprobados para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). INSTI detiene la actividad antirretroviral al bloquear la integración del ADN proviral del VIH en el material genético de las células huésped. Actualmente hay cinco medicamentos en esta clase; raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG), dolutegravir (DTG), cabotegravir (CAB), bictegravir (BIC).⁸

Dolutegravir (DTG) es un inhibidor de la integrasa autorizado para su uso en el Reino Unido desde julio de 2014. Ahora es un tercer agente preferido en las pautas de tratamiento del Reino Unido para pacientes VIH-1 positivos. Es una tableta que se toma una vez al día sin la necesidad de un refuerzo farmacocinético y tiene pocas interacciones farmacológicas. Ha demostrado una buena eficacia virológica tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes con experiencia en antirretrovirales. Se usa con mayor frecuencia junto con tenofovir (TDF) y emtricitabina (FTC) (Truvada-) o como un régimen de tableta única, que contiene abacavir (ABC) y lamivudina (3TC) (Triumeq-).⁹

El dolutegravir (DTG) tiene características farmacocinéticas / farmacodinámicas interesantes, como una vida media intracelular prolongada, ausencia de interacciones negativas con otros fármacos antirretrovirales y una potente actividad contra las cepas del VIH-1 resistentes a otros INSTI. Ha demostrado una buena eficacia virológica tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes con experiencia en antirretrovirales¹⁰

En base a lo anteriormente citado, con el presente estudio se realizará una comparación de la seguridad, tolerabilidad, eficacia y viremia acumulada al cambiar de terapia antirretroviral basada en efavirenz vrs regímenes de primera línea basados en dolutegravir en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana en el municipio de León Nicaragua.

Antecedentes

Nabitaka VM, Nawaggi P, et al, en 2020 investigaron la aceptabilidad y supresión viral de pacientes en regímenes de primera línea basados en Dolutegravir en sitios piloto en Uganda, se inscribieron 365 pacientes en el estudio, de los cuales el 50% tenían experiencia en el tratamiento y el 50% no habían recibido tratamiento previo. Resultados virológicos. Había 285 registros que incluían resultados de carga viral a los 6 meses. Casi todos los pacientes presentaron supresión viral a los 6 meses (94%) definido como 1000 copias / ml. 6 pacientes con experiencia en tratamiento (4%) tenían una carga viral superior a 1000 copias / ml en comparación con 11 (7%) de los pacientes sin tratamiento previo con resultados de carga viral. ¹¹

Eden Abetu Mehari, Esileman Abdela Muche, et al; en 2020, realizaron un estudio de seguimiento retrospectivo en 349 personas en el hospital de referencia de Debre Markos, Etiopia. Fueron seleccionados mediante una técnica de muestreo aleatorio sistemático entre todos los pacientes adultos con VIH que habían recibido tratamiento y que estaban en un régimen basado en dolutegravir, La proporción de supresión virológica fue del 92%. Se asociaron una buena adherencia (participantes que informaron una ingesta de $\geq 95\%$ de la medicación prescrita) (AOR = 6,2, IC del 95%: 1,93, 20,11) y la duración general del TAR (AOR = 1,02, IC del 95%: 1,01, 1,04) con supresión virológica.

Ana R Pascom, Rosana EGG Pinho, et al; en 2019 realizaron un estudio de cohorte retrospectivo que analiza la viremia acumulada con los regímenes de TAR más utilizados en Brasil, (tenofovir, lamivudina y dolutegravir (régimen 1); tenofovir, lamivudina y efavirenz (régimen 2); tenofovir, lamivudina y atazanavir potenciado con ritonavir (régimen 3). Se incluyeron 112.243 pacientes > 12 años que recibieron su primera prescripción de TAR entre enero de 2014 y agosto de 2017. El análisis univariante indicó que la viremia acumulada fue significativamente menor en los pacientes que recibieron el régimen 1 en comparación con los que recibieron los regímenes 2 o 3 ($p < 0,0001$ para ambas comparaciones por pares). ¹²

Brown D et al; en 2019 con el objeto de esclarecer si Dolutegravir tendría unas tasas de eficacia comparables a lopinavir/ritonavir principal fármaco de segunda línea en países de ingresos medios a bajos se diseñó el estudio DAWNING, un total de 624 participantes de diversos países de ingresos medios o bajos de Sudamérica, África, Europa del Este y Asia fueron incluidas en el estudio, tras 48 semanas de tratamiento de segunda línea, el 84% de los participantes con dolutegravir y el 72% de aquellos con lopinavir/ritonavir tenían carga viral indetectable. La presencia de la mutación M184V/I no alteró los porcentajes de indetectabilidad en ninguno de los dos grupos incluso cuando la combinación incluía lamivudina o emtricitabina. Las tasas de eficacia tampoco se vieron afectadas por mutaciones de resistencia a TDF o a zidovudina. ¹³

Nagalingeswaran Kumarasamy, Sandeep Prabhu, et al; en el 2018 realizan un estudio de regímenes genéricos que contienen Dolutegravir (DTG) en un entorno de bajos recursos al sur de la India, evaluando la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia en una cohorte prospectiva de 564 pacientes con al menos 6 meses de seguimiento clínico, La frecuencia general de infecciones oportunistas (IO) disminuyó del 7,4% antes de comenzar con DTG al 3,3% 6 meses después; Entre los pacientes sin tratamiento previo, todos los individuos con PVL de seguimiento de 6 meses fueron suprimidos viralmente, observándose una reducción de 100 veces en los niveles de PVL. La proporción general de individuos en todos los grupos que fueron reprimidos viralmente en el momento del inicio de DTG fue del 48,9%; a los 6 meses era del 82,9%. ¹⁴

SEJ Todd, P Rafferty, et al; en 2017 realizaron un estudio sobre la experiencia clínica temprana de Dolutegravir en una cohorte de VIH en un hospital universitario de Belfast, de los 823 pacientes en TAR en el centro especializado, a 157 (19%) se les prescribió DTG. En general, 56 (35%) informaron efectos secundarios como SNC (25%), GI (20%), erupción cutánea (3%), sudoración (2%) y musculoesquelético (1%). 40 (25%) informaron dificultades con el estado de ánimo bajo, ansiedad o trastornos del sueño. 13 (8%) pacientes interrumpieron la DTG debido a efectos secundarios intolerables. ¹⁵

Franco Maggiolo, Roberto Gulminetti, et al; en 2017 Italia realizaron cohorte prospectiva, se incluyeron pacientes previamente cambiados a 3TC + DTG que tenían 18 años o más, sin mutaciones de resistencia previas a los fármacos utilizados, se incluyeron noventa y cuatro individuos. En su mayoría eran hombres (77,7%) con una edad media de 53 años, la duración media de la supresión viral fue de 77,5 meses (IQR 61). Todos los sujetos fueron seguidos prospectivamente hasta la semana 24 y todos permanecieron en terapia dual durante todo el período. No se detectó falla virológica. ¹⁶

El estudio SAILING, un ensayo aleatorizado, doble ciego, inscribió a pacientes VIH-1 positivos con una carga viral de > 400 copias / ml con resistencia a dos o más clases de medicamentos. Los pacientes fueron asignados a 50 mg de DTG una vez al día o RAL 400 mg dos veces al día con una base de al menos un fármaco completamente activo. DTG fue superior a RAL con el 71% de los pacientes que lograron la supresión viral (<50 copias / ml) en comparación con el 64% de los pacientes que recibieron RAL. No hubo diferencias significativas en los eventos adversos. ¹⁷

Justificación

Las terapias antirretrovirales (ART) son importantes para reducir los niveles de carga viral, mejorar la supervivencia y también reducir la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Desde el advenimiento de las terapias antirretrovirales combinadas, la supervivencia y la calidad de vida de las personas que viven con el VIH han mejorado constantemente. En el 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó un régimen de TAR para el VIH-1, que comprendía una combinación de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) combinados con un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI).⁷

El régimen basado en efavirénz fué desafiado por el estudio histórico ING11446 (ensayo SINGLE), que mostró que el régimen basado en Dolutegravir tenía una supresión viral y una recuperación inmunológica más sostenida que el régimen basado en efavirénz. Este estudio sugirió que el Dolutegravir (DTG) tiene una potente actividad antiviral, una alta barrera a la resistencia y un mejor perfil de seguridad.¹⁸

En países con una alta prevalencia de resistencia transmitida a no nucleósidos (NNRTI), DTG podría ser una opción de primera línea preferida al EFV, Sin embargo, esta predicción o hipótesis, no ha sido validada ni estudiada en nuestro medio. Por lo tanto, para apoyar el uso de regímenes basados en DTG en las clínicas de VIH de Nicaragua, se necesitan estudios realizados en nuestro país, para poder evaluar la supresión virológica con el uso de estos nuevos fármacos antirretrovirales.

El monitoreo de la carga viral es el enfoque preferido para monitorear el resultado del tratamiento, reduciendo la acumulación de mutaciones de resistencia a los medicamentos y mejorando los resultados clínicos debido a su evaluación temprana y más precisa de fracaso al tratamiento en comparación con el monitoreo inmunológico y clínico. Por lo tanto; este estudio tendrá como objetivo evaluar el porcentaje de supresión virológica y el comportamiento clínico e inmunológico pre y post régimen basado en Dolutegravir, en los pacientes con VIH atendidos en la clínica de VIH del Hospital Oscar Danilo Rosales Arguello (HEODRA).

Con el creciente número de pacientes infectados con VIH en Nicaragua que cumplen TAR y los costos prohibitivos del tratamiento de segunda línea, es imperativo mantener a los pacientes en un régimen de primera línea altamente eficaz y óptima con pocos efectos adversos para reducir la creciente necesidad de tratamiento de segunda línea. Este trabajo fue diseñado para reducir y eliminar, las barreras y mitos existentes a nivel nacional, sobre las nuevas terapias basadas en Dolutegravir, comprendiendo las perspectivas sobre el uso del fármaco en los pacientes, así como la respuesta clínica, virológica e inmunológica en el subconjunto de pacientes estudiados.

Planteamiento del problema

Dolutegravir (DTG) es un inhibidor de la integrasa que ha demostrado una buena eficacia virológica tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes con experiencia en antirretrovirales logrando una supresión virológica excelente y con un menor número de reacciones adversas a diferencia de los demás antirretrovirales.

En Nicaragua, pocos estudios se han realizado comparando la eficacia, tolerabilidad y seguridad de los regimenes basados en Dolutegravir para el tratamiento de pacientes con VIH, estudios realizados en poblaciones de países desarrollados, muestran una buena respuesta clínica, virológica e inmunológica de los paciente con el uso inicial o cambio de terapias basadas en Dolutegravir, ante falta de información en nuestro país que compare dichos regimenes antirretrovirales nos hemos planteado la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la respuesta clínica, virológica e inmunológica que presentaron los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana en el municipio de León Nicaragua 3 meses posterior a la transición de terapias basadas en Dolutegravir?

Objetivos

General

Describir la respuesta clínica, virológica e inmunológica de la transición de terapia basada en Dolutegravir en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana en el municipio de León Nicaragua

Específicos

1. Describir características sociodemográficas y epidemiológicas de la población a estudio.
2. Determinar Características clínicas pre y post régimen basado en Dolutegravir.
3. Investigar el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable pre y post régimen basado en Dolutegravir
4. Describir la respuesta inmunológica pre y post régimen basado en Dolutegravir

Marco Teórico

El primer miembro de los Retrovirus fue inicialmente descrito en 1911 por Rous como un agente filtrable, más pequeño que una bacteria, capaz de transmitir la producción de tumores en pollos: el virus del Sarcoma de Rous. Posteriormente en 1970 Howard Temin y David Baltimore, realizaron independientemente el descubrimiento central del mecanismo de retrotranscripción. La caracterización de esta nueva enzima, la retrotranscriptasa (RT) que permitía sintetizar ADN a partir de ARN, cuestionaba el dogma prevalente hasta el momento en la biología molecular que establecía que la expresión del gen siempre se realizaba en el sentido ADN→ARN→Proteína. La RT explicaba por qué esta creciente familia de virus ARN podía convertir su genoma en ADN e integrarlo como un gen más en el cromosoma de la célula infectada. Ahora sabemos que este mecanismo ha sido compartido a lo largo de la evolución por diferentes retrovirus.¹⁹

En los años posteriores se describieron numerosos agentes retrovirales relacionados en su mayoría con tumores en aves y ratones. En 1980 Robert Gallo y su grupo, en plena expansión de las teorías del origen vírico de los tumores, descubren el primer retrovirus humano, el HTLV-I, un agente relacionado inicialmente con leucemia de células T. Este mismo grupo describiría al año siguiente otro agente, el HTLV-II, relacionado esta vez con una rara leucemia de células peludas. Este acontecimiento es doblemente relevante en la historia del VIH y el sida, porque si bien la investigación sobre los retrovirus humanos estaba ya plenamente establecida, precisamente el hecho de que se trataran en su mayoría de virus oncogénicos fue motivo de confusión inicial en la interpretación de la patogenia de la infección por VIH, un retrovirus cuya característica principal es la destrucción del linfocito T CD4+, y no la transformación e inmortalización celular.¹⁹

El VIH se descubrió en 1983, a los dos años de la comunicación de los primeros casos de sida, por el grupo de Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier en el Instituto Pasteur de París y posteriormente en 1984 por el propio grupo de Robert Gallo en el Instituto Nacional de Cáncer en Bethesda, EE.UU. Después de una importante polémica sobre la autoría del descubrimiento, y la diferente nomenclatura propuesta por cada uno de los

laboratorios, en 1986 se acordó la denominación de virus de la inmunodeficiencia humana.²⁰

El virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-I), de la familia de los retrovirus, prototipo de la subfamilia de los lentivirus, ha sido claramente identificado como la causa primaria del SIDA. Estos agentes producen infecciones notables, ya que causan compromiso del sistema nervioso, poseen largos periodos de latencia, una ineficaz respuesta inmune, unido a una gran complejidad de su genoma. Los lentivirus producen en las ovejas enfermedad del sistema nervioso central, en caballos anemia hemolítica autoinmune y en gatos, primates y humanos, inmunodeficiencia.^{20, 21}

El VIH-1 se transmite por contacto sexual, exposición a sangre o productos sanguíneos infectados y perinatalmente de la madre al hijo. Aunque ha existido una gran atención a la transmisión homosexual, se ha observado en los últimos años un aumento en la transmisión heterosexual, llegándose al punto de que en la actualidad cerca del 60% de los casos nuevos se transmiten por relación heterosexual.²⁰

El VIH-1 es el virus más estudiado de la historia de la humanidad. Entre 1982 y 1984 la enfermedad estaba ya definida epidemiológica, clínica y patológicamente, El origen etiológico se halló en 1984, el gen del VIH fue clonado y secuenciado, y el primer inhibidor del virus, la zidovudina (AZT), se desarrolló por esta época. Pero hay que decir, que sin las actuales herramientas de la biología molecular nunca habríamos corrido a tal velocidad. A pesar de todo el conocimiento alcanzado, nos encontramos en la infancia del conocimiento como 10 afirma el doctor Robert C. Gallo.¹⁹

El SIDA se ha convertido en pocos años en una verdadera emergencia sanitaria; el desarrollo de una terapia eficaz y el logro de una vacuna efectiva se han convertido en la mayor prioridad médica en las postrimerías del siglo XX

20

Por medio del estudio evolutivo de secuencias se piensa que el VIH pasó del chimpancé a la especie humana alrededor de 1900. El mecanismo de exposición más probable ha sido la caza y el consumo de carne de chimpancé, práctica muy popular en la zona donde se han descrito infecciones en humanos

de agentes que son característicos de simios como SFV (Espumavirus de simio) y nuevas variedades de HTLV; estos virus no tienen potencial patogénico aparente, pero son marcadores de la transmisión de agentes entre simios y humanos.^{19, 21}

La infección en humanos por el VIH-1 probablemente se mantuvo inicialmente limitada a pequeños grupos de población hasta que alcanzó, seguramente a través del Río Congo, un núcleo urbano en rápida expansión como era la ciudad de Kinshasa alrededor de 1930-40. En esta ciudad existe la mayor variedad de cepas y los indicios de la divergencia del virus en una nueva especie, los humanos, en lo que hoy conocemos como subtipos. A partir de este punto el VIH se diseminó por el continente por contacto sexual, y muy probablemente por prácticas sanitarias con material contaminado, hasta que se introdujo en el mundo desarrollado durante los años setenta, causando los primeros casos de sida detectados inicialmente en EE. UU a principios de los ochenta.²¹

El VIH-1 grupo M es el responsable principal de la pandemia de sida. Dentro de este grupo, las cepas del subtipo B predominan en Europa y América y son poco frecuentes en África. Este hecho es todavía motivo de discusión, aunque la explicación más probable es que el VIH-1 subtipo B entrase en EE. UU, y posteriormente en los países desarrollados, vía Haití. De nuevo el estudio evolutivo de las secuencias nos da la clave: los aislamientos de VIH-1 en Haití durante los años ochenta son las secuencias ancestrales del subtipo B y han dado lugar a los primeros aislamientos en EE. UU, y posteriormente en Europa y Australia. En el Congo post-colonial francófono está confirmada la presencia de nativos de Haití en tareas de cooperación sanitaria y educación.

La hipótesis más probable es que durante los años sesenta unos pocos individuos, incluso un solo individuo, de Haití llevase una variedad muy particular de VIH-1, el subtipo B, desde Congo hasta Haití donde se expandió e introdujo en EE.UU. a finales de los años sesenta, dando lugar a una rapidísima diseminación. Actualmente, y en relación principalmente con la inmigración, al menos el 25% de las nuevas infecciones en Europa se producen por variantes no-B procedentes de África y Asia, siendo los subtipos

A, C y los recombinantes CRF01_AE y CRF02_AG las variantes más frecuentes.²¹

Los virus N y O, han pasado también a la especie humana pero no han tenido diseminación epidémica y han dado solo lugar a unos pocos casos de infección en humanos detectados principalmente en África occidental. Recientemente se ha descrito un cuarto grupo de VIH-1, denominado "P". Este virus está más cercano filogenéticamente al SIVgor que infecta al gorila occidental (*Gorilla gorilla*) habitante de las mismas áreas donde se han identificado chimpancés infectados con los ancestros del grupo M y N. Las vías de la transmisión entre chimpancés y gorilas del ancestro del grupo P, y posiblemente del O, no están totalmente aclaradas.²²

El VIH-1 tiene forma de esfera con un diámetro de 100-120 nm. Al igual que en todos los virus envueltos, la envoltura consiste en una bicapa lipídica tomada de la membrana de la célula humana durante el proceso de gemación de nuevas partículas. En esta envoltura se encuentran presentes algunas proteínas de la célula huésped y muy significativamente Env, la glicoproteína de envoltura del VIH. Env se encuentra anclada en la membrana y consiste en un hetero-trímero formado por tres moléculas llamadas glicoproteína 120 (gp120), en la zona más externa, y un tronco de una estructura transmembrana que consta a su vez de tres moléculas llamadas glicoproteína 41 (gp41).²³

La estructura y funcionalidad de Env son claves para entender aspectos importantes de la biología del VIH-1, tales como la interacción con receptores celulares (tropismo) y la evasión inmune. Cada partícula de VIH-1 tiene una cantidad de estas estructuras de Env (*spikes*) relativamente pequeña: 14 ± 7 , a lo que se añade su fragilidad al ser la unión entre gp120 y gp41 no-covalente. Este factor probablemente es responsable de la fragilidad y corta infectividad de las partículas de VIH-1 ya que la mayoría de los *spikes* no son funcionales. No obstante, el diseño de la envuelta encierra algunas ventajas biológicas muy especiales de tal forma que precisamente Env es en gran parte responsable de que todavía no exista una vacuna protectora frente a la infección por VIH-1.²³

Los factores relacionados con la dificultad de neutralizar la infección por VIH-1 están directamente relacionados con Env: 1) gran variabilidad de la envoltura con 5 regiones hipervariables en la zona más externa de gp120, (2) alto nivel de glicosilación de Env con más del 50% de su masa en azúcares (N-glicosilación), que impide la unión de anticuerpos (escudo de glicanos), y 3) enmascaramiento conformacional, término que describe el que una de las zonas más vulnerables de Env, el sitio de unión con los co-receptores (CCR5 ó CXCR4), no existe hasta que se organiza espacialmente después del cambio en la conformación de gp120 inducido por la interacción con CD4, y es por tanto muy poco susceptible a la neutralización mediada por anticuerpos.^{23,24}

Estructura del VIH

El VIH es un virus ARN que pertenece a la familia retroviridae, concretamente a la subfamilia lentivirus. Como todo retrovirus se caracteriza por poseer la enzima transcriptasa inversa, capaz de sintetizar ADN a partir del ARN viral. Posee una estructura esférica, de aproximadamente 110 nm de diámetro, dentro de la cual se pueden diferenciar tres capas: Capa externa o envoltura: formada por una membrana lipídica, donde se insertan las glucoproteínas gp120 (glucoproteína de superficie) y gp41 (glucoproteína transmembranal) y proteínas derivadas de la célula huésped entre las que se encuentran receptores celulares y antígenos de histocompatibilidad de clase I y II.^{23, 24}

Debajo de la membrana lipídica, se encuentra la proteína matriz p17 que se une a la gp41. Cápside icosaédrica formada por la proteína p24. Capa interna o nucleoide: contiene el ARN viral, la nucleoproteína p7 y algunas enzimas (proteasa, integrasa, transcriptasa interna). El genoma del VIH está formado por dos moléculas de ARN monocatenario, idénticas, de polaridad positiva. Además de los tres genes estructurales característicos de los retrovirus (env, gag y pol) presenta una serie de genes reguladores que determinan la síntesis de las proteínas reguladoras, imprescindibles en la replicación viral.²⁴

El ciclo biológico del VIH tiene una fase temprana, que culmina con la integración del ADN proviral en el genoma de la célula, y una fase tardía, que implica la transcripción del genoma viral y la generación de una progenie infecciosa.

El ciclo replicativo del VIH se divide en las siguientes etapas:

Entrada del virus en la célula El VIH se une a la molécula CD4 a través de la gp120, produciendo un cambio conformacional que permite la interacción con un correceptor (perteneciente a la familia de receptores de quimiocinas). Esta interacción provoca un cambio en la gp41 que induce la fusión de la envuelta viral con la membrana celular. El proceso de unión del virus a la membrana celular y entrada al citoplasma se conoce como “internalización”.²⁴

Transcripción inversa e integración Tras la penetración del virus, se produce la liberación del genoma viral y se inicia la transcripción. La transcriptasa inversa cataliza la formación de la primera cadena de ADN, a partir del ARN viral. En la síntesis de la segunda cadena interviene la ribonucleasa H, generando un ADN de doble cadena. Una vez sintetizado el ADN proviral,

se acopla a distintos factores celulares y virales formando el “complejo de preintegración”. Este complejo se desplaza al núcleo para integrarse en el genoma de la célula, con la ayuda de la integrasa. El genoma del VIH está formado por aproximadamente 10.000 nucleótidos, por lo que la transcriptasa inversa debe completar 20.000 reacciones de incorporación de nucleótido para generar ADN a partir de una molécula de ARN. La inhibición de cualquiera de estos 20.000 pasos conduce a una infección abortiva. Por ello, la transcripción inversa es una de las dianas terapéuticas más importante.^{23,24}

Periodo de latencia tras la integración, el VIH puede permanecer latente, replicarse de forma controlada o sufrir una replicación masiva que resulta en un efecto citopático para la célula infectada. En la mayoría de los linfocitos el virus está en forma latente. El paso de la fase de latencia a la de reactivación depende de factores celulares, como la proteína NF-kB (factor presente de forma natural en el organismo), que sólo es inducido en procesos de activación inmunológica. Tras dicha activación, el fenómeno de reactivación del estado de latencia es rápido y agresivo.²⁴

Síntesis y proceso del ARN En la siguiente etapa el provirus mimetiza un gen. Al tratarse de un retrovirus complejo, en su regulación se implican tanto proteínas celulares, como proteínas reguladoras codificadas por el virus. Existe una expresión genética temprana (transcripción de los genes reguladores tat,

rev y nef) y una tardía (transcripción de los genes estructurales y enzimáticos codificados por gag, pol y env; así como los accesorios vif, vpr y vpu). Dos proteínas virales son esenciales en la síntesis y el procesamiento del ARN viral: Tat, activador potente de la transcripción, que permite la síntesis de la totalidad del ARN viral y Rev, regulador de la expresión del virión, que codifica una proteína que facilita el transporte de los ARNm del núcleo al retículo endoplasmático, donde son traducidos en proteínas por los ribosomas celulares.²⁴

Traducción y maduración Una vez sintetizadas las proteínas virales, deben ser procesadas de forma postraducciona antes de ensamblarse en partículas virales maduras. En este proceso participan las proteínas virales Vif; Vpu; una proteasa celular en el procesamiento de la gp160 en gp41 y gp120; y la proteasa viral, que procesa la poliproteína precursora gag-pol (que produce proteínas del virus, como la proteína de la matriz, de la cápside, etc.) El procesamiento por la proteasa viral es esencial en la maduración del VIH, por lo que supone una diana importante en el desarrollo de fármacos. ²⁴

Finalmente, una vez han madurado los viriones y se han ensamblado correctamente las proteínas virales, el nucleoide se desplaza a la membrana celular donde se recubre de la membrana lipídica y de glucoproteínas de superficie adheridas a ella y es liberado por gemación.

En la infección por VIH se distinguen las siguientes etapas:

- a) Primoinfección Tras la entrada en el organismo, el virus se disemina a través de los órganos linfoides y del sistema nervioso. En esta etapa de primoinfección (periodo ventana de 4- 12 semanas), no es posible detectar anticuerpos específicos frente al VIH, pero sí existe una actividad citotóxica, que sugiere que la respuesta celular es más precoz e importante en el control inicial de la replicación viral que la síntesis de anticuerpos. ^{25, 26}
- b) El paciente infectado puede persistir asintomático o presentar un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósido (30-70% de pacientes, a menudo inadvertido). Es una etapa donde inicialmente los niveles de viremia son altos (carga viral elevada), así como el número de

CD4 infectados. A los 10-20 días del contagio irá apareciendo el antígeno p24 circulante (2-6 semanas). Paulatinamente aparecerán diferentes tipos de anticuerpos e inmunidad celular, coincidiendo con la desaparición del antígeno p24 y el descenso de virus circulante y CD4 infectados. Los linfocitos infectados y los viriones libres quedan atrapados en la red de células dendríticas de Langerhans de los ganglios linfáticos.²⁶

Fase crónica asintomática La viremia disminuye respecto a la primoinfección, pero el virus continúa replicándose, sobretodo en tejido linfoide, el gran reservorio de la infección. Sólo en una proporción muy baja de los linfocitos infectados (<1%) el VIH se replica de forma activa, en el resto permanece de forma latente. La carga viral en los órganos linfoides es entre 10 y 10.000 veces superior a la circulante, con tendencia progresiva a igualarse. Los niveles de CD4+ se mantienen relativamente estables, pero van descendiendo paulatinamente. Esta fase es asintomática, con o sin adenopatías, plaquetopenia o mínimos trastornos neurológicos.^{26, 27}

Fase avanzada o sida Con el tiempo se da una incapacidad progresiva del sistema inmunitario para contener la replicación viral, que junto a la emergencia de variantes más agresivas (cepas X4) que aumentarán la destrucción inmunológica, desplazará ese equilibrio entre virus y huésped a una fase de replicación viral acelerada y de profunda inmunosupresión. El deterioro del sistema inmune, “agotamiento”, se refleja en la disminución de la respuesta humoral y celular: disminuyen los niveles de anticuerpos p24, anticuerpos neutralizantes, actividad citotóxica y el número de linfocitos CD8. Esta etapa se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas y síntomas constitucionales, descenso de los niveles de CD4+ (menor de 200/μl) y aumento de la carga viral, igualándose la carga viral circulante y la de los ganglios linfáticos.^{26, 27}

La mediana de progresión a sida es de 10 años, alrededor del 20% progresan a sida en menos de 5 años y un 10% no habrá progresado a los 20 años (progresores lentos). Los factores asociados a la no progresión pueden ser de carácter inmunológico (respuesta CTL anti-VIH más potente y niveles altos de anticuerpos neutralizantes).

Métodos diagnósticos y carga viral

Los métodos diagnósticos se clasifican en: 1. Métodos directos: demuestran la presencia de virus o de sus constituyentes (proteínas y ácidos nucleicos). Cultivo viral. Detección de ácidos nucleicos: PCR, bDNA, NASBA, etc. Antigenemia (p24). 2. Métodos indirectos: demuestran la respuesta inmunitaria (humoral o celular). Detección de anticuerpos específicos (pruebas serológicas): Pruebas de selección: ELISA, aglutinación. ²⁸

Pruebas de confirmación y suplementarias: WB, RIPA, IFI, LIA, etc. Investigación de la inmunidad celular específica. La determinación de anticuerpos en suero es la metodología más utilizada para el diagnóstico de la infección por VIH. Como prueba de selección se utiliza mayoritariamente el enzimoimmunoanálisis (ELISA), que determina anticuerpos IgG específicos anti-VIH. Se basa en la captura sobre una base antigénica, específica del VIH, de los anticuerpos anti-VIH presentes en la muestra de suero. Presenta una gran sensibilidad (superior del 98% con las técnicas desarrolladas actualmente) pero el número de falsos positivos en grupos de bajo riesgo puede ser significativo. Por ello, una prueba de ELISA positiva ha de ser repetida y posteriormente confirmada mediante alguna de las pruebas de confirmación. Habitualmente por la técnica de Western Blot (WB) o inmunoelectrotransferencia, que tiene similar sensibilidad a ELISA, pero mayor especificidad. ^{28,29}

La carga viral (CV) es el número de copias de ARN viral (cada virión tiene dos copias de ARN, dividiendo entre dos la CV tendremos el número de viriones circulantes en plasma). En la actualidad se utilizan tres métodos de detección de la CV en plasma: retrotranscripción y amplificación o RT-PCR (Amplicor HIV-1 Monitor, Roche); método de ADN ramificado o bDNA (Quantiplex HIV RNA Assay, Chiron) y replicación secuencial de ácidos nucleicos o NASBA (Nuclisens, Organon Teknika). Las técnicas ultrasensibles actuales consiguen detectar entre 20 y 50 copias/ml. Este test posee gran sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo (validez interna) y reproducibilidad (validez externa), por lo que resulta un buen marcador. ^{28, 29}

La terapia antirretroviral (TAR) para el tratamiento de la infección por VIH ha mejorado constantemente desde la llegada de potente terapia de combinación

en 1996. El TAR ha reducido drásticamente la morbilidad y la mortalidad asociadas al VIH y ha transformado la infección por el VIH en una enfermedad crónica manejable, con una esperanza de vida cercana a la de las personas sin VIH.^{31,32}

El TAR también es muy eficaz para prevenir la transmisión sexual del VIH en pacientes que han suprimido adecuadamente las cargas virales.³³⁻³⁵ Desafortunadamente, en 2016, solo el 51% de las personas con el VIH en los Estados Unidos había suprimido al máximo las cargas virales; la falta de supresión se debe principalmente a infección por VIH no diagnosticada y falta de vinculación o retención de pacientes con VIH en la atención.

El Panel del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) sobre pautas antirretrovirales para adultos y Adolescentes (el Panel) es un grupo de trabajo del Consejo Asesor de Investigación de la Oficina del SIDA (OARAC).

El objetivo principal del Panel es proporcionar a los profesionales de la atención del VIH recomendaciones basadas en conocimiento actual de los medicamentos antirretrovirales (ARV) que se utilizan para tratar a adultos y adolescentes con VIH en los Estados Unidos. El Panel revisa la nueva evidencia y actualiza las recomendaciones cuando es necesario.

Las pautas incluyen recomendaciones sobre evaluaciones de laboratorio de referencia, objetivos de tratamiento, beneficios del TAR y Consideraciones al iniciar la terapia, elección del régimen inicial para personas con VIH que no han recibido TAR, ARV medicamentos o combinaciones para evitar, manejo del fracaso del tratamiento, optimización de los regímenes de TAR, manejo de efectos adversos e interacciones farmacológicas, y consideraciones especiales relacionadas con el TAR en poblaciones específicas. Esta El Panel trabaja en estrecha colaboración con el Panel del HHS sobre Terapia Antirretroviral y Manejo Médico de Niños.^{34, 35}

El ARN del VIH (carga viral) y el recuento de linfocitos T CD4 (CD4) son los dos marcadores sustitutos de Respuestas al tratamiento antirretroviral (ART) y progresión de la enfermedad del VIH que se han utilizado durante décadas para Manejar y monitorear la infección por VIH.³⁵

La carga viral es un marcador de respuesta al TAR. El nivel de carga viral anterior al TAR de un paciente y la magnitud de la disminución de la carga viral después del inicio del TAR proporciona información de pronóstico sobre la probabilidad de enfermedad.

El objetivo clave del TAR es lograr y mantener una supresión viral duradera. Por lo tanto, la mayoría El uso importante de la carga viral es monitorear la efectividad de la terapia después del inicio del TAR.

La medición del recuento de CD4 es particularmente útil antes de iniciar el TAR. El recuento de células CD4 proporciona información sobre la función inmunológica general de una persona con VIH. La medición es fundamental para establecer umbrales para el inicio y la interrupción de la profilaxis de infecciones oportunistas (IO) y para evaluar la urgencia de iniciar el TAR.³⁴

El tratamiento de los pacientes con VIH ha cambiado sustancialmente con la disponibilidad de nuevos, más potentes, y agentes antirretrovirales (ARV) menos tóxicos. En los Estados Unidos, ahora se recomienda el TAR para todos los pacientes. Con el VIH independientemente de su carga viral o recuento de CD4 (consulte Inicio de la terapia antirretroviral).³⁵

En el En el pasado, la práctica clínica, que estaba respaldada por las pautas de tratamiento, era generalmente monitorear tanto los CD4 recuento de células y carga viral al mismo tiempo. Sin embargo, debido a que la mayoría de los pacientes con VIH que reciben atención ahora reciben TAR, la justificación para la monitorización frecuente de CD4 es más débil.³⁴

Las terapias antirretrovirales (ART) son importantes para reducir los niveles de carga viral, mejorar la supervivencia y también reducir la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Desde el advenimiento de las terapias antirretrovirales combinadas, la supervivencia y la calidad de vida de las personas que viven con el VIH han mejorado constantemente. Hasta mediados de 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó un régimen de TAR para el VIH-1.³⁶

Infección que comprendía una combinación de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) combinados con un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI), a saber, Efavirenz (EFV) a una dosis de 600 mg al día (conocido como EFV 600). El régimen basado en efavirenz fue luego desafiado por el estudio histórico ING11446 (ensayo SINGLE), que mostró que el régimen basado en dolutegravir tenía una supresión viral y una recuperación inmunológica más sostenidas que el régimen basado en efavirenz. Estudios⁴⁻⁶ sugirió que el dolutegravir (DTG) tiene una potente actividad antiviral, una alta barrera a la resistencia y un mejor perfil de seguridad. ^{37,38}

En entornos con una alta prevalencia de resistencia transmitida a no nucleósidos (NNRTI), DTG podría ser una opción de primera línea preferida al EFV. Sin embargo, esta predicción no ha sido validada en nuestro medio. Por lo tanto, para apoyar el uso de regímenes basados en DTG en programas de tratamiento masivo; Se necesitan estudios del mundo real para evaluar la supresión virológica de estos nuevos fármacos antirretrovirales. ^{39, 40}

Material y métodos

Tipo de estudio

Estudio de cohorte descriptivo. La cohorte de pacientes incluirá a pacientes que ya están en tratamiento (pacientes con experiencia en el tratamiento), así como a pacientes recién iniciados en el tratamiento los cuales fueron seguidos por 3 meses con parámetros clínicos y de laboratorio.

Área de estudio

Clínica de VIH Hospital Oscar Danilo Rosales Arguello-León

Población de estudio

La población de estudio serán todos los pacientes con VIH atendidos en la clínica de VIH atendidos en la Clínica de VIH Hospital Oscar Danilo Rosales Arguello-León con cambio de terapia o inicio de terapia basado en Dolutegravir

Muestra del estudio

La muestra es el total de pacientes atendidos en la clínica de VIH que cumplen con los criterios de inclusión 372 pacientes.

Muestreo

Tipo no probabilístico por conveniencia. Esto se debe a que la selección de los casos fue de manera selectiva según los casos de VIH que atiende la clínica de VIH y su régimen de tratamiento.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión:

Todos los pacientes infectados por VIH que estén en tratamiento con antirretrovirales basados en Dolutegravir, incluyendo pacientes nuevos que deseen participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes que transfirieron la atención ya establecida en DTG desde otros centros de tratamiento
- Información de seguimiento inadecuada (definida como asistencia a <50% de las visitas de seguimiento clínico y serológico).
- Pacientes que tengan información incompleta sobre la carga viral en sus historias clínicas.
- Paciente que se mudaron fuera del municipio de León.

Recolección de datos

Fuentes de información primaria:

Entrevista con Pacientes atendidos en la clínica de VIH que estén en el régimen basados en Dolutegravir.

Fuentes de información secundaria:

- Expediente clínico.
- Resultados de laboratorio, carga viral y CD4

Análisis de los datos:

Plan de Análisis

Estos datos se procesaron en el programa SPSS versión 25.0, lo cual facilitó el análisis de los datos generados por la investigación mediante fórmulas estadísticas y preparación de los resultados que fueron presentados mediante tablas o gráficos. Se utilizó frecuencias absolutas y porcentaje para describir las variables categóricas.

Para realizar comparaciones, se utilizó prueba chi cuadrado o exacta de Fischer para identificar los factores asociados a las ETS y para comparar la ganancia de peso según condición del paciente tres meses después del uso del DTG. Además, dado que eran muestras relacionadas, para comparar la presencia de enfermedades oportunistas pre y posterior a la transición se utilizó la prueba de McNemar y para valorar los cambios de IMC, virológicos e inmunológicos la prueba Q de Cochran, esta última fue utilizada porque se comparó las frecuencias al ingreso versus previo, previo versus posterior. En todas estas pruebas, la significancia o valor de p, se consideró que eran estadísticamente significativas si eran menores de 0.05.

Aspectos éticos

Consideraciones éticas: Los participantes de nuestra investigación tienen derecho a la privacidad. Todo lo que se refiere a identificación, nombres o iniciales de pacientes o número de historia clínica, no deben publicarse. Tampoco fotografías ni datos genealógicos, a menos que dicha información sea esencial para los objetivos científicos y que el paciente o tutor, dé el consentimiento escrito para la publicación.

El consentimiento informado del paciente se realizó por escrito, de acuerdo con las leyes o normativas específicas que lo determinen. A los individuos seleccionados para la investigación se les explicó la temática y el objetivo del estudio. Estos tienen todo el derecho a negarse a participar en el estudio. Además, los participantes fueron informados con previo consentimiento informado por escrito.

Se les garantizará confiabilidad y ética en la realización de la investigación, este estudio será enviado al comité de ética de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua UNAN-León para su debida aprobación. Los derechos de este estudio se llevarán a cabo por el departamento de Medicina interna e infectología del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello.

Variables de estudio

Variable	Definición operacional	Valores
Grupo etario	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta la fecha de estudio.	Menor de 18 años 19-35 años 36-49 años 50-65 años 65 a 80 años Mayor de 81 años
Procedencia	Lugar de residencia del paciente.	Urbano Rural
Estado civil	Condición de una persona en cuanto a las relaciones de familia, nacimiento filiación matrimonio o defunción Condición de una persona	Soltero Casado Acompañado Otros
Escolaridad	Nivel académico alcanzado hasta el momento del estudio	Analfabeta Primaria Secundaria Universitarios
Ocupación	Labor u oficio de los Pacientes	Estudiante Obrero Desempleado Comerciantes Otros
Orientación Sexual	Son las características y preferencia sexual que presenta una persona al ser atraídos por personas del mismo o diferente sexo.	Homosexual Heterosexual Bisexual
Vía de infección	Fuente por la cual el Paciente adquirió la enfermedad	Sexual Transfusiones Uso de jeringas u otro objeto contaminado
Fecha de Diagnostico	Día, mes y años en el que se realizó el diagnostico	Valor Numérico
Fase clínica del diagnostico	Fase de la infección por VIH en la que se le realizó el Diagnostico al paciente	Síndrome retroviral agudo Fase aguda asintomática Fase aguda Avanzada
Tiempo de transición a Dolutegravir	Tiempo transcurrido desde el diagnostico al inicio de Dolutegravir	3 meses 4 a 6 meses 7 a 9 meses 10 a 12 meses
RAM medicamentosa a Dolutegravir	Síntomas que se inició con la terapia de Dolutegravir	Nauseas Vómitos Cefalea Diarrea
Recuento de CD4	Cantidad de linfocitos CD4 en sangre	Menor 200 200 a 500 Mayor 500
Carga Viral	Cantidad de partículas virales por ml de sangre	Menor de 50 copias 60 a 200 copias 200 a 500 copias

Resultados

En total se estudiaron 372 pacientes de la clínica de VIH, estos en su mayoría eran del sexo masculino (71%), estaban entre las edades de 30 a 44 años (49%), con un nivel educativo de bachillerato (53%), procedentes del área urbana (91%), mostraban una orientación bisexual (50%) y tenían antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas en un 53% (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución porcentual de las características generales de los pacientes en estudio (N = 372).

		Número de pacientes	Porcentaje
Sexo	Masculino	263	71
	Femenino	109	29
Grupo de edad	15-19 años	2	1
	20-24 años	18	5
	25-29 años	40	11
	30-34 años	55	15
	35-39 años	65	17
	40-44 años	62	17
	45-49 años	40	11
	50-54 años	37	10
	55-59 años	27	7
	60- a mas.	26	7
Nivel educativo	Ninguna	23	6
	Básica	101	27
	Bachillerato	198	53
	Técnica	14	4
	Universitaria	36	10
Procedencia	Rural	34	9
	Urbano	338	91
Factores de riesgo sexual	HSH	169	45
	Bisexual	184	50
	HSH-TRANS	11	3
	MTS	8	2
Antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas	SI	196	53
	No	176	47

Fuente: clínica de VIH – HEODRA.

En lo referente a sus características epidemiológicas, los pacientes en su mayoría tenían antecedentes patológicos de enfermedades crónicas (87%), se encontraban en estadio 1 (78%), tenían un régimen previo de otros esquemas o eran pacientes activos (80%) y habían tenido 2 esquemas de ARV previo a la transición al DTG (59%). Además, el 14% (53) habían presentado ETS, cuya enfermedad más frecuente fue la sífilis en un 81% del total de pacientes con estas enfermedades (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución porcentual de las características clínicas presentes en los pacientes en estudio (N = 372).

		Número de pacientes	%
Antecedentes patológicos de enfermedades crónicas	Si	323	87
	No	49	13
Estadio clínico al inicio	Estadio 1	292	78
	Estadio 2	32	9
	Estadio 3	40	11
	Estadio 4	8	2
Régimen Previo	Inhibidores de integrasa (Dolutegravir)	76	20
	Otros esquemas	296	80
Numero de esquema de ARV previo a transición	0	76	20
	1	47	13
	2	219	59
	3	30	8
Ha presentado ETS	Si	53	14
	No	319	86
ETS que ha presentado (n = 53)	Sífilis	43	81
	Condilomatosis	6	11
	VPH	2	4
	Candidiasis oral	2	4

Fuente: clínica de VIH – HEODRA.

El 51.9% (193) de los pacientes tenían bajo peso al ingreso a la clínica de VIH, cuyo porcentaje previo al uso del DTG fue de 19,4% (72) y tres meses posteriores a su uso, disminuyó 18.9 valores porcentuales, solo 2 pacientes tenían bajo peso, cuyas diferencias entre esos tres momentos mostraron ser estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Sin embargo, previo al uso del DTG solo un 7% estaban en sobrepeso a obesidad III y este valor aumentó 79.6 puntos porcentuales (tabla 4).

Tabla 4. Cambios en el IMC pre y tres meses posteriores a la transición del DTG en los pacientes en estudio.

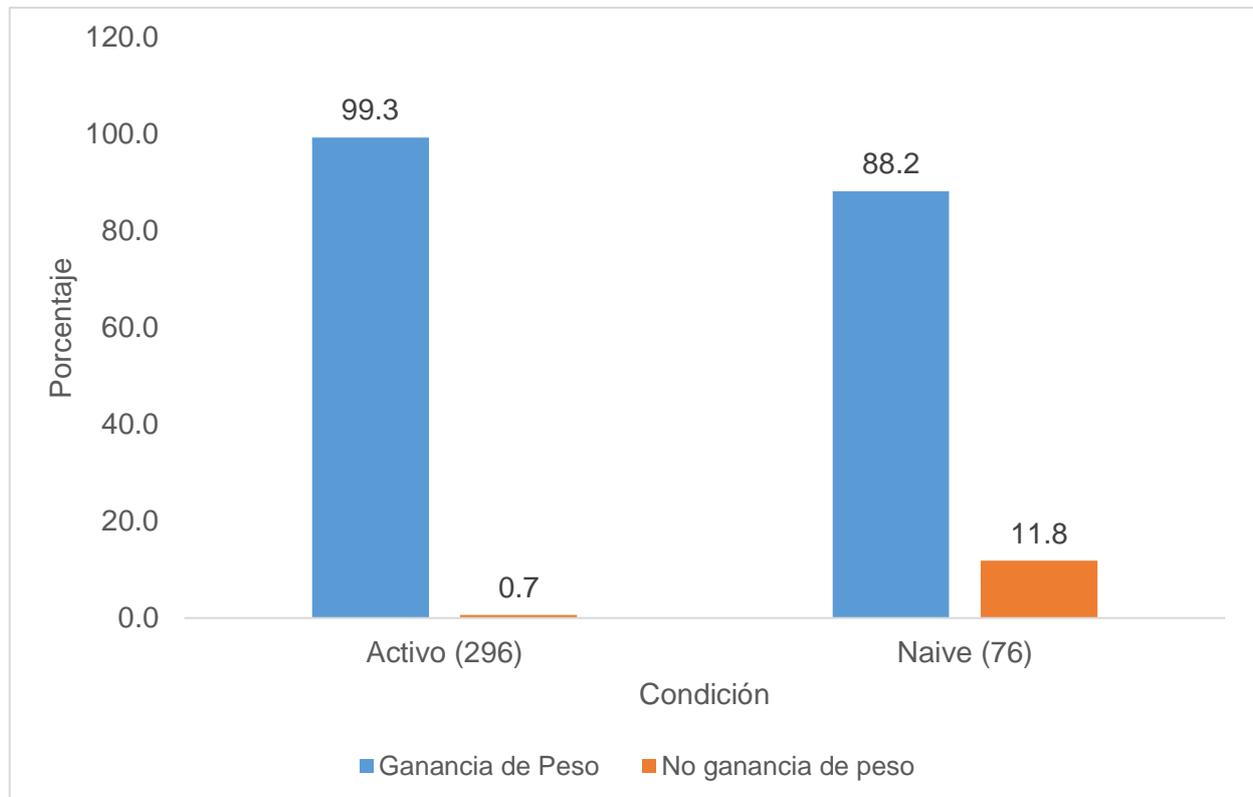
IMC ¹	Al Ingreso al programa		Previa transición		Post transición	
	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%
Bajo peso	193	51.9	72	19.4	2	.5
Normal	157	42.2	274	73.7	58	15.6
Sobrepeso	19	5.1	22	5.9	206	55.4
Obesidad I	3	.8	3	.8	74	19.9
Obesidad II	0	.0	1	.3	22	5.9
Obesidad III	0	.0	0	.0	10	2.7

Fuente: clínica de VIH – HEODRA.

1: Al comparar la frecuencia del bajo peso entre los tres momentos, al ingreso, pre y posterior al DTG, las significancias de la prueba Q de Cochran en todos los pares de comparaciones fueron < 0.001 .

El 97% (361) de los pacientes tuvieron ganancia de peso a los tres meses de haber iniciado el DTG. Este comportamiento fue diferente entre los pacientes que ya habían utilizado ARV versus los de nuevo ingreso, esto fue 99.3% (294) y 88.2% (67) respectivamente, cuyas diferencias fueron estadísticamente significativas, valor de $p < 0.001$ (Gráfico 1).

Gráfico 1. Ganancia de peso según condición de los pacientes a los tres meses del uso del DTG.



Fuente: clínica de VIH – HEODRA.

La significancia de la prueba de Chi cuadrado fue $<$ de 0.001.

A los tres meses de haber aplicado el DTG, la frecuencia de las enfermedades oportunistas disminuyó un 11.6 puntos porcentuales (43 pacientes dejaron de presentarlas), 5 pacientes (1.3% de los 372) siempre las tuvieron y solo un paciente presentó una enfermedad oportunista en ese periodo, cuyos cambios entre el pre y posterior a la transición fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$). La enfermedad oportunista más frecuente en ambos periodos fue la TB pulmonar, previa a la transición la tenían el 36.7% de los 49 que tenían enfermedades oportunistas y posterior, solo 6 la presentaban (Tabla 5).

Tabla 5. Cambios de la presencia de las enfermedades oportunistas pre y tres meses posteriores a la transición del DTG en los pacientes en estudio.

Enfermedades oportunistas ¹	Previa transición		Post transición	
	Número de pacientes (n = 372)	%	Número de pacientes (n = 372)	%
Si	49	13.2	6	1.6
No	323	86.8	366	98.4
Cuales enfermedades	Número de pacientes (n = 49)	%	Número de pacientes (n = 6)	%
TB Pulmonar	18	36,7	6	12
Neumonía por Pneumocystis Jiroveci	13	26,5	0	0
Cryptococosis	8	16,3	0	0
Histoplasmosis	7	14,3	0	0
Candidiasis	1	2,0	0	0
Candidiasis oral	1	2,0	0	0
Dermatomicosis	1	2,0	0	0

1: La significancia de la prueba de McNemar fue $<$ de 0.001.

Fuente: clínica de VIH – HEODRA.

Al comparar los cambios virológicos e inmunológicos pre y tres meses posteriores al uso del DTG, en general, la supresión virológica y la reconstitución inmunológica mostraron un aumento en sus frecuencias, esto fue en un 34.4 y 24.2 puntos porcentuales respectivamente, cuyos cambios fueron estadísticamente significativos en ambos indicadores, los valores de las significancias fueron menor de 0.001 (Tabla 6).

Tabla 6. Cambios virológicos e inmunológicos pre y tres meses posteriores a la

	Al ingreso		Previa transición		Post transición		Diferencia post – pre / p %
	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%	
Carga viral¹							
Carga viral indetectable	1	0.3	242	65.1	370	99.5	34.4 / < 0.001
Carga viral mayor a 200 copias	371	99.7	130	34.9	2	0.5	
CD4^a	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%	%
Reconstitución inmunológica	175	47.0	280	75.3	372	99.5	24.2 / < 0.001
CD4 menor a 200 células	197	53.0	92	24.7	2	0.5	

transición del DTG en los pacientes en estudio.

Fuente: clínica de VIH – HEODRA.

1: Al comparar la frecuencia de la supresión de la carga viral entre los tres momentos, al ingreso, pre y posterior al DTG, las significancias estadísticas de la prueba Q de Cochran en todos los pares de comparaciones fueron < de 0.001.

a: Al comparar la frecuencia de la reconstitución inmunológica entre los tres momentos, al ingreso, pre y posterior al DTG, las significancias estadísticas de la prueba Q de Cochran en todos los pares de comparaciones fueron < de 0.001.

Al comparar los cambios virológicos e inmunológicos pre y tres meses posteriores al uso del DTG según la condición del paciente, en los activos se encontró que la supresión virológica y la reconstitución inmunológica mostraron

un aumento en sus frecuencias, esto fue en un 17.9 y 15.2 puntos porcentuales respectivamente.

Similar situación se encontraron en los de nuevo ingreso, cuyos valores fueron de 98.7 y 59.2 puntos porcentuales respectivamente. En ambos grupos los cambios fueron estadísticamente significativos en los dos indicadores, los valores de las significancias siempre fueron de 0.001 (Tabla 7).

Tabla 7. Cambios virológicos e inmunológicos pre y tres meses posteriores a la transición del DTG según condición de los pacientes en estudio.

		Al ingreso		Previa transición		Post transición		Diferencia post – pre / p %
		Número de pacientes	%	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%	
Condición	Carga Viral¹							
Activo	Carga viral indetectable	0	.0	241	81.4	294	99.3	17.9 / < 0.001
	Carga viral mayor a 200 copias	296	100.0	55	18.6	2	0.7	
Naive	Carga viral indetectable	1	1.3	1	1.3	76	100.0	98.7 / < 0.001
	Carga viral mayor a 200 copias	75	98.7	75	98.7	0	.0	
Condición	CD4^a	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%	
Activo	Reconstitución inmunológica	144	48.6	249	84.1	294	99.3	15.2 / < 0.001
	CD4 menor a 200	152	51.4	47	15.9	2	0.7	
Naive	Reconstitución inmunológica	31	40.8	31	40.8	76	100.0	59.2 / < 0.001
	CD4 menor a 200	45	59.2	45	59.2	0	0.0	

Fuente: clínica de VIH – HEODRA.

1: Al comparar la frecuencia de la supresión de la carga viral entre los tres momentos, al ingreso, pre y posterior al DTG, las significancias estadísticas de la prueba Q de Cochran en todos los pares de comparaciones fueron < de 0.001 en los activos e igual

resultado, se obtuvo en los de nuevo ingreso, pero en ellos solo se compararon el previo versus el posterior.

Al comparar la frecuencia de la reconstitución inmunológica entre los tres momentos, al ingreso, pre y posterior al DTG, las significancias estadísticas de la prueba Q de Cochran en todos los pares de comparaciones fueron $<$ de 0.001 en los activos e igual resultado, se obtuvo en los de nuevo ingreso, pero en ellos solo se compararon el previo versus el posterior.

Discusión

DTG es un nuevo y prometedor inhibidor de la transferencia de cadena de la integrasa que forma parte de un régimen de TAR tanto para personas experimentadas como sin tratamiento previo. Este es el primer informe sobre el uso de regímenes de TAR genéricos que contienen DTG en un entorno de recursos limitados con pacientes atendidos en la clínica de atención integral-HEODRA León. La seguridad y tolerabilidad de los regímenes de TAR basados en DTG en nuestra cohorte de pacientes que iniciaron DTG genérico fue muy buena, con una eficacia excelente para suprimir o mantener las partículas virales por debajo del nivel de detección y logrando disminuir la frecuencia y aparición de enfermedades oportunistas y ETS.

Esta revisión analítica es el único estudio del país que hasta la fecha describe de manera integral el efecto clínico y virológico del uso de Dolutegravir en pacientes con VIH. Por esta razón, presentamos nuestros resultados. Como resultado primario se estudiaron 372 pacientes de la clínica de atención integral para personas con VIH, estos en su mayoría eran del sexo masculino (71%), estaban entre las edades de 30 a 44 años (49%) y mostraban una orientación bisexual (50%). Datos similares muestran Nagalingeswaran Kumarasamy, et al; en su estudio de regímenes genéricos que contienen Dolutegravir (DTG) realizado en la India, donde dos tercios (66,7%) eran hombres; en el momento del inicio de la DTG, la mediana de edad era de 43,1 años sin embargo estos autores no identificaron la orientación sexual de los 564 participantes, pero en ambos estudios se concluye que la infección por VIH fue más frecuente en las personas del sexo masculino que se encuentran entre la tercera y cuarta década de la vida, esto se podría explicar porque los hombre presentan un mayor número de parejas sexuales que las mujeres y la mayor actividad sexual se reporta entre los 20 a 40 años de edad sin embargo sería conveniente realizar un estudio donde se identifique el número de parejas sexuales en los participantes para dilucidar si esta variable representa un factor de riesgo para contraer la infección.

Nuestro análisis de más de 350 pacientes con infección crónica por el virus de inmunodeficiencia humana demostró que los pacientes que iniciaron el uso de Dolutegravir a los tres meses lograron pasar de un estado de desnutrición donde el 51.9% (193) de los pacientes tenían bajo peso al ingreso con IMC menos a 17.5 kg/m^2 a un estado de normo o sobre peso con un IMC mayor a 18 kg/m^2 logrando que tres meses después solo dos pacientes presentaran bajo peso, siendo esto estadísticamente significativo, Nagalingeswaran Kumarasamy, et al muestran datos similares en su estudio, donde la mediana del índice de masa corporal posterior al uso de Dolutegravir fue de $24,8 \text{ kg/m}^2$ sin embargo estos pacientes fueron seguidos por un periodo muchos más largo de seis a doce meses a diferencia de nuestro estudio donde solo se brindó seguimiento de tres a seis meses.

La terapia antirretroviral ha alargado la esperanza de vida promedio de las personas infectadas por el VIH para acercarse a la de la población general, con la mejora gradual en la supresión de la carga viral y la expansión del arsenal antirretroviral, las infecciones oportunistas y la mortalidad relacionada con el VIH han disminuido significativamente, en nuestro estudio a los tres meses de haber aplicado el DTG, la frecuencia de las enfermedades oportunistas disminuyó un 11.6 puntos porcentuales, siendo la TB pulmonar la enfermedad oportunista más frecuente seguido de la neumonía por *Pneumocystis Jiroveci*, a diferencia de Nabitaka VM, Nawaggi P et al, donde 105 pacientes (29%) tenían al menos una infección oportunista (IO) registrada y las infecciones del tracto respiratorio superior (URTI) fueron la IO registrada con mayor frecuencia, seguidos de tuberculosis (29 pacientes), aunque en el estudio de Nagalingeswaran Kumarasamy, et al, la frecuencia general de infecciones oportunistas (IO) también disminuyó del 7,4 % antes de comenzar con DTG al 3,3 % 6 meses después, el valor porcentual de la disminución fue mayor en nuestro estudio además estos autores no revelan en el estudio cual fue la oportunista más frecuente en su medio, esta diferencia quizás se deba al valor de CD4 de los participantes del estudio ya que acorde al valor de CD4 se presentaran la enfermedad oportunista más frecuente.

La eficacia relativa de diferentes regímenes antirretrovirales (TAR) se ha evaluado ampliamente en el contexto de ensayos clínicos, utilizando mediciones de la carga viral (VL) del VIH en momentos preespecificados después del inicio del TARV. Encontramos que más del 90% de los pacientes de nuestro estudio lograron la supresión viral, que es superior al promedio mundial estimado del 80%. Nabitaka VM, Nawaggi P et al, en su estudio de 365 pacientes encontraron datos similares donde el 94% de los pacientes lograron la supresión viral con un seguimiento de 6 meses, datos similares presentaron Eden Abetu Mehari et al, en su estudio de seguimiento retrospectivo en 349 pacientes realizado en Etiopia donde tuvieron una supresión virológica de 92% medida a los 6 meses y al año, valores porcentuales más bajos fueron encontrados por Nagalingeswaran Kumarasamy et al, en un estudio en la India con 564 participantes donde el 82,9% fueron reprimidos viralmente a los 6 meses de inicio de DTG, en general en todos los estudios se concluye que con el uso de Dolutegravir se logra una supresión viral mayor que con otros regímenes y en menos cantidad de tiempo.

Conclusiones

Nuestros hallazgos podrían aportar beneficios directos a los pacientes, ya que se logró comprobar en este grupo de estudio que al iniciar inhibidores de integrasa de tipo Dolutegravir en pacientes que no han usado ningún ARV así como los que ya han utilizado algún tipo de antirretroviral, se evidenció un aumento significativo de peso, se logró además disminuir la frecuencia de enfermedades oportunistas debido a una menor replicación viral durante el tratamiento, un menor riesgo de transmisión del VIH al lograr la supresión viral y un aumento significativo de los valores de CD4 logrando la reconstitución inmune.

Los 372 pacientes de la clínica de VIH en su mayoría eran del sexo masculino (71%), estaban entre las edades de 30 a 44 años (49%), con un nivel educativo de bachillerato (53%), procedentes del área urbana (91%), mostraban un factor de riesgo sexual bisexual (50%) y tenían antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas en un 53%.

Estos pacientes en su mayoría tenían antecedentes patológicos de enfermedades crónicas (87%), se encontraban en estadio 1 (78%), tenían un régimen previo de otros esquemas o eran pacientes activos (80%) y habían tenido 2 esquemas de ARV previo a la transición al DTG (59%). Además, el 14% (53) habían presentado ETS, cuya enfermedad más frecuente fue la sífilis en un 81% del total de pacientes con estas enfermedades. Y al relacionar los factores sociodemográficos y de conductas de riesgo con la aparición de las ETS, solo el factor de riesgo sexual mostró una relación estadísticamente significativa con estas enfermedades.

El 51.9% (193) de los pacientes tenían bajo peso al ingreso a la clínica de VIH, cuyo porcentaje previo al uso del DTG fue de 19,4% (72) y tres meses posteriores a su uso, disminuyó 18.9 valores porcentuales, cuyas diferencias entre esos tres momentos mostraron ser estadísticamente significativas. Además, el 97% (361) de los pacientes tuvieron ganancia a los tres meses de haber iniciado el DTG.

A los tres meses de haber aplicado el DTG, la frecuencia de las enfermedades oportunistas disminuyó un 11.6 puntos porcentuales, cuyos cambios entre el pre y posterior a la transición fueron estadísticamente significativos. La enfermedad oportunista más frecuente en ambos periodos fue la TB pulmonar, previa a la transición la tenían el 36.7% de los 49 que tenían enfermedades oportunistas y posterior, solo 6 la presentaban.

Al comparar los cambios virológicos e inmunológicos pre y tres meses posteriores al uso del DTG, en general, la supresión virológica y la reconstitución inmunológica mostraron un aumento en sus frecuencias, logrado que más del 90% de los participantes lograran cargas virales indetectables tres meses posteriores a la transición a Dolutegravir y más del 85% lograran aumentar o mantener sus CD4 arriba de 200 células, cuyos cambios fueron estadísticamente significativos en ambos indicadores.

Recomendaciones

Al MINSA: Continuar y priorizar el uso de DTG en los pacientes con VIH porque es un inhibidor de la integrasa que ha demostrado tener mejor seguridad y ser eficaz porque mejora su estado nutricional, disminuye la aparición de enfermedades oportunistas, aumenta la supresión virológica y la reconstitución inmunológica. Asimismo, por ser un tratamiento más fácil del tomar, intrínsecamente, permite un aumento de la adherencia al tratamiento.

Seguir fortaleciendo las campañas educativas sobre la prevención de las ETS en pacientes con VIH y SIDA, específicamente las relacionadas con las conductas de riesgo sexual.

Realizar más estudios epidemiológicos sobre Uso de Dolutegravir en diferentes departamentos del país, comparando el beneficio clínico y virológico en estos pacientes, así como las principales reacciones adversas del fármaco en estos pacientes.

A los pacientes

Seguir con el tratamiento del DTG tal y como se lo indica la unidad de Salud porque mejora su calidad de vida.

Referencias

1. Colaboración de cohortes de terapia antirretroviral. Supervivencia de pacientes VIH positivos que iniciaron terapia antirretroviral entre 1996 y 2013: un análisis colaborativo de estudios de cohortes. *Lancet HIV*. 2017; 4 (8): e349– 6. [https://doi.org/ 10.1016/S2352-3018\(17\)30066-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30066-8). 2017 10 de mayo.
2. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevención de la infección por VIH-1 con terapia antirretroviral temprana. *N Engl J Med*. 2011; 365 (6): 493–505. doi: 10.1056 / NEJMoa1105243.
3. Panel del Departamento de Salud y Servicios Humanos sobre Guías Antirretrovirales para Adultos y Adolescentes. Directrices para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes infectados por el VIH-1. 2015 disponible: <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl>.
4. Directrices de la Sociedad Clínica Europea del SIDA (2014): Gestión clínica del tratamiento de adultos infectados por el VIH en Europa. 2014 versión 7.1. Disponible: [http:// www.eacsociety](http://www.eacsociety).
5. Dorrucchi M CL, Regine V, Giambenedetto SD, Perri GD, et al. La terapia antirretroviral combinada (cART) reduce la mortalidad relacionada y no relacionada con el SIDA: un análisis temporal desde el momento de la seroconversión (SC). *AIDS Clin Res*. 2015.
6. Directrices consolidadas sobre el uso de medicamentos antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH: recomendación para un enfoque de salud pública. 2ª ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016.
7. Recomendaciones actualizadas sobre regímenes antirretrovirales de primera y segunda línea y profilaxis posterior a la exposición y recomendaciones sobre el diagnóstico precoz del VIH en lactantes: directrices provisionales. Complemento de las directrices consolidadas de 2016 sobre el uso de antiretroviral. Ginebra: el mundo Organización de la salud; 2018.

8. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Eficacia comparativa y seguridad de la terapia antirretroviral de primera línea para el tratamiento de la infección por VIH: una revisión sistemática y un metanálisis en red. *Lancet HIV* [Internet]. 2016; 2016 (11): e510–20 Disponible en:[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30091-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30091-1).
9. Asociación Británica del VIH (BHIVA). Directrices de BHIVA para el tratamiento de adultos VIH-1 positivos con terapia antirretroviral, www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2015/2015-treatment-Guidelines.pdf (2015, consultado el 20 de junio de 2016).
10. Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E, et al. Seguridad, farmacocinética y eficacia de dolutegravir en adolescentes infectados por VIH-1 previamente tratados: resultados de 48 semanas de IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34 (11): 12073.<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000848>.
11. Nabitaka VM, Nawaggi P, Campbell J, Conroy J, Harwell J, Magambo K, et al. Alta aceptabilidad y supresión viral de pacientes en regímenes de primera línea basados en dolutegravir en sitios piloto en Uganda (2020): un estudio de cohorte prospectivo de métodos mixtos. *PLoS ONE* 15 (5): e0232419.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232419>.
12. Ana R Pascom, Rosana EGG Pinho, et al; Comparación de la viremia acumulada tras el inicio del tratamiento con diferentes regímenes antirretrovirales: un estudio de la vida real en Brasil, Pascom AR y col. *Revista de la Sociedad Internacional del SIDA* 2019, 22:e25397<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25397/full> | <https://doi.org/10.1002/jia2.25397>.
13. Brown D et al. DTG vs. LPV/r (DAWNING): efficacy by baseline NRTI resistance and second-line NRTI use. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, abstract 144, 2019.
14. Nagalingeswaran Kumarasamy, Sandeep Prabhu, et al; Seguridad, tolerabilidad y eficacia de los regímenes terapéuticos antirretrovirales genéricos que contienen dolutegravir entre los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana del sur de la India, YRG Center for AIDS Research and Education, Voluntary Health Services, Taramani, Chennai 600113, India 2019: 68.

15. SEJ Todd, P Rafferty, et al; Experiencia clínica temprana de dolutegravir en una cohorte de VIH en un hospital universitario más grande. *Revista Internacional de ETS y SIDA* 0(0) 1–8 2017.
16. Franco Maggiolo, Roberto Gulminetti, et al, Terapia dual de lamivudina / dolutegravir en pacientes infectados por el VIH con supresión virológica, *Enfermedades Infecciosas BMC* (2017) 17: 215 DOI 10.1186 / s12879-017-2311-2.
17. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir en adultos con VIH sin experiencia en antirretrovirales e inhibidores de la integrasa: resultados de la semana 48 del estudio SAILING, aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad. *Lanceta* 2013; 382: 700.
18. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir más abacavir - lamivudina para el tratamiento de la infección por VIH-1. *N Engl J Med*. 2013; 369 (19): 1807–1818. doi: 10.1056 / NEJMoa1215541
19. Altimore D. RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature*. 1970 Jun 27;226(5252):1209-11. doi: 10.1038/2261209a0. PMID: 4316300.
20. M. Popovic, M.G. Sarngadharan, E. Read, R.C. Gallo. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science.*, 224 (1984), pp. 497-500
21. W.M. Switzer, A.D. Garcia, C. Yang, A. Wright, M.L. Kalish, T.M. Folks, et al. Coinfection with HIV-1 and simian foamy virus in West Central Africans. *J Infect Dis.*, 197 (2008), pp. 1389-1393
22. J.C. Plantier, M. Leoz, J.E. Dickerson, F. De Oliveira, F. Cordonnier, V. Lemeé, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med.*, 15 (2009), pp. 871-872
23. Mas A, Yuste E, Menéndez-Arias L, et al. Retrovirus humanos. Estructura y ciclo de replicación del VH. En: Soriano V, González-Lahoz J (eds.). *Manual del SIDA*. 4ª ed. Barcelona: Permanyer, 2001; 1-22.
24. Phair JP, Murphy RL. Patogenia de la infección por VIH. En: *Actualización diagnóstica y terapéutica en las infecciones por VIH/SIDA*. Barcelona: DOYMA, 1999; 7-14.

25. Alcamí J. Inmunopatología del SIDA. En: Gatell JM, Clotet B (eds.). Guía práctica del SIDA: Clínica, diagnóstico y tratamiento. 6.^a ed. Barcelona. Masson, 2000; 19-52.
26. Rullas J, Alcamí J. Inmunopatogenia de la infección por el VIH. En: Ortega E (eds.). Avances en el manejo del paciente infectado por VIH 2000. Madrid: TEAM PHARMA, 2000; 1-20.
27. Kuritzkes DR. HIV pathogenesis and viral markers. En: <http://hiv.medscape.com/Medscape/HIV/ClinicalMgmt/CM.v02/pntCM.v02.html>
28. Holodniy M. Establishing the diagnosis of HIV infection. En: Dolin R, Masur H, Saag MS (eds.). AIDS Therapy. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999; 3-
29. Ruiz L, Paredes R, Clotet B. Carga viral: utilidad clínica y pronóstica para el seguimiento del paciente VIH+. En: Gatell JM, Clotet B (eds.). Guía práctica del SIDA: Clínica, diagnóstico y tratamiento.
30. Samji H, Cescon A, Hogg RS y col. Cerrar la brecha: aumento de la esperanza de vida entre las personas VIH positivas tratadas individualmente en los Estados Unidos y Canadá. *PLoS One* . 2013; 8 (12): e81355. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24367482>.
31. Lohse N, Obel N. Actualización de la supervivencia de las personas con infección por el VIH en Dinamarca. *Ann Intern Med* . 2016; 165 (10): 749-750. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27842400>.
32. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Terapia antirretroviral para la prevención de la transmisión del VIH-1. *N Engl J Med* . 2016; 375 (9): 830-839. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27424812>.
33. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Supresión viral y transmisión del VIH en parejas masculinas serodiscordantes: un estudio de cohorte internacional, prospectivo, observacional. *Lancet HIV*. 2018; 5 (8): e438-e447. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30025681>.

34. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Riesgo de transmisión del VIH a través del sexo sin condón en parejas homosexuales serodiferentes con la pareja VIH positiva que toma terapia antirretroviral supresora (PARTNER): resultados finales de un multicéntrico, estudio observacional prospectivo. *Lancet*. 2019; 393 (10189): 2428-2438. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31056293>.
35. Li Z, Purcell DW, Sansom SL, Hayes D, Hall HI. Signos vitales: transmisión del VIH a lo largo de la atención continua: United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68 (11): 267-272. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30897075>.
36. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevención de la infección por VIH-1 con terapia antirretroviral temprana. *N Engl J Med*. 2011; 365 (6): 493–505. doi: 10.1056 / NEJMoa1105243
37. Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Dolutegravir / abacavir / lamivudina versus TAR actual en pacientes con supresión viral (STRIVING): un estudio de fase IIIb, abierto, aleatorizado, de no inferioridad, de 48 semanas. *Antivir Ther*. 2017; 22 (4): 295-305. doi: 10.3851 / IMP3166
38. Snedecor SJ, Radford M, Kratochvil D, Grove R, Puneekar YS. Eficacia comparativa y seguridad de dolutegravir en relación con los agentes principales comunes en pacientes sin tratamiento previo infectados por el VIH-1: una revisión sistemática y un metanálisis en red. *BMC Infect Dis*. 2019; 19 (1): 484. doi: 10.1186 / s12879-019-3975-6.
39. Cruciani M, Parisi SG. Terapia antirretroviral basada en dolutegravir en comparación con otros regímenes antirretrovirales combinados para el tratamiento de pacientes sin tratamiento previo infectados por el VIH: Una revisión sistemática y un metanálisis. *Más uno*. 2019; 14 (9): e0222229. doi: 10.1371 / journal.pone.0222229
40. McCormack PL. Dolutegravir: una revisión de su uso en el tratamiento de la infección por VIH-1 en adolescentes y adultos. *Drogas*. 2014; 74 (11): 1241-1252. doi: 10.1007 / s40265-014-0256

Anexos

Ficha técnica de recolección de Datos

Iniciales del Nombre y Apellido _____

Fecha de nacimiento _____

Cedula de identidad _____

Edad _____

Procedencia:

Rural _____ Urbana _____

Dirección _____

Escolaridad: analfabeto ___ primaria ___ secundaria ___ universitaria _____

Orientación sexual:

Homosexual _____ Heterosexual _____ Bisexual _____

Vía de Infección:

Relación sexual: _____ Vaginal _____ Anal _____ Oral _____

Transfusión sanguínea _____ Uso de Jeringas _____

Fecha del diagnóstico de VIH _____

Fase clínica En la que se realizó el diagnóstico

Síndrome retroviral Agudo _____

Infección Aguda por VIH asintomática _____

Infección Aguda por VIH Avanzada _____

Terapia Antirretroviral que se estableció al ingreso del diagnóstico

Truvada (Entricitabina/Tenofovir) _____

Atripla (Efavirenz/Entricitabina/Tenofovir) _____

Triumeq (Abacavir/Dolutegravir/Lamivudina) _____

Acriptega (Dolutegravir/Lamivudina/Tenofovir) _____

Otra _____ ¿Cuál _____

Tiempo transcurrido desde el inicio de TARV a la transición a Dolutegravir

3 meses _____ 4 a 6 meses _____ 7 a 9 meses _____

10 a 12 meses _____ 1 año _____ . 2 años _____

3 años o mas _____

Menciona cuál de los siguientes síntomas presento o sigue presentado al iniciar o cambiar de régimen basado en Dolutegravir:

1. Nauseas _____

2. Vómitos _____

3. Diarrea _____

4. Dolor abdominal, molestia abdominal _____

5. Cefalea _____

6. Insomnio _____

7. Erupción cutánea, Prurito _____

8. Sueños Anormales _____

9. Depresión _____

10. Fatiga _____

¿Presento Otros síntomas? Si _____ No _____

Cual _____

Valor de CD4 al establecer el diagnóstico _____

Valor de CD4 antes de la transición Dolutegravir _____

Valor de CD4 tres meses después de la transición Dolutegravir _____

Valor de CD4 seis meses después de la transición Dolutegravir _____

Valor de CD4 doce meses después de la transición Dolutegravir _____

Carga viral al establecer el diagnóstico _____

Carga viral antes de la transición a Dolutegravir _____

Carga viral tres meses después de la transición a Dolutegravir _____

Carga viral tres meses después de la transición a Dolutegravir _____

Carga viral doce meses después de la transición a Dolutegravir_____