

Instituto de Farmacia y Alimento

Universidad de La Habana



Tesis de Diploma

Título: Evaluación de los indicadores hemoquímicos,
hematológicos y marcadores de progresión en pacientes
VIH/sida cubanos tratados con antirretrovirales.

Autora: Teresa Rosell Guerra

Tutoras: Dra.C. Lizette Gil del Valle

Dra. C. Olga Sonia León Fernández

MsC. Ivón González Blanco

Asesor: Dr. Jorge Pérez Avila

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK)
La Habana, 2014

RESUMEN

El empleo de antirretrovirales en la infección por VIH/sida ha contribuido al aumento de la sobrevida y la disminución de la morbilidad-mortalidad. Aunque estos fármacos disminuyen la carga viral y contribuyen a la recuperación los linfocitos T CD4+, no resuelven completamente las alteraciones metabólicas e inmunológicas que se manifiestan en estos individuos, produciendo otras. Todos los antirretrovirales pueden producir efectos secundarios a corto y largo plazo y alteraciones específicas e inespecíficas que varían según el fármaco, la clase a la que pertenece e incluso a la susceptibilidad individual. En el presente trabajo se reporta un estudio longitudinal retrospectivo de indicadores bioquímicos (perfil hemoquímico y hematológico), conteo de linfocitos T CD4+ y carga viral en suero y plasma en 120 individuos VIH positivos (30 por cada combinación) evaluados en el laboratorio clínico del IPK con cuatro combinaciones de antirretrovirales en 2 años ininterrumpidos de tratamiento.

Se encontró un aumento significativo ($p < 0,05$) de los L T CD4+ y una disminución significativa ($p < 0,05$) de la carga viral desde el primer año de tratamiento en todos los grupos de tratamiento con efectividad terapéutica de más del 75% y modificación simultánea superior para los indicadores de progresión de más del 50 % en todas las combinaciones. Se evidenciaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en algunas variables hemoquímicas y hematológicas al comparar los valores obtenidos al año y a los dos años de tratamiento con el inicio del mismo, donde solo los valores de velocidad de sedimentación globular fueron superiores al intervalo de referencia. Al comparar los tratamientos en los que cambia al menos un antirretroviral se encontraron modificaciones significativas ($p < 0,05$) en la velocidad de sedimentación globular, la creatinina y el colesterol. Se evidenció diferencias significativas ($p < 0,05$) al comparar los valores según la edad, siendo los valores de velocidad de sedimentación globular superiores al intervalo de referencia.

Las evidencias corroboran la incidencia de alteraciones en estos perfiles que pudieran estar relacionados con el efecto de los tratamientos, el metabolismo de biotransformación y de eliminación relacionados. Esta evaluación contribuye a la validez del seguimiento, el manejo de los pacientes con estos esquemas y pudiera sentar pautas para evaluarlos en periodos prolongados y contribuir al empleo racional con seguridad farmacológica.

GLOSARIO DE TÉRMINOS.

ADN	Ácido desoxiribonucleico
ALT	Enzima alanina amino transferasa
ARN	Ácido ribonucleico
ARV	Antirretrovirales
AST	Enzima aspartato amino transferasa
AZT	Zidovudina
CDC	Centro para el control y diagnóstico de enfermedades
COL	Colesterol total
CREA	Creatinina
CV	Carga viral
d4T	Estavudina
ddC	Zalcitabina
DDI	Didanosida
GLU	Glicemia
Hb	Hemoglobina
Hto	Hematocrito
IDV	Indinavir
IO	Infecciones oportunistas
IP	Inhibidor de proteasa

IPK	Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"
IRT	Inhibidor de la reverso transcriptasa
IRTN	Inhibidor de la enzima reverso transcriptasa- análogo de nucléosido
IRTNN	Inhibidor de la enzima reverso transcriptasa no análogo de nucléosido
Leu	Conteo total de leucocitos
LT-CD4+	Linfocitos T CD4+
3TC	Lamivudina
Minsap	Ministerio de Salud Pública
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
Onusida	Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PRP	Plasma rico en plaquetas
PVVIH	Persona viviendo con VIH
RTV	Ritonavir
sida	Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida
SQV	Saquinavir
TAR	Terapia antirretroviral
Tarvae	Terapia antirretroviral de alta eficacia
TG	Triglicéridos

VIH Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VSG Velocidad de sedimentación globular

INDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
I.2. Hipótesis.....	3
I.3. Objetivos.....	3
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	4
II.1 Virus de Inmunodeficiencia Humana. Generalidades.....	4
II. 1.1 Epidemiología.....	5
II.1.2 Fases de la infección y enfermedades oportunistas.....	5
II.1.3 Enfermedades marcadoras de sida.....	7
II.2. Antirretrovirales y terapia antirretroviral de alta eficacia (Tarvae).....	8
II.2.1 Toxicidad.....	11
II.3. Diagnóstico clínico y pautas de tratamiento.....	12
II.3.1 Eventos adversos.....	16
II.3.1.1 Síndrome metabólico.....	17
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
III.1 Tipo de estudio.....	19
III.2 Consideraciones éticas.....	20
III.3 Variables analizadas.....	21
III.4 Operacionalización de las variables.....	24
III.5 Análisis y procesamiento estadísticos de los datos.....	25
IV. RESULTADOS.....	26
V. DISCUSION.....	42
VI. CONCLUSIONES.....	53
VII.RECOMENDACIONES.....	54
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	55
IX. ANEXOS.....	61

I. INTRODUCCION.

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), reconocido como el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) desde 1983, produce importantes daños en el sistema inmunológico. En la actualidad la infección por el VIH/sida es considerada una pandemia(1) .El número de personas que viven con el VIH (PVVIH) aumenta cada año a pesar del esfuerzo que realizan diferentes organizaciones a nivel internacional para prevenir la transmisión y controlar la infección. Según cifras expuestas por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (Onusida) y publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2013, se estima que hasta el 2012 existían 35,3 millones de personas infectadas por VIH, 1,6 millones habían fallecidos por sida y de ellos solo 13 millones de seropositivos tenían acceso a la terapia antirretroviral (TAR).En Cuba, hasta octubre del 2013 existían 18 261 PVVIH y de ellas 11391 recibían TAR de acuerdo con las pautas de tratamiento(2).

El VIH induce un proceso progresivo y crónico con un espectro enorme de manifestaciones y complicaciones, que va desde la infección primaria hasta infecciones oportunistas (IO), tumores y desgaste(3).

Los antirretrovirales (ARV) son fármacos que actúan como inhibidores en diferentes etapas del ciclo de vida viral. Hasta la fecha, los más empleados son los que interactúan con las enzimas: reverso transcriptasa (IRT), proteasa (IP) e integrasa o en el mecanismo de fusión del virus con la célula huésped(4-6). Estos ARV se emplean combinados en esquemas terapéuticos, lo que se conoce como terapia antirretroviral de alta efectividad (Tarvae). La Tarvae logra disminuir la carga viral (CV) a niveles indetectables, aumentar el número de linfocitos TCD4+ (LT-CD4+), disminuir significativamente la incidencia de IO, con un impacto notable en la disminución de la mortalidad y un aumento de la calidad de vida(6, 7).

Sin embargo se ha asociado al uso de los ARV la incidencia de alteraciones hemoquímicas y hematológicas en los pacientes, que reflejan cambios en su mayoría inespecíficos, en la función de los órganos y de los sistemas que

podrían ser causa o consecuencia de un estado fisiopatológico (8-10). De ahí que el monitoreo de estos parámetros y de los marcadores de progresión de la infección (número de LT-CD4+ y determinación de CV) han sido de gran utilidad en la caracterización fisiopatológica de esta enfermedad. Los mismos pueden ser empleados tanto, en la instauración de medidas profilácticas y terapéuticas de manera precoz, como en la evaluación del efecto, la seguridad y la monitorización de los tratamientos (11)

En Cuba, desde el año 2001, el gobierno y las autoridades del Ministerio de Salud Pública (Minsap), decidieron comenzar la producción de medicamentos ARV genéricos como: lamivudina (3TC), estavudina (d4T), zidovudina (AZT), indinavir (IDV) y nevirapina (NVP). Otros ARV fueron adquiridos a través del financiamiento aportado por proyectos con el Fondo Mundial de las Naciones Unidas. Esto ha permitido extender el uso de la Tarvae a todos los que lo requieran en el país, logrando reducir el número de muertes causadas por el sida (12, 13).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha elaborado guías, recomendaciones y directrices de tratamiento antirretroviral (Tarvae) para su adecuación en los países de América Latina y el Caribe, a partir de las Normativas Internacionales de seguridad farmacológica. Considerada en estas normativas, la seguridad toxicológica es una temática muy actual porque las reacciones adversas impactan tanto en la calidad de vida del paciente como en la economía de los países (14).

En Cuba desde la implementación de la Tarvae con productos genéricos se establecieron pautas para la atención integral a las PPVIH (13) donde se incluye la vigilancia por parte del laboratorio clínico, tanto en el seguimiento de la evolución, como del tratamiento y que se mantiene en las siguientes actualizaciones (15, 16).

Existen estudios que reportan modificaciones en algunos parámetros hemoquímicos (17-19) y hematológicos (20) en relación a los marcadores de progresión (21, 22) con el uso de ARV, pero son insuficientes.

Pocos de estos particularizan el comportamiento de los parámetros, según esquemas de tratamientos, y pocos también evalúan los efectos metabólicos de estos fármacos tras su uso prolongado.

Estos antecedentes permitieron desarrollar un estudio de la temática considerando las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Se modifican los parámetros hemoquímicos y hematológicos en el tiempo según el esquema terapéutico que se emplee?

I.1. Hipótesis.

En los pacientes VIH/sida tratados con ARV genéricos nacionales durante periodos prolongados y con efectividad demostrada, se manifiestan alteraciones en los parámetros hemoquímicos y hematológicos que dependen de la combinación terapéutica.

I.2. Objetivos

General.

Evaluar algunos parámetros hemoquímicos, hematológicos y marcadores de progresión en pacientes cubanos VIH/sida con Tarvae durante dos años.

Específicos.

1. Evaluar efectividad de la Tarvae.
2. Valorar en los pacientes el efecto del uso prolongado de la Tarvae en los parámetros hematológicos y hemoquímicos teniendo en cuenta el grupo de tratamiento y el valor del intervalo de referencia.
3. Comparar las variables en los diferentes grupos de tratamiento.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

II.1 Virus de Inmunodeficiencia Humana. Generalidades.

El VIH fue descubierto por Luc Montagnier en 1983. Pertenece a la familia Retroviridae, género Lentivirus y existen dos tipos: **VIH-1**, agente etiológico de la pandemia mundial del sida y el **VIH-2**, que aunque también puede producir sida, se considera menos patógeno y menos transmisible. Entre los dos virus existe aproximadamente de 40 a 50% de homología genética y una organización genómica similar. (1, 23).

El VIH-1 es un retrovirus con envoltura cuyo genoma es de ARN de hebra única y sentido positivo. Es esférico, rodeado por una capa lipídica compuesta por proyecciones externas que contienen al antireceptor viral, constituido por las glicoproteínas gp 120 (externa) y gp 41 (transmembrana). Sus cepas se han clasificado en cuatro grandes grupos según su homología genética, estas son el grupo M (principal, del inglés main), O (externo, del inglés outlier), N (no M, no O, del inglés, non M, non O) y P(1). A su vez el grupo M, primero en ser descubierto, se ha dividido en nueve subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J, K) y en cepas recombinantes entre ellos, denominados formas recombinantes circulantes (CRF del inglés, circulating recombinant forms) de las cuales se han descrito cuarenta y ocho. Se replica por un mecanismo único, la transcripción inversa que ocurre a partir del molde de ARN genómico para formar una cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN), con la posterior generación de un ADN bicatenario, que se integra luego en el ADN celular del hospedero (24).

Este virus infecta varias estirpes celulares incluidas células protagonistas en la regulación y función del sistema inmune como los linfocitos T CD4 positivos (LT-CD4+), los macrófagos y las células dendríticas (25). Los LT-CD4+ son las dianas primarias de la infección por VIH, ya que provocan la destrucción de los mismos con el consecuente declinar de la inmunocompetencia. El sistema inmunológico de las personas infectadas por el VIH se deteriora de forma diversa, algunos progresan rápidamente a sida en uno o dos años, mientras que otros presentan una relativa estabilidad inmunológica durante periodos de tiempo entre 5 a 10 años (26). El sida, representa la última etapa clínica de la infección, fue reconocida

en 1981 por el doctor M. Gotlieb(11, 23) y se caracteriza por una severa depresión de la actividad del sistema inmunológico, con un desgaste físico general del individuo que conduce a la muerte(11).

Las principales vías de transmisiónson:

- Sexual (acto sexual sin protección).
- Parenteral (por sangre o sus derivados).
- Vertical (de madre a hijo).
- Otras vías (a través de órganos infectados y donados para trasplante).

II.1.1. Epidemiología.

En la actualidad, a pesar de los logros alcanzados en el manejo de la infección y en el desarrollo de fármacos ARV para el tratamiento de la misma, persiste la expansión, a nivel mundial. Se estima que hasta el 2013 las PPVIH eran 35,3 millones, lo que representa un aumento en comparación con años anteriores, ya que más personas reciben Tarvae lo que incide en la sobrevida de las mismas.

En Cuba hasta octubre del 2013 existían 18.261PPVIH, de las cuales 9662 consumen Tarvae.La transmisión sexual es la más frecuente, el 81% de los infectados son hombres que tienen sexo con hombres y por tanto el género masculino representa el mayoritario en la infección (27).

II.1.2 Fases de la infección y enfermedades oportunistas.

La infección por el VIH evoluciona en tres fases: aguda, crónica y sida. Durante la evolución se destruye gradualmente el sistema inmunitario(7, 28). Los patrones de comportamiento de los marcadores de progresión se muestran en la figura 1.

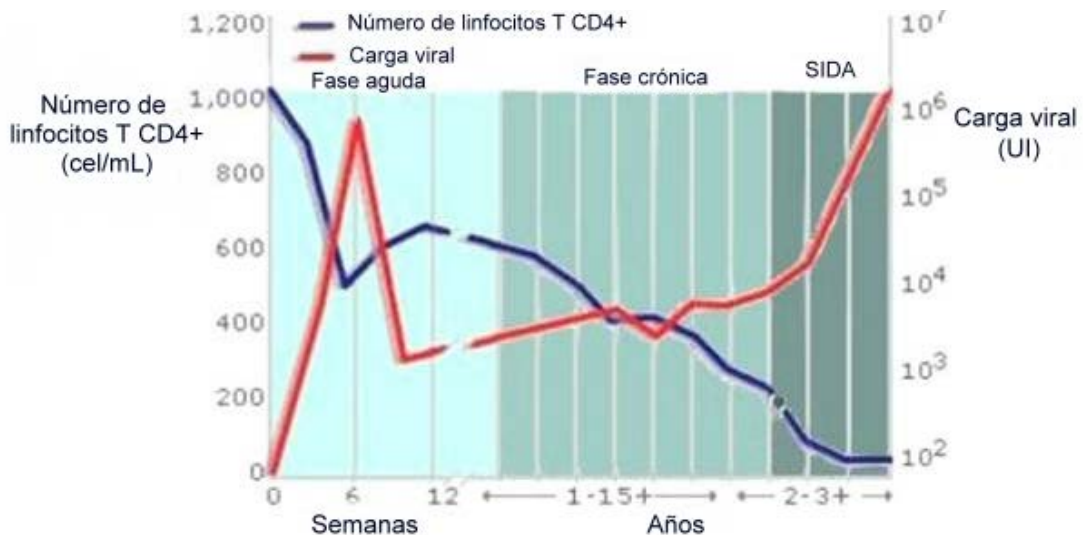


Figura 1: Fases de evolución del VIH/sida según los marcadores de progresión (número de LT-CD4+ y CV).

- **La infección aguda** es la fase inicial de la infección. Dura entre tres y seis semanas después de la infección primaria, en ocasiones puede tardar hasta tres meses en evolucionar. La sintomatología es muy poco específica y se asemeja a un Síndrome del VIH agudo o de Retrovirosis aguda que es similar a la mononucleosis infecciosa. Muchas personas refieren síntomas similares a los de la influenza (gripe), tales como fiebre, molestias faríngeas, dolor de cabeza y erupción cutánea. Los síntomas neurológicos son poco frecuentes, siendo la meningitis aséptica la manifestación neurológica más frecuente. La infección VIH es raramente reconocida como tal en esta situación. Durante esta fase el VIH se reproduce rápidamente y se propaga por todo el organismo, atacando y destruyendo a los LT-CD4+. Los pacientes que presentan una infección aguda sintomática prolongada tienen una probabilidad mayor de progresión a sida(29).
- **La infección crónica** (también llamada infección asintomática o fase de latencia clínica) es la segunda fase de la enfermedad donde la replicación viral permanece activa, el VIH sigue reproduciéndose pero en concentraciones muy bajas. En este estadio, la mayoría de las personas no tienen ningún síntoma relacionado con la enfermedad pero se establece una activación crónica del sistema inmune como consecuencia de la presencia crónica del virus. Puede durar hasta 10 años o más.

- **Sida.** Esta constituye la fase final de la infección. Durante la evolución de la enfermedad los pacientes seropositivos al VIH marcan sida por dos razones: el diagnóstico confirmatorio de infecciones oportunistas (IO) y por la disminución del número de LT-CD4+ a valores menores que 200 cel/mm³. El seguimiento clínico se realiza de acuerdo al estadio de la infección basada en la evolución clínica e inmunológica. La tabla 1. muestra el criterio de clasificación de la enfermedad según CDC/OMS de 1993 Sin tratamiento, por lo general, las personas con sida sobreviven unos tres años y se producen polipatías o varias enfermedades simultáneas.

Tabla 1. Criterio de clasificación CDC/OMS de 1993.

Categorías de laboratorio Conteo de CD4	CATEGORÍAS CLÍNICAS		
	A Asintomática, Infección aguda VIH	B Sintomática, no A no B Síntomas y signos menores	C Condición indicador sida
> 500 cel/mm ³ (> 29 %)	A1	B1	C1*
200 a 499 cel/mm ³ (14% a 28 %)	A2	B2	C2*
< 200 cel/mm ³ (< 14 %)	A3*	B3*	C3*

*Son todas las categorías que marcan la condición sida. (A3, B3 y C)

II.1.3 Enfermedades marcadoras de sida

Se relacionan a continuación las enfermedades que condicionan la clasificación del estadio sida(16, 30).

1. Candidiasis esofágica, tráquea, bronquios o pulmones.
2. Cáncer cervical uterino.
3. Coccidiomicosis extrapulmonar.
4. Cryptococosis extrapulmonar.
5. Crytosporidiasis con diarreas de más de un mes de evolución.
6. Enfermedad por citomegalovirus (distinta a la del hígado, bazo o ganglios)
7. Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión)

8. Herpes simple con úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución, bronquitis neumonitis o esofagitis.
9. Histoplasmosis extrapulmonar.
10. Demencia o Encefalopatía asociada al VIH
11. Síndrome de desgaste asociado al VIH dado por pérdida de peso involuntaria de más de un 10% con diarreas crónicas (más de dos deposiciones en un día, por espacio mayor a 30 días) o debilidad crónica y fiebre por más de 30 días.
12. Isosporidiosis con diarreas de más de un mes de evolución.
13. Sarcoma de Kaposi
14. Linfoma de Burkitt (o el término equivalente)
15. Linfoma inmunoblástico (o equivalente)
16. Linfoma primario de cerebro
17. Complejo *Mycobacterium avium* M. kansasii diseminado o extrapulmonar
18. Otras especies de *Mycobacterium*, o especies no identificadas, diseminadas o extrapulmonar
19. Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar
20. Nocardiosis.
21. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
22. Neumonía bacteriana recurrente (más de 2 episodios en el año)
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
24. Septicemias por *Salmonellas spp.*
25. Estrongyloidosis extraintestinal.
26. Toxoplasmosis de órganos internos.

II.2 Antirretrovirales y terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE).

En la década de los '80 los especialistas solo trataban las complicaciones asociadas a la infección, existía una alta morbi-mortalidad y, las infecciones oportunistas tales como: citomegalovirus, histoplasmosis, sarcoma de Kaposi (31) y los tumores eran las enfermedades más graves. En pocos años la infección alcanzó la condición de pandemia con altos índices de mortalidad, lo que condicionó que fuese necesaria la búsqueda de medicamentos específicos para tratar la infección, es por eso que el desarrollo de la TAR ha constituido uno de los avances más significativos en la historia de esta enfermedad(7). Con la

instauración de la misma la infección por VIH ha dejado de ser una enfermedad mortal a corto plazo para convertirse en una enfermedad crónica.

El primer ARV registrado en 1987 para el tratamiento del VIH/sida fue la zidovudina (AZT), un inhibidor de la enzima reverso transcriptasa (IRT), del VIH que copia su información genética de ARN a ADN para ser insertada en el genoma de la célula infectada (32). Con el uso de la monoterapia apareció la resistencia y el fallo terapéutico, por lo que en 1996 se comenzaron a utilizar terapias de combinaciones de varios fármacos con distintos sitios de acción en el ciclo replicativo viral, generalmente enzimas (32). De esta misma familia de ARV son la zalcitabina (ddC), didanosina (DDI) y estavudina (d4T), que se introdujeron entre 1991 y 1994. En septiembre de 1995 se hizo evidente que la terapia combinada con dos fármacos de este grupo era más efectiva que la monoterapia, lo que dio lugar a la llamada era de las combinaciones (33). Entre diciembre de 1995 y marzo de 1996 se aprobaron los tres primeros inhibidores de la proteasa (IP): primero el saquinavir (SQV), seguido del ritonavir (RTV) e indinavir (IDV). En junio de 1996, se obtuvo la licencia para la nevirapina (NVP), el primer inhibidor de la reverso transcriptasa no análogo de nucleósido (IRTNN), con lo que se introdujo un medicamento de una tercera clase. De los IRT existen dos tipos (34): 1- Los análogos de nucleósidos (IRTN), que en su estructura carecen del hidroxilo en posición 3' (dideoxi). Estos necesitan ser fosforilados para ser incorporados al proceso de elongación de la cadena de ADN por acción de la enzima donde actúan como terminador del proceso. La inhibición es competitiva (el ARV imita los sustratos naturales para la síntesis del ADN) y por terminación de cadena. 2- Los IRTNN no necesitan ninguna conversión metabólica e inhiben directamente la actividad de la reverso transcriptasa: por interacción específica o bloqueo de un sitio alostérico de la enzima o del sitio activo (34, 35).

Los inhibidores de las proteasas (IP) son fármacos con una potente actividad antiviral. La proteasa del VIH es esencial para la infectividad del virus, y desdobra la poliproteína viral (*gag-pol*) en enzimas virales activas (reverso transcriptasa, proteasa e integrasa) y proteínas estructurales (P¹⁷, P²⁴, P⁹, P⁷). Los inhibidores de proteasa se unen de forma reversible al sitio activo de la enzima proteasa impidiendo que la misma se separe del polipéptido precursor

viral, lo que trae como consecuencia una disminución de la producción de los viriones maduros (34, 35).

Los inhibidores de la integrasa bloquean la actividad de esta enzima, la cual inserta permanentemente una copia del ARN viral en forma de ADN en el genoma de la célula (36).

La **Tarvae**, se refiere al empleo simultáneo de tres fármacos ARV o más, **de por vida**. Su principal objetivo es inhibir la replicación del virus en la forma más completa y perdurable posible permitiendo el restablecimiento del sistema inmunológico, lo que es notable con el aumento o estabilización del número de LT-CD4+ y una respuesta efectiva ante organismos patógenos, lograr una mejoría en la calidad de vida del paciente y reducir la morbi-mortalidad relacionada con el sida.

Los ARV utilizados actualmente no permiten erradicar el VIH; en gran parte, esto se debe al establecimiento, en los estadios iniciales de la infección aguda por VIH, de un conjunto de células infectadas de forma latente, que tienen una vida media extremadamente prolongada, incluso después del establecimiento de un régimen **Tarvae** aparentemente efectivo (37, 38)

Antes de Mayo del 2001 un número reducido de pacientes cubanos infectados con VIH se trataban con terapia de importación y posteriormente dado el costo de los ARV en el mundo y el incremento de la infección en Cuba, se decidió por el gobierno y las autoridades del Minsap comenzar la producción de medicamentos ARV genéricos y su distribución a todos los necesitados. El medicamento genérico tiene la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa que el medicamento líder, cuyo perfil de seguridad y eficacia está adecuadamente establecido por ensayos clínicos. Este debe demostrar su equivalencia terapéutica con el de referencia o líder mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia(39). Entre los genéricos nacionales que se producen se incluyen como IRTN: 3TC, DDI, d4T, y AZT; entre los IRTNN la NVP y entre los IP el IDV. Los estudios de bioequivalencia fueron realizados en el Laboratorio de Farmacología del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí

entre los años 2000 -2004. Actualmente el país produce una cantidad de ARV necesaria para cubrir el tratamiento de todos los pacientes que lo requieran según las pautas nacionales en conjunto con algunos ARV financiados por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD).

II.2.1 Toxicidad.

Varios estudios han demostrado que la Tarvae ha cambiado drásticamente la historia natural de la infección por el VIH. Con los fármacos ARV disponibles actualmente es posible conseguir una disminución prolongada de la CV en la mayoría de los pacientes con infección por el VIH. Sin embargo, como contrapartida, el metabolismo de estos fármacos pueden producir numerosos efectos adversos y, en el momento actual, la toxicidad es una de las principales preocupaciones del tratamiento ARV debido a que el tratamiento se administra por un período prolongado y de forma continuada. Es por eso que evitar los efectos adversos de los medicamentos constituye una de las estrategias más importantes para mejorar los resultados clínicos de la terapia antirretroviral por lo que la vigilancia debe ser en extremo, en esto juega un papel fundamental el laboratorio clínico a través del estudio de los parámetros hemoquímicos y hematológicos, lo que unido al resultado obtenido en los marcadores de progresión nos permite no sólo instaurar medidas profilácticas y terapéuticas sino también la evaluación del efecto, la efectividad y monitorización de los diferentes tratamientos (40).

Entre las toxicidades más comunes producidas por los ARV se pueden ver:

1. **Toxicidad hematológica**, con el uso de la AZT es muy común que se produzca anemia y neutropenia.
2. **Disfunción mitocondrial**, cuando se utiliza IRTN, se ha descrito acidosis láctica, toxicidad hepática, pancreatitis, lipodistrofia.
3. **Toxicidad renal**, se describe la nefrolitiasis, muy común con el uso de IDV y disfunción renal tubular asociada al uso de tenofovir.
4. **Toxicidad metabólicas**, muy común con el uso de los IP como son la hiperlipidemia, la acumulación de grasa, la resistencia a la insulina, diabetes mellitus y osteopenia.

5. **Reacciones alérgicas**, es muy común observar reacciones de hipersensibilidad con el uso de IRTNN, pero también se han visto con ciertos IRTN como el abacavir y algunos IP.

Todos los fármacos ARV son hepatotóxicos y el aumento de las enzimas hepáticas es muy común en los pacientes que tienen un uso prolongado de la Tarvae. Varios mecanismos de hepatotoxicidad han sido descritos, lesiones mediadas por eventos metabólicos, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad mitocondrial, inmuno-reconstitución, resistencia a la insulina y la fibrosis.

II.3 Diagnóstico clínico y pautas de tratamiento.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza a través de estudios serológicos (ELISA), pruebas rápidas y estudios confirmatorios (Western Blot).

Se realizan además estudios de otras variables como: número de LT-CD4+, CV, hematológicas y hemoquímicas. Las citologías anales para detectar cánceres potenciales también pueden ser importantes en hombres y mujeres infectados con VIH. Las citologías vaginales regulares son importantes debido al aumento del riesgo de cáncer cervical en mujeres inmunocomprometidas, hepatitis y otras.

La cuantificación del ARN del VIH-1 es un reflejo de la replicación viral activa y es esencial en el pronóstico, el seguimiento y la valoración de la efectividad terapéutica en pacientes seropositivos. La CV es un marcador predictivo del tiempo de progresión a sida independientemente del número de LT-CD4+. En los primeros años de conocerse el sida se consideró la determinación del número de LT-CD4+ como el mejor marcador pronóstico de progresión pero en el momento actual el procedimiento mejor para monitorizar el tratamiento y evolución de la infección por el VIH es el estudio de ambos marcadores(11, 41)

La evaluación clínica inicial de la infección por el VIH no está dirigida solo a conocer la situación clínica, virológica (carga viral del VIH, estudio de resistencias y tropismo viral) e inmunológica (número de LT-CD4+) del VIH, también se orienta al estudio de las coinfecciones (virus de la hepatitis, tuberculosis), comorbilidades (cardiovascular, hepática, renal y ósea) del paciente, al riesgo de transmisión del

VIH con el fin de decidir si se debe iniciar o no el tratamiento antirretroviral y con qué fármacos ARV iniciarlo (28).

Es fundamental que las personas con VIH empiecen a recibir atención sanitaria cuanto antes. Esto brinda la oportunidad de asegurar una monitorización clínica y de laboratorio, y permite determinar precozmente si son candidatos al TAR e iniciar el tratamiento en el momento idóneo, al tiempo que posibilita el acceso a intervenciones destinadas a evitar que el virus se siga transmitiendo, a prevenir otras infecciones y enfermedades concomitantes y a minimizar así la pérdida de contacto durante el seguimiento.

La evaluación clínica y las pruebas de laboratorio tienen un papel fundamental en la evaluación del paciente antes del inicio del TAR y, posteriormente, en la monitorización de la respuesta al tratamiento y de la posible toxicidad de los ARV. Entre otras permite identificar problemas relacionados con la observancia y determinar si hay que cambiar de régimen ARV, y a cuál, en caso de fracaso del tratamiento.

Antes de 2010, las directrices de la OMS sobre el TAR recomendaban el uso de los datos clínicos y del recuento de células CD4 para el seguimiento sistemático de la respuesta a los ARV. Posteriormente, reconocido su valor como indicador más sensible y precoz del fracaso del tratamiento, la carga viral se ha convertido en la prueba de referencia para el seguimiento de la respuesta a los ARV.

La seguridad de un medicamento es una característica relativa y su medición es problemática, debido a la falta de definiciones operativas y por razones éticas y legales. Existen índices de seguridad relacionadas a la capacidad funcional de órganos y sistemas que se establecen en el laboratorio y que ofrecen alguna utilidad en el factor determinado de seguridad. Cabe mencionar que se ha propuesto una distinción entre seguridad y toxicidad del medicamento, ya que la toxicidad es una característica intrínseca del medicamento, en tanto, la seguridad es una función del medicamento y de las condiciones de uso. También es importante considerar el Efecto secundario como cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produce cuando éste se administra en dosis

utilizadas normalmente en seres humanos y que está relacionado con las propiedades farmacológicas del producto. Estos efectos pueden ser beneficiosos o perjudiciales.

Desde 2010, las evidencias y la experiencia programática han seguido inclinando la relación entre los riesgos y los beneficios hacia un inicio más precoz del TAR. También hay cada vez más indicios de que la infección por VIH no tratada puede asociarse a la presentación de varias afecciones no definatorias del sida, tales como enfermedades cardiovasculares, nefropatías, hepatopatías, varios tipos de cáncer y trastornos neurocognitivos(42-44)y de que el inicio más precoz del TAR reduce esos problemas y mejora la supervivencia. Evidencias recientes (8, 45) muestran también que el TAR reduce sustancialmente la transmisión sexual en parejas serodiscordantes, aunque no todos los estudios han mostrado beneficios con respecto a la supervivencia. Por otra parte, hay una mayor disponibilidad de regímenes más prácticos y menos tóxicos, y el costo de los ARV ha seguido disminuyendo.

Son necesarias en este contexto investigaciones para seguir evaluando los efectos a corto y a largo plazo del uso de los ARV y para ello se recomienda una monitorización de laboratorio de la seguridad y la toxicidad de los regímenes de ARV adecuados en las condiciones de cada país. Para ello se establecen cuestiones importantes basadas en el qué hacer, cómo y cuándo (Figura. 2)

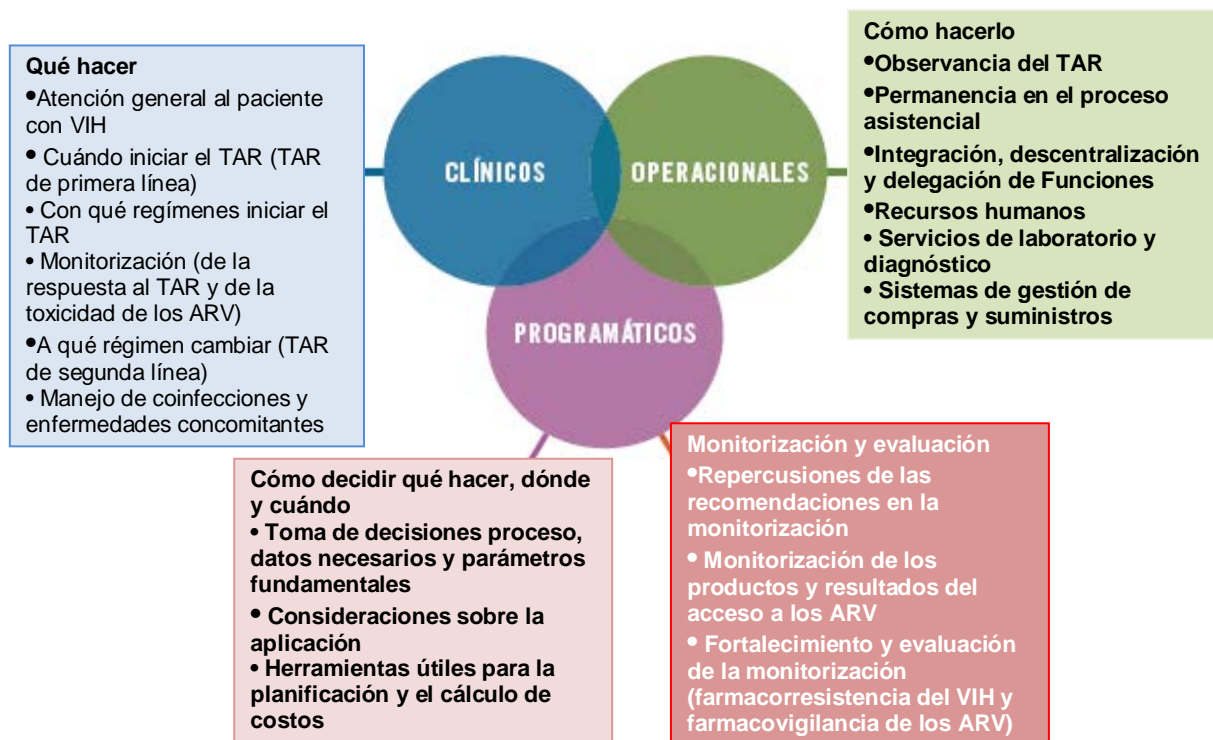


Figura. 2 Aspectos clínicos, operacionales y programáticos relacionados a la infección VIH y las pautas de tratamiento según directrices OMS 2013 (¿qué hacer, cómo y cuándo?).

Las evidencias disponibles en Cuba sobre monitorización en la infección VIH-sidase limitan a estudios de corta duración o con muestras reducidas. Es esencial monitorizar el uso de los ARV y caracterizar los efectos tóxicos ya que pueden presentar características diferentes relacionadas con factores ambientales o conductuales, la prevalencia de otras afecciones o el uso simultáneo de otros fármacos. La puesta en práctica de la farmacovigilancia brindará oportunidades para obtener evidencias sobre tipos específicos de efectos tóxicos, aumentar la confianza en el uso de los fármacos, identificar grupos de población con factores de riesgo y planificar estrategias preventivas.

En revisiones recientes se destacan las deficiencias que todavía quedan con respecto al potencial aumento del riesgo de toxicidad asociado al uso prolongado de ARV y como las medidas de sustitución y otras intervenciones farmacológicas pueden revertir algunas condiciones y atenuar el efecto nocivo de algunos ARV.

La farmacovigilancia de los ARV ayudará a conocer mejor el riesgo a largo plazo de toxicidad del TAR y a optimizar la gestión de los ARV para el tratamiento y la prevención del VIH en todas las poblaciones.

Las pautas de tratamiento están en cambio constantemente, al inicio fueron más agresivas, llegando en la actualidad a un enfoque más conservador, con un punto de inicio alrededor de 150 a 359 cel/mm³ de LT-CD4+. Las últimas guías usan el límite de 350 cel/mm³ como el parámetro para iniciar la terapia ARV debido a que se considera que en este nivel existe una deficiencia inmunológica funcional (16). Existen algunas situaciones en las que debe iniciarse el tratamiento independientemente del número de LT-CD4+. Las pautas no son algo esquemático para indicar cuándo iniciar el tratamiento, deben combinarse con el uso de la clínica y el estado inmunitario del paciente. Muchas veces el paciente puede presentar un número de 500 cel/mm³, pero padecer graves IO. Si la CV es demasiado elevada (superior a un millón de copias /mm³), puede ser recomendable iniciar el tratamiento. Los regímenes ARV son complejos con posibles eventos adversos serios, dificultades con la adherencia y potencial desarrollo de resistencia viral (a causa de problemas de adherencia, niveles subóptimos de los fármacos ARV o una replicación aumentada del virus). La recomendación de tratamiento ARV a pacientes asintomáticos requiere evaluar los posibles riesgos y beneficios con una frecuencia de monitorización de 6 meses donde se incluye el chequeo de las funciones renal, hepática, hemoquímica y hematológica. Todo lo anterior condiciona hasta el 80 % de las decisiones médicas en el manejo de los pacientes de (13, 15, 16).

II.3.1 Eventos adversos.

Entre los efectos adversos del TAR, probablemente el más trascendente sea la toxicidad metabólica y sobre el tejido adiposo por sus eventuales consecuencias a largo plazo en términos de riesgo cardiovascular, reacciones de hipersensibilidad, hepatotoxicidad, trastornos neuropsiquiátricos, nefrotoxicidad, trastornos metabólicos que conducen al riesgo cardiovascular, anomalías en la distribución de las grasas, osteopenia y osteoporosis. No se entienden completamente las causas de las perturbaciones metabólicas y cambios morfológicos relacionadas con la Tarvae dado que es bien conocido que la toxicidad farmacológica no se

produce en todos los pacientes. Aunque las razones por las que algunos individuos son más susceptibles de sufrir estos efectos adversos todavía no se conocen bien, existen cada vez más evidencias de que los factores inmunogenéticos y farmacogenéticos pueden ser importantes.

II.3.1.1 Síndrome metabólico.

El Síndrome metabólico (SM) es un conjunto de anormalidades relacionadas entre sí que en los últimos años se ha convertido en una entidad de alto impacto a nivel mundial ya que no sólo predispone al desarrollo de enfermedades como, diabetes, hipertensión y dislipidemia, sino que por sí mismo, es desencadenante de la enfermedad cardiovascular, enfermedad que causa el mayor número de muertes a nivel nacional e internacional.

Cada vez son más las publicaciones que asocian el uso extendido de los ARV con los daños metabólicos que incluyen la intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, acidosis láctica, osteopenia, y dislipidemia. Los cambios morfológicos del cuerpo están asociados a este síndrome metabólico y se caracterizan por la acumulación de grasa en el abdomen (el compartimiento gordo visceral) y en el área del dorso cervical del cuello, así como por el vaciamiento de grasa en la cara, glúteos, y extremidades (lipoatrofía) (46).

Alteraciones metabólicas que se producen en pacientes que viven con VIH/sida (PVVIH/sida).

El metabolismo es la suma de todos los cambios químicos que ocurren en el organismo, en los PVVIH/sida y que reciben tratamiento ARV se producen eventos catabólicos(42). Se produce alteración de la composición corporal por la destrucción de tejidos tanto viscerales como musculares del cuerpo, los que son consumidos para obtener energía. Esto se evidencia en el proceso de desgaste donde la proteína celular se deteriora, mientras que la reserva de grasa queda casi sin utilizar alterando la composición corporal. La evaluación nutricional es sumamente importante y debe ser rutinaria en el PVVIH La desnutrición aumenta la morbimortalidad de los pacientes y agrava su inmunodeficiencia, se necesita entonces de un adecuado aporte nutricional además de suplementos alimenticios.

- **Dislipidemias.** Las alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas en los PVVIH varían dependiendo del estadio de la enfermedad. La infección por VIH causa una disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad, partículas encargadas del transporte del colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado y que potencialmente tienen acciones protectoras contra la aterosclerosis. La progresión hacia enfermedad sintomática causa mayor disminución del colesterol HDL y del colesterol total, además de elevación de los triglicéridos. La severidad de las alteraciones es mayor en presencia de un bajo número de LT- CD4+ Estos cambios se observan en cualquier infección con repercusión sistémica; no son específicos a la infección por VIH. El inicio del Tarvae causa recuperación del estado de nutrición. Por ello, las concentraciones de los lípidos sanguíneos regresan a las concentraciones previas a la infección. La magnitud de los cambios es aún mayor en los casos que desarrollan efectos adversos al tratamiento. Los antirretrovirales son causa de dislipidemia en sujetos sanos o afectados: sus acciones se observan pocos días después del inicio del tratamiento. Sin embargo la severidad y/o la frecuencia de las dislipidemias son mayores cuando el paciente desarrolla lipodistrofia (47).

- **Síndrome de lipodistrofia.** La lipodistrofia se inicia con la pérdida del tejido adiposo subcutáneo en la cara, en la pared abdominal y en las extremidades. Más adelante, la grasa se deposita en sitios anormales como las vísceras intraabdominales, el cuello, sobre la columna dorsocervical (giba de búfalo) y en el tórax superior. Estos cambios se asocian a disminución de la acción de la insulina y dislipidemia. La prevalencia de lipodistrofia es muy variable y es proporcional a la duración del tratamiento en aquellos tratados con IP por menos de un año es menor que en aquellos con más de un año de tratamiento.

- **Diabetes.** La resistencia a la insulina es un efecto adverso de los medicamentos ARV. Existen algunos factores asociados a la aparición de la diabetes como son: La coexistencia de la infección por el virus de la hepatitis B su presencia aumenta al doble la incidencia, la edad, la glucosa basal, elevación de transaminasas y un número de LT-CD4+ bajo.

III. MATERIALES Y MÉTODOS.

III.1. Tipo de estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal, en pacientes con diagnóstico VIH/sida atendidos en el Hospital del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK) en el período comprendido entre el 2006 al 2011.

Universo.

Del total de pacientes con diagnóstico VIH/sida atendidos en el IPK, se tomó una muestra de forma no probabilística e intencional conformada por 120 pacientes.

Criterios de inclusión.

- Pacientes vivos con diagnóstico confirmado de infección por el VIH.
- Adultos menores de 65 años de edad
- Cualquier género
- Pacientes que durante el período seleccionado para el estudio hayan comenzado la Tarvae con los esquemas siguientes:
 - indinavir (IDV) / lamivudina (3TC) / estavudina (d4T)
 - indinavir (IDV) / lamivudina (3TC) / zidovudina (AZT)
 - nevirapina (NVP) / lamivudina (3TC) / estavudina (d4T)
 - nevirapina (NVP) / lamivudina (3TC) / zidovudina (AZT)
- Haber mantenido el tratamiento indicado al menos dos años.
- Tener evaluaciones de las variables de análisis en los tiempos definidos.

Criterios de exclusión.

- Embarazo
- Enfermedades oncogénicas y oportunistas

Recogida de la información

La selección de los pacientes se realizó a partir de un sistema informático desarrollado en el IPK (Sidatrat), que utiliza la filosofía cliente–servidor, funciona sobre plataforma Web, utiliza un servidor Apache, PHP y MySQL(48). El Sidatrat registra, entre otros datos, la información general de los pacientes, facultativo que lo atiende, combinación de tratamiento, número de LT-CD4+, y CV.

Los pacientes escogidos tenían que cumplir con la terapia ARV, como mínimo 2 años con las 4 diferentes combinaciones identificadas. Luego se procedió a la identificación de las historias clínicas para constatar los resultados de los exámenes realizados en el laboratorio clínico y se realizó la solicitud en el servicio de registros médicos de la institución. Los datos primarios, así como los valores vinculados a un momento antes y después de la terapia fueron recogidos en un modelo y posteriormente organizados se diseñó una base de datos en Excel 2010. Para los valores estadísticos se procesó la información en el programa SPSS 20.0 para Windows. (Anexo 1)

III.2. Consideraciones éticas generales

La investigación se realizó de acuerdo a los cuatro principios básicos de la bioética: la beneficencia, la no maleficencia, la autonomía y la justicia. Considerando las normas éticas institucionales y regionales de la medicina moderna y lo relacionado con la ética para el manejo del paciente VIH/sida (Minsap, 2012).

El protocolo fue sometido a la consideración del Comité de Ética Médica del IPK, así como a la del Consejo Científico Especializado del Hospital del propio Instituto, los cuales lo evaluaron desde el punto de vista ético, científico y metodológico, emitiendo por escrito la aprobación.

Se verificó que en el periodo evaluado las muestras analizadas fueron procesadas cumpliendo con los requisitos que establece la Regulación 3-2009 Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico (49), la norma cubana de calidad NC ISO:15189 (50), y las normas de bioseguridad para el manejo de muestras biológicas. Esto relacionado con el sistema de gestión de calidad implementado en el Laboratorio Clínico del IPK.

III.3. Variables analizadas.

1. Demográficas (género, edad).
2. Marcadores de progresión de la enfermedad: Número de LT-CD4+ y CV.

Número de LT-CD4+:

La cuantificación de LT-CD4+ se realizó utilizando el equipo FACSCalibur de la firma Becton, Dickinson and Company (EUA). La técnica se basa en la unión de los anticuerpos marcados con el fluoróforo a las células que expresan en su superficie los antígenos específicos, en este caso, la molécula CD4 (51). Las células pasan a través del haz de láser, lo dispersan y las células recubiertas con los anticuerpos marcados fluorescen. Las señales de dispersión de la luz y de fluorescencia son detectadas por el instrumento y dan información sobre el tamaño de las células, la complejidad interna y la intensidad relativa de fluorescencia. Esta técnica se realizó según el procedimiento descrito por DakoCytomation(52). Los niveles de las subpoblaciones linfocitarias se expresaron en porcentajes.

Determinación de CV:

Para la determinación de la CV se empleó el equipo NucliSensEasy Q y NucliSensEasyMag de la firma BioMérieux (Francia). Se utilizó el método NucliSens HIV-1 QT, un ensayo de amplificación de ácido nucleico para la determinación cuantitativa del ácido ribonucleico del VIH-1 en plasma humano, que detecta hasta 10 copias de virus y que permite cuantificar en tiempo real (53)

3. Hematológicas: Hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), número total de leucocitos (Leu), velocidad de sedimentación de los eritrocitos (VSG).

La Hb, el Hto y los Leu fueron determinados en un analizador hematológico automatizado ABX MICROS 60 (Francia) que permite el diagnóstico in vitro de muestras de sangre total, y concentrados de componentes de sangre total. Este modelo de analizador mide 18 parámetros en sangre total anticoagulada con EDTA.

Concentración de Hemoglobina en sangre:

La hemoglobina liberada por la lisis de los eritrocitos forma con el cianuro de potasio el complejo cromógeno cianometahemoglobina el cual se mide por espectrofotometría a una longitud de onda de 550 nm.

Fracción del volumen de eritrocitos en sangre:

Se obtuvo a partir de la medición de las amplitudes de los impulsos eléctricos obtenidos durante el recuento de eritrocitos. Una fórmula matemática se aplica al resultado obtenido teniendo en cuenta la integración numérica del volumen corpuscular medio.

Número total de leucocitos:

El principio de medida para leucocitos está basado en la variación de impedancia medida entre dos electrodos situados a ambos lados de la apertura de recuento. El estudio de su distribución volumétrica permite enumerar las tres subpoblaciones leucocitarias.

Velocidad de sedimentación globular:

Los eritrocitos sedimentan agrupándose en forma de "pilas de monedas" Las proteínas de fase aguda aceleran dicha agrupación y la albúmina ejerce un efecto opuesto.

Esta prueba consiste en aspirar una muestra de sangre total con anticoagulante (citrato trisódicodihidratado de concentración 109 mmol/L) con una pipeta de Westergren hasta la marca 0 y colocarla en un soporte en posición vertical durante 60 min.

4. Hemoquímicas: Enzima aspartatoaminotransferasa (AST), Enzima alanina amino transferasa (ALT), glucosa (GLU), creatinina (CREA), colesterol (COL) y triglicéridos (TG).

Las determinaciones de AST, ALT, GLU, CREA, CHOL y TG fueron procesadas en un analizador automático de la Roche/Hitachi 912 de Química Clínica en el laboratorio de diagnóstico clínico del IPK y todas los procedimientos utilizados están validados por la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC)

El principio de las pruebas empleadas para la determinación in vitro de GLU (54), CHOL (55) y TG (56) fueron ensayos enzimáticos colorimétricos, para la AST y ALT (57) es la absorbancia ultravioleta, de acuerdo a un método estandarizado y para la CREA, ensayo cinético colorimétrico según el método Jaffé para la determinación de CREA con medición del blanco y compensado (58).

El calibrador (C.f.a.s.) y los controles (Precinorm U, Precipath L, PreciControlClinChemMulti 1 y Multi 2) son liofilizados basados en suero humano y se procesaron según las directivas establecidas por la Comunidad Europea para el uso de muestras con riesgo biológico (59). Los reactivos utilizados fueron del sistema Roche DIAGNOSTICS.

III.4. Operacionalización de las variables.

Tabla 2. Evaluación de las variables demográficas.

Variable	Escala
Edad	De 18 a 65 años
Género	Femenino y masculino (según sexo biológico)

Tabla 3. Evaluación de las variables hematológicas y hemoquímicas.

Variable	Intervalo de referencia
Hematológicas	
Hb	110-160 g/L
Hto	0,350 – 0,500 L/L
Leu	4,0 - 10 x10 ⁹ /L
VSG	Masculino < 15mm/h Femenino < 20mm/h
Hemoquímicas	
Enzima alanina aminotransferasa (ALT)	Masculino hasta 41 U/L Femenino hasta 33 U/L
Enzima aspartato aminotransferasa (AST)	Masculino hasta 40 U/L Femenino hasta 32 U/L
Glicemia (GLU)	4,11-6,05 mmol/L
Creatinina (CREA)	Masculino 62-106 µmol/L Femenino 44-80 µmol/L
Colesterol Total (CHOL)	< 5,18 mmol/L
Triglicéridos (TG)	< 2,26 mmol/L

Tabla 4. Evaluación de los marcadores de progresión

Variable	Escala
Número de linfocitos T CD4+	350 - 500 cel/mm ³
Copias VIH-1 ARN (CV)	55 000 cp/mL

III.5. Análisis y procesamiento estadístico de los resultados.

Se estimaron parámetros estadísticos descriptivos para las variables cuantitativas como: media y desviación estándar. Se comprobaron los supuestos de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y homogeneidad de varianza (Levene o de Bartlett) para definir el empleo de pruebas paramétricas o no paramétricas.

Para la comparación entre los cuatro grupos de individuos con diferentes tratamientos, se aplicó un test de comparación de Kruskal Wallis con un post-test de Dunnett. Se definió un nivel de significación de $p < 0,05$.

Se analizó si las medias de las variables hematológicas y hemoquímicas se encontraban en el intervalo de referencia reportado en la literatura considerando el grupo de tratamiento y la influencia de la edad en el grupo.

Se analizó la contribución de cada individuo al grupo cuando los valores en las variables hemoquímicas y hematológicas fueran superior al intervalo de referencia establecido (análisis individual).

Se determinó el porcentaje de individuos que los valores medios de las variables hemoquímicas y hematológicas fueran superior al intervalo de referencia de manera simultánea (análisis global).

Se analizó el porcentaje de individuos que presentó una modificación beneficiosa en los marcadores de progresión (disminución de la CV y/o aumento o estabilización del número de LT CD4+)

Se determinó el porcentaje de individuos que los valores medios de las variables hemoquímicas y hematológicas fueran superiores al intervalo de referencia con modificaciones beneficiosas de los marcadores de progresión simultáneamente. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 20.0 para Windows.

IV. RESULTADOS.

Se estudiaron 4 grupos de pacientes por cada esquema de tratamiento para un total de 120. La distribución por género y grupo de edades se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Distribución del número y % de pacientes por género y grupos de edades, según esquemas de tratamiento.

Esquema de Tratamientos	Género	Grupos de Edades				TOTAL	
		< 40 años		≥ 40 años		No.	%
		No.	%	No.	%		
AZT/3TC/NVP	M	13	48,15	14	51,85	27	90,00
	F	3	10,00	0	0,00	3	10,00
	Total	16	53,33	14	46,67	30	100,00
d4T/TC/NVP	M	14	51,85	13	48,15	27	90,00
	F	1	33,33	2	66,67	3	10,00
	Total	15	50,00	15	50,00	30	100,00
d4T/3TC/IDV	M	18	66,67	9	33,33	27	90,00
	F	3	100,00	0	0,00	3	10,00
	Total	21	70,00	9	30,00	30	100,00
AZT/3TC/IDV	M	19	70,37	8	29,63	27	90,00
	F	3	100,00	0	0,00	3	10,00
	Total	22	73,33	8	26,67	30	100,00
TOTAL GENERAL	M	64	59,26	44	40,74	108	90,00
	F	10	83,33	2	16,67	12	10,00
	Total	74	61,67	46	38,33	120	100,00

Fuente: Historias clínicas y sidatrat. Hospital, IPK

Leyenda: d4T: Estavudina, AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, NVP: Nevirapina, IDV: Indinavir

Predomina el género masculino (27) y con respecto a la edad, los menores de 40 años (74).

En la tabla 6, se muestra la efectividad de los cuatro esquemas de tratamientos.

Para el análisis de la efectividad del tratamiento se calcularon las medias y desviaciones estándar de los marcadores de progresión: número de LT-CD4+ y CV de los PVVIH en las cuatro combinaciones al inicio, un año y dos años de tratamiento.

Tabla 6. Efectividad de los tratamientos según los análisis de los indicadores de progresión.

Combinaciones de ARV	Tiempo de tto. (años)	Linfocitos T CD4+ (cel/mL)	Pctes con Estabil./aument. Linf. T CD4+	Carga Viral (UI)	Pctes con dismin. n. CV	Pctes con dismin. CV y Estabil./aument. Linf. T CD4+ Simult. del total de Pctes.	Pctes con dismin. CV que Estabil./aument. Linf. T CD4+
D4T/3TC/NVP	0	316,79 ± 167,78	76,6%	157692,7 ± 492646,85	70%	53,3%	76,2%
	1	449,3 ± 177,53 a		566,7 ± 1897,27 a			
	2	449,7 ± 163,23 a		239,1 ± 733,29 a			
AZT/3TC/NVP	0	282,85 ± 166,92	78,12%	54998,7 ± 79260,55	62,5%	46,87%	75%
	1	419,19 ± 176,51 a		1952,13 ± 7482,73 a			
	2	447,96 ± 186,26 a		25,72 ± 87,31a			
D4T/3TC/IDV	0	301,71 ± 237,97	83,3%	44715,88 ± 120747,85	60%	50 %	83,3%
	1	539,13 ± 297,76 a		121,27 ± 241,51 a			
	2	595,36 ± 258,46 a		104,1 ± 231,48 a			
AZT/3TC/IDV	0	336,29 ± 204,28	76,6%	535563,5 ± 98301,62	70%	60%	85,7%
	1	520,52 ± 272,97 a		14580,3 ± 54079,92 a			
	2	579,86 ± 287,84 a		75,96 ± 174,94a			

Fuente:Historias clínicas y sidatrat. Hospital, IPK

Leyenda:d4T: Estavudina, AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, NVP: Nevirapina, IDV: Indinavir
a: representa diferencias significativas (p< 0.05) con respecto al inicio de tratamiento

Al evaluar la efectividad a través del número de LT-CD4+ los resultados muestran que en cada combinación aumentó significativamente (p<0,05) al primer y segundo año con respecto al inicio del tratamiento, más del 75% de los pacientes en cada combinación mantuvo una estabilidad o aumento del número de LT-CD4+.d4t-3TC-NVP (76,6%), AZT-3TC-NVP (78,12%), d4T-3TC-IDV (83,3%) y AZT-3TC-IDV(76,6%)

Con respecto a la evaluación de la efectividad a través de la CV, los resultados en cada combinación muestran una disminución significativa (p<0,05) en el primer y segundo año con respecto al inicio del tratamiento. Más del 50% de los

pacientes en cada combinación logró esta disminución durante el período que se analiza, d4t-3TC-NVP (70,0%), AZT-3TC-NVP (62,5%), d4T-3TC-IDV (60,0%) y AZT-3TC-IDV (70,0%)

Al evaluar el comportamiento de los marcadores de progresión (número LT-CD4+ y CV), de manera combinada encontramos una disminución en la CV y una estabilidad o aumento del número de LT-CD4+ en los tratamientos AZT/3TC/IDV, d4T/3TC/NVP d4T/3TC/IDV y AZT/3TC/NVP en un (60,0%), (53,3%), (50,0%) y (46,87%) de los pacientes respectivamente comparado con el total de la muestra en estudio.

Más del 50% de los pacientes en cada combinación, **AZT/3TC-IDV (85,7%)**, d4t/3TC/IDV (83,3%)d4T/3TC/NVP (76,2%) y AZT/3TC/NVP (75,0%) mantuvo una estabilidad en la disminución de la CV y aumento o estabilización del número de LT-CD4+ durante el período que se analiza.

Por los resultados el tratamiento de AZT/3TC/IDV es el que muestra mayor efectividad.

En la tabla 7, al analizar los valores de las medias y la desviación estándar de las variables hematológicas se obtuvo diferencia significativa ($p < 0,05$) en los leucocitos y en el VSG en el primer y segundo año con respecto al inicio del tratamiento encontrándose los mismos por encima del intervalo de referencia.

En el segundo tratamiento, se observa diferencia significativa al analizar los valores de las medias y la desviación estándar de las variables hematológicas (hemoglobina) en el segundo año con respecto al inicio de tratamiento ($p < 0,05$). Todos los valores medios de la VSG en cada periodo analizado son superiores al intervalo de referencia para los pacientes de género masculino.

Tabla 7.Valores de las variables hematológicas en el seguimiento de los pacientes tratados con las 4 combinaciones.

Variables Hematológicas	TARVAE	T0	T1	T2
Hemoglobina (g/L) (IR: 110-160)	1	124,3 ± 16,58	134,31 ± 11,76	138 ± 17,37
	2	125,78 ± 13,09	130,79 ± 10,42	135 ± 14,51 a
	3	126,17 ± 65,4	127,7 ± 19,5	133,4 ± 12,39
	4	123,42 ± 15,5	130,67 ± 15,45	136,4 ± 14,96
Hematocrito (L/L) (IR: 0,35-0,5)	1	0,41 ± 0,05	0,43 ± 0,03	0,43 ± 0,05
	2	0,41 ± 0,04	0,42 ± 0,04	0,42 ± 0,04
	3	0,39 ± 0,05	0,42 ± 0,04	0,43 ± 0,03 a
	4	0,41 ± 0,05	0,42 ± 0,04	0,43 ± 0,056
Leucocitos (X10 ⁹ /L) (IR: 4-10)	1	5,91 ± 1,33	6,82 ± 1,73 a	7,32 ± 2,84 a
	2	5,86 ± 1,17	5,94 ± 1,25	5,83 ± 1,42
	3	6,36 ± 1,12	6,42 ± 1,06	6,44 ± 1,11
	4	6,67 ± 1,08	6,39 ± 1,65	6,25 ± 0,95
Velocidad de sedimentación globular(mm/h) (IR: M < 15 y F < 20)	1	22,64 ± 7,63*	16,42 ± 3,92* a	21,8 ± 8,44 a*
	2	17,33 ± 8,43*	16,47 ± 8,68*	18,86 ± 9,64*
	3	18,07 ± 9,56*	17,23 ± 7,12*	19,42 ± 9,34 a*
	4	36,56 ± 9,98*	34,25 ± 7,69*	33,13 ± 4,52 a*

Fuente: Historias Clínicas y Sidatrat. Hospital, IPK.

Legenda: Los valores se reportan como: media ± desviación estándar

T0: inicio de tratamiento, **T1:** un año de tratamiento, **T2:** dos años de tratamiento.

IR: Intervalo de Referencia,

1:d4T/3TC/NVP, **2:**AZT/3TC/NVP,

3:d4T/3TC/IDV, **4:**AZT/3TC/IDV (AZT:

Zidovudina, 3TC: Lamivudina, IDV:

Indinavir).

*valores por encima del intervalo de referencia

a: representa diferencias significativas (p< 0.05) con respecto al inicio de tratamiento (T0)

b: representa diferencias significativas (p< 0.05) con respecto al año de tratamiento (T1)

En tercer tratamiento, al analizar los valores de las medias y la desviación estándar de las variables hematológicas se observa diferencia significativa (p<0,05) en el hematocrito y en la VSG a los dos años de tratamiento con respecto al inicio. Los valores de la velocidad de sedimentación globular en cada periodo analizado son superiores al intervalo de referencia para los pacientes del género masculino.

En el cuarto tratamiento se observa diferencia significativa (p<0,05) en la VSG al segundo año con respecto al inicio de tratamiento y son superiores al intervalo de referencia establecido para cualquier género.

Tabla 8.Valores de las variables hemoquímicas en el seguimiento de los pacientes tratados con las 4 combinaciones.

Variables Hemoquímicas	TARVAE	T0	T1	T2
Creatinina (µmol/L) (IR: M (62-106) y F (44-80))	1	82,4 ± 24,54	87,93 ± 14,76	85,59 ± 21,16
	2	91,42 ± 16,26	87,96 ± 12,81	95,37 ± 19,81
	3	94,71 ± 12,29	97,91 ± 16,69	97,24 ± 20,15
	4	86 ± 8,29	87,3 ± 7,2	87,38 ± 7,27
Transaminasa pirúvica (U/L) (IR: M < 41 y F < 33)	1	24,78 ± 7,01	25,78 ± 7,89	21,95 ± 5,79
	2	28,18 ± 9,31	22,35 ± 9,84 a	25,36 ± 6,69
	3	28 ± 7,26	25 ± 6,34	24,67 ± 7,12
	4	26,83 ± 4,3	24 ± 4,92	24,83 ± 4,73
Transaminasa oxalacética (U/L) (IR: M < 40 y F < 32)	1	24,04 ± 6,62	24,41 ± 7,72	23,95 ± 7,56
	2	25,76 ± 8,08	21,27 ± 9,51	25,18 ± 6,51
	3	25,87 ± 7,05	23,74 ± 9,3	22,81 ± 7,27
	4	26,76 ± 4,74	26,88 ± 6,85	26,8 ± 6,11
Colesterol (mmol/L) (IR: < 5,18)	1	4,04 ± 1,27	4,61 ± 1,62	3,84 ± 1,14 a b
	2	4,51 ± 1,3	4,3 ± 0,8	5,4 ± 1,54 a*
	3	4,65 ± 0,69	4,65 ± 0,73	4,5 ± 0,64 b
	4	4,76 ± 0,57	4,71 ± 0,87	5,18 ± 0,93 b*
Triglicéridos (mmol/L) (IR: < 2,26)	1	1,4 ± 0,55	1,31 ± 0,5	1,12 ± 0,38
	2	1,45 ± 0,37	1,56 ± 0,47	1,36 ± 0,66
	3	1,48 ± 0,32	1,45 ± 0,31	1,34 ± 0,27
	4	1,63 ± 0,9	1,37 ± 0,61	1,49 ± 0,54
Glucemia (mmol/L) (IR: 4,11-5,89)	1	4,92 ± 0,93	4,89 ± 0,5	5,06 ± 0,73 a
	2	4,96 ± 0,6	5,05 ± 0,87	5,34 ± 0,81 a
	3	5,18 ± 1,73	4,93 ± 0,8	5,05 ± 0,65
	4	4,69 ± 0,89	4,54 ± 0,8	4,78 ± 0,62

Fuente: Historias Clínicas y Sidatrat. Hospital, IPK.

Leyenda: Los valores se reportan como: media ± desviación estándar

T0: inicio de tratamiento, **T1:** un año de tratamiento, **T2:** dos años de tratamiento.

IR: Intervalo de Referencia,

1:d4T/3TC/NVP, **2:**AZT/3TC/NVP,

3:d4T/3TC/IDV, **4:**AZT/3TC/IDV (AZT:

Zidovudina, 3TC: Lamivudina, IDV:

Indinavir).

*****valores por encima del intervalo de referencia

a: representa diferencias significativas (p< 0.05) con respecto al inicio de tratamiento (T0)

b: representa diferencias significativas (p< 0.05) con respecto al año de tratamiento (T1)

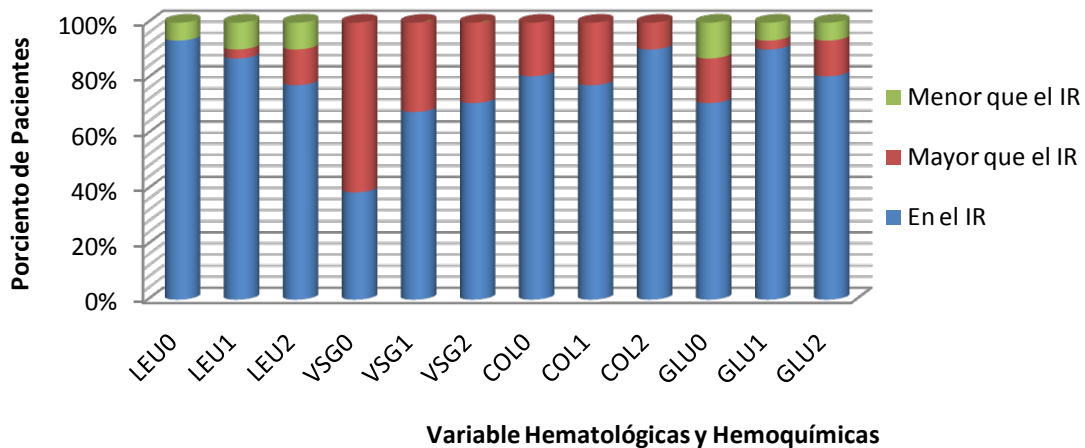
En cuanto a las variables hemoquímicas (tabla 8) en el primer tratamiento se observa diferencia significativa ($p < 0,05$) en los valores medios de la glicemia a los dos años de tratamiento (5,06) con respecto al inicio y en el colesterol en el mismo período con respecto al inicio y al año de tratamiento.

En el segundo tratamiento, tres de las variables hemoquímicas presentan diferencias significativas ($p < 0,05$) en sus valores medios (Transaminasa pirúvica, glicemia y colesterol) al año y dos años con respecto al inicio del tratamiento respectivamente. El valor medio obtenido del colesterol a los dos años de tratamiento fue superior al intervalo de referencia.

En el tercer tratamiento, en las variables hemoquímicas solo se observa diferencia significativa ($p < 0,05$) en los valores medios del colesterol al segundo año con respecto al inicio del tratamiento.

En el cuarto tratamiento, solo se observa diferencia significativa ($p < 0,05$) en los valores medios del colesterol en el segundo año de tratamiento con respecto al primero.

La figura 3, muestra el porcentaje de pacientes con modificación en los valores de las variables en estudio según el intervalo de referencia (disminuido o elevado en el intervalo). Se observó un porcentaje elevado de pacientes que tuvieron modificación en dos variables hemoquímicas, desde el inicio del estudio y se mantuvo durante el primer y segundo año, estas variables fueron: el colesterol y la glicemia manteniéndose en el intervalo de referencia. En cuanto a las variables hematológicas fueron los leucocitos y el VSG, las variables modificadas en un porcentaje elevado de los pacientes, los leucocitos tuvieron un porcentaje alto en el intervalo de referencia (93,5%, 87,1%, 77,4%) durante todo el estudio, pero el **VSG** tuvo un porcentaje mayor de pacientes con modificación en sus valores, superior al intervalo de referencia al inicio del estudio (**61,3%**) mientras que al año y dos años el porcentaje mayor (67,7, 71,0) correspondió a valores en el intervalo de referencia.



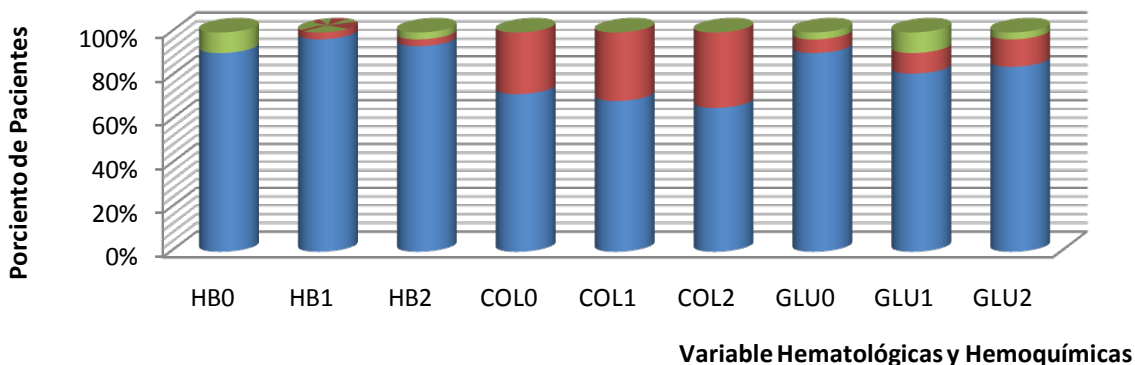
Variable Hematológicas y Hemoquímicas

Fuente: Historias clínicas y sidatrat. Hospital, IPK

Figura 3. Porciento de pacientes con modificaciones en las variables hemoquímicas y hematológicas con el tratamiento d4T/3TC/NVP.

Leyenda:IR: Intervalo de Referencia, d4T: Estavudina, 3TC: Lamivudina, NVP: Nevirapina, LEU0: Leucocitos iniciales, LEU1: Leucocitos al año, LEU2: Leucocitos a los 2 años, VSG0: Velocidad de sedimentación globular inicial, VSG1: Velocidad de sedimentación globular al año, VSG2: Velocidad de sedimentación globular a los 2 años, COL0: Colesterol inicial, COL1: Colesterol al año, COL2: Colesterol a los 2 años, GLU0: Glucemia inicial, GLU1: Glucemia al año, GLU2: Glucemia a los 2 años

Al analizar la figura 4 que muestra el porciento de pacientes con modificaciones en las variables hemoquímicas y hematológicas con este tratamiento se observa que hubo un porciento elevado de pacientes con modificaciones en la hemoglobina, el colesterol y la glicemia pero en el intervalo de referencia.



Variable Hematológicas y Hemoquímicas

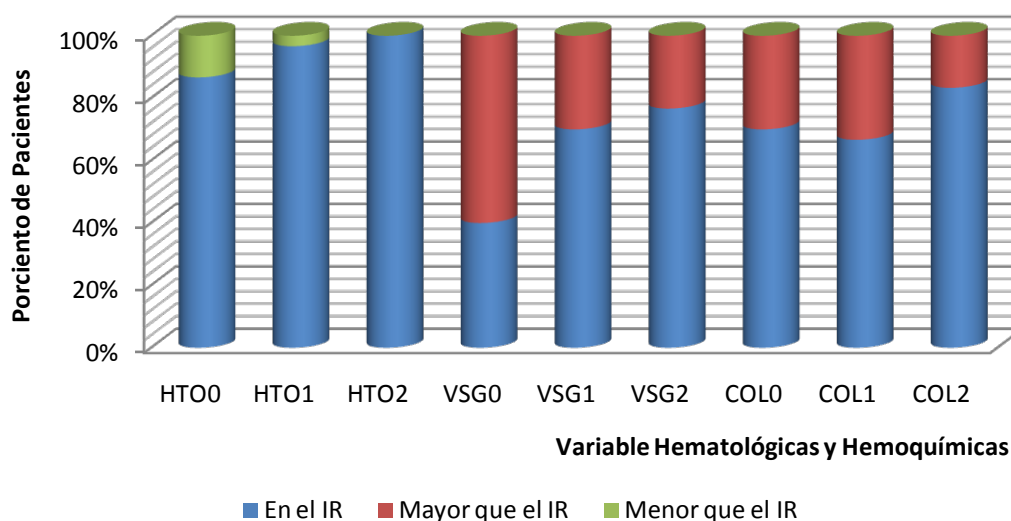
■ En el IR ■ Mayor que el IR ■ Menor que el IR

Fuente: Historias clínicas y Sidatrat. Hospital, IPK

Figura 4. Porciento de pacientes con modificaciones en las variables hemoquímicas y hematológicas con el tratamiento AZT/3TC/NVP.

Leyenda:IR: Intervalo de Referencia, AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, NVP: Nevirapina, HB0: Hemoglobina inicial, HB1 Hemoglobina al año, HB2 Hemoglobina a los 2 años, HTO0: Hematocrito inicial, HTO1: Hematocrito al año, HTO2: Hematocrito a los 2 años, COL0: Colesterol inicial, COL1: Colesterol al año, COL2: Colesterol a los 2 años, GLU0: Glucemia inicial, GLU1: Glucemia al año, GLU2: Glucemia a los 2 años

Al analizar la figura 5, que muestra el porcentaje de pacientes con modificaciones en las variables con el tratamiento d4T/3TC/IDV se observa que hubo un porcentaje elevado de pacientes con modificaciones en la VSG (60%) al inicio del estudio superior al intervalo de referencia no siendo así al año y dos años del tratamiento donde la modificación se produjo en el intervalo. También el porcentaje de pacientes se encontró elevado para el hematocrito y el colesterol pero en el intervalo de referencia.



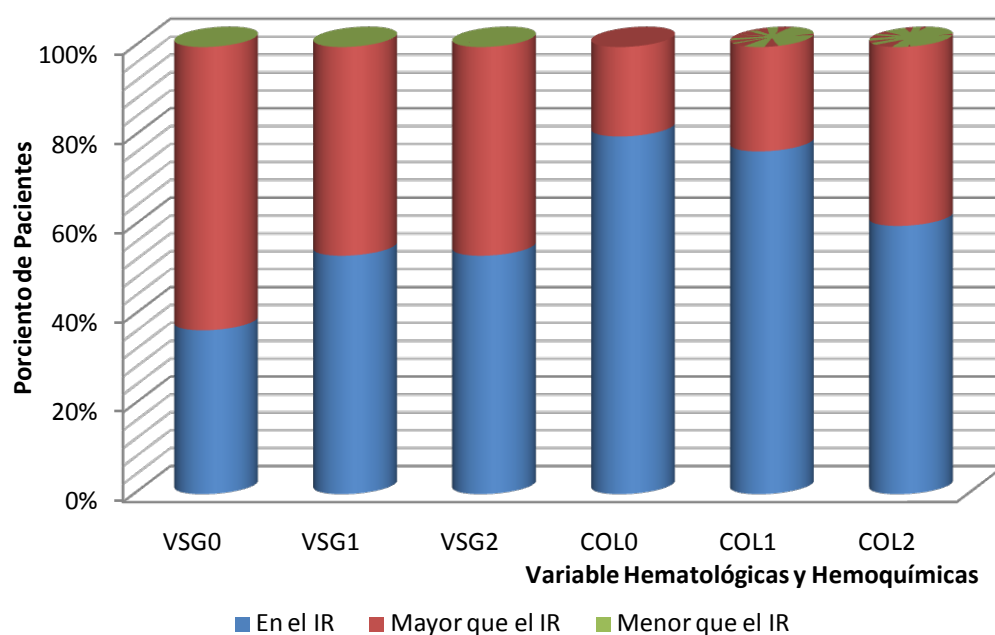
Fuente: Historias Clínicas y Sidatrat. Hospital, IPK.

Figura 5. Porcentaje de pacientes con modificaciones en las variables hemoquímicas y hematológicas con el tratamiento d4T/3TC/IDV.

Leyenda: IR: Intervalo de Referencia, d4T: Estavudina, 3TC: Lamivudina, IDV: Indinavir, HTO0: Hematocrito inicial, HTO1: Hematocrito al año, HTO2: Hematocrito a los 2 años, VSG0: Velocidad de sedimentación globular inicial, VSG1: Velocidad de sedimentación globular al año, VSG2: Velocidad de sedimentación globular a los 2 años, COL0: Colesterol inicial, COL1: Colesterol al año, COL2: Colesterol a los 2 años.

Al analizar la figura 6, que muestra el porcentaje de pacientes con modificaciones en las variables con el tratamiento AZT/3TC/IDV se observa que hubo un porcentaje elevado de pacientes con modificaciones en la VSG (63,3%) al inicio del estudio superior al intervalo de referencia mientras que al año y dos años del tratamiento el porcentaje de pacientes que modificó la variable fue el mismo (53,3%) y en el intervalo de referencia.

El porcentaje de pacientes se encontró elevado también para el colesterol (80,0% 76,7% 60,0%) pero en el intervalo de referencia. durante todo el período analizado.



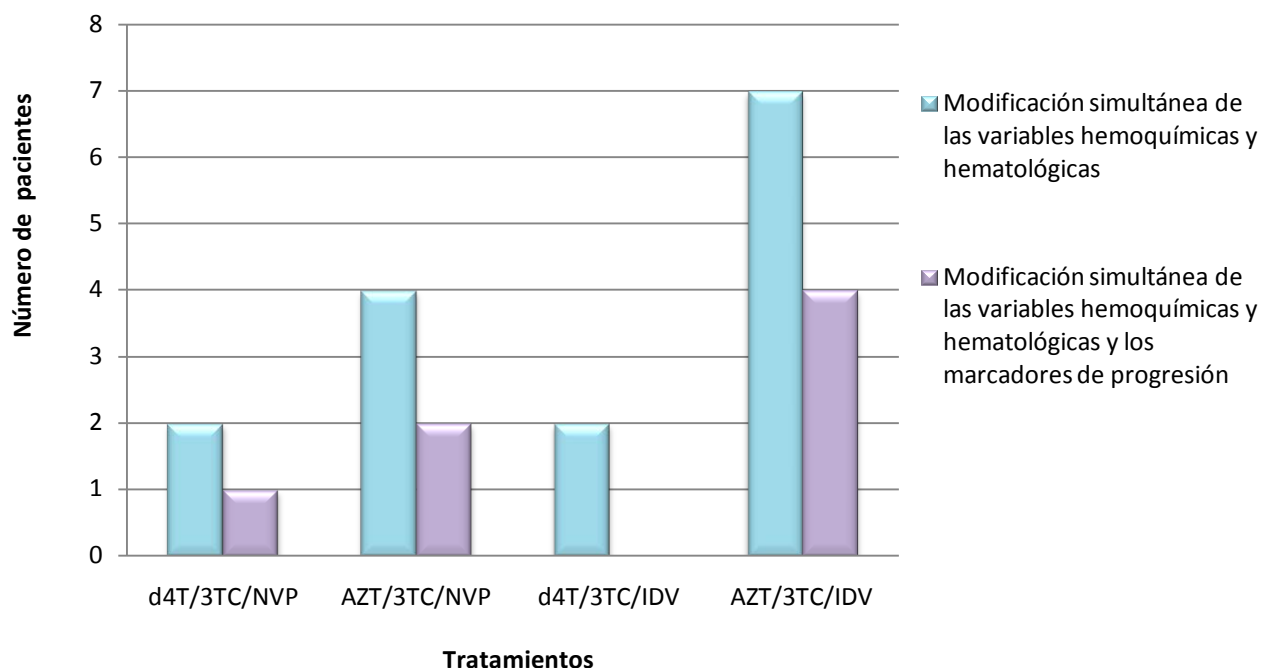
Fuente: Historias Clínicas y Sidatrat. Hospital, IPK.

Figura 6. Porciento de pacientes con modificaciones en las variables hemoquímicas y hematológicas con el tratamiento AZT/3TC/IDV.

Leyenda: IR: Intervalo de Referencia, AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, IDV: Indinavir, VSG0: Velocidad de sedimentación globular inicial, VSG1: Velocidad de sedimentación globular al año, VSG2: Velocidad de sedimentación globular a los 2 años, COL0: Colesterol inicial, COL1: Colesterol al año, COL2: Colesterol a los 2 años

Al analizar de conjunto las modificaciones de las variables hemoquímicas, hematológicas y los marcadores de progresión (figura 7), encontramos que en el tratamiento d4T/3TC/IDV solo dos pacientes presentaron modificación simultánea de las variables hemoquímicas y hematológicas y no hubo pacientes con modificación simultánea de estas variables y los marcadores.

El grupo de tratamiento que tuvo mayor número de pacientes con modificación en sus variables fue con AZT/3TC/IDV, donde siete pacientes tenían modificaciones en las variables hemoquímicas y hematológicas simultáneamente para un 23,3% mientras que cuatro tenían además modificación en los marcadores de progresión para un 13,3 %, seguido del tratamiento con AZT/3TC/NVP con cuatro y dos para un 13,3 y 6,7 y en tercer lugar el tratamiento d4T/3TC/NVP con dos y uno para un 6,7 y 3,3% respectivamente.



Fuente: Historias Clínicas y Sidatrat. Hospital, IPK

Figura 7. Pacientes con modificación simultánea de las variables hemoquímicas, hematológicas y los marcadores de progresión por grupo de tratamiento.

Legenda: d4T: Estavudina, AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, NVP: Nevirapina, IDV: Indinavir

En todos los tratamientos fueron más los pacientes que tenían modificadas de manera simultánea las variables hematológicas y hemoquímicas que los que además de las ya mencionadas, tenían modificadas también los marcadores de progresión.

Al analizar los valores medios de las variables hematológicas y hemoquímicas (tabla 9) durante el seguimiento de los pacientes en los tres años y compararlas según las combinaciones, se observó que los pacientes que usaron la combinación AZT/3TC/NVP ($36,56 \pm 9,98$) tuvieron diferencias significativas con respecto a los pacientes que usaron el tratamiento d4T/3TC/NVP ($22,64 \pm 7,63$) en el colesterol al segundo año de ser tratado.

Tabla 9. Análisis de las variables hematológicas y hemoquímicas en el seguimiento de los pacientes tratados comparando los valores medios según las combinaciones de antirretrovirales.

Variables Hemoquímicas y Hematológicas	Tiempo de tratamiento (años)	d4T/3TC/NVP	AZT/3TC/NVP	d4T/3TC/IDV	AZT/3TC/IDV
Velocidad de sedimentación globular(mm/h)	0	22,64 ± 7,63	17,33 ± 8,43	18,07 ± 9,56	36,56 ± 9,98 b
	1	16,42 ± 3,92	16,47 ± 8,68	17,23 ± 7,12	34,25 ± 7,69
	2	21,8 ± 8,44	18,86 ± 9,64	19,42 ± 9,34	33,13 ± 4,52
Creatinina (µmol/L)	0	82,4 ± 24,54	91,42 ± 16,26	94,71 ± 12,29	86 ± 8,29
	1	87,93 ± 14,76	87,96 ± 12,81	97,91 ± 16,69 a	87,3 ± 7,2
	2	85,59 ± 21,16	95,37 ± 19,81	97,24 ± 20,15 a	87,38 ± 7,27
Colesterol (mmol/L)	0	4,04 ± 1,27	4,51 ± 1,3	4,65 ± 0,69	4,76 ± 0,57
	1	4,61 ± 1,62	1,45 ± 0,37	4,65 ± 0,73	4,71 ± 0,87
	2	3,84 ± 1,14	4,96 ± 0,6 a	4,5 ± 0,64	5,18 ± 0,93

Fuente: Historias Clínicas y Sidatrat. Hospital, IPK.

Leyenda: Los valores se reportan como: media ± desviación estándar

d4T: Estavudina, AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, NVP: Nevirapina, IDV: Indinavir

a: representa diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto al tratamiento d4T/3TC/NVP

b: representa diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto al tratamiento AZT/3TC/NVP

Los pacientes que emplearon la combinación d4T/3TC/IDV, presentan diferencias significativas ($p < 0.05$) en sus valores medios con los que emplearon la combinación d4T/3TC/NVP en la creatinina al primer (87,93 ± 14,76) y segundo año (85,59 ± 21,16) de ser tratado y los que tenían el tratamiento AZT/3TC/IDV (36,56 ± 9,98) muestran diferencias significativas ($p < 0.05$) en sus valores medios con respecto a los que tenían la combinación AZT/3TC/NVP (17,33 ± 8,43) en la VSG. (Ver tabla 9).

En la Tabla 10, al comparar los valores medios de las variables hematológicas y hemoquímicas con respecto a la edad en los pacientes tratados con d4T/3TC/NVP se encontró que solo los valores de los leucocitos tienen diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los que son mayores y menores de cuarenta años.

Existen diferencias significativas ($p < 0.05$) en los valores medios en la VSG con respecto al inicio del tratamiento en los pacientes mayores de cuarenta años y al compararlos con los valores del intervalo de referencia en los tres períodos analizados (T0, T1 y T2) estos son superior, mientras que para los que tienen menos de cuarenta se encuentran elevados al tiempo inicial y al año de tratamiento

Al analizar el colesterol se observó diferencias significativas ($p < 0.05$) en el segundo año con respecto al inicio y al año de tratamiento en los que tenían menos de cuarenta años (ver tabla 10).

Tabla 10. Valores de las variables hematológicas y hemoquímicas obtenidas en el seguimiento de los pacientes tratados con d4T/3TC/NVP comparando los valores medios según la edad.

Variables Hemoquímicas y Hematológicas	Edad (años)	T0	T1	T2	IR
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	< 40	5,77 \pm 1,27	7,41 \pm 1,59	7,32 \pm 2,88	4-10
	\geq 40	6,12 \pm 1,41	6,57 \pm 1,99	7,31 \pm 2,73 c	
Velocidad de sedimentación globular(mm/h)	< 40	23,20 \pm 8,56 *	19,00 \pm 1,41 *	13,40 \pm 2,00	M < 15 y F < 20
	\geq 40	25,33 \pm 7,89 *	17,00 \pm 3,82 *	23,88 \pm 8,18 a *	
Colesterol (mmol/L)	< 40	4,03 \pm 1,37	4,67 \pm 1,57	0,70 \pm 0,04 ab	< 5,18
	\geq 40	4,06 \pm 1,18	4,54 \pm 1,60	4,07 \pm 0,59	

Fuente: Historias Clínicas, Sidatrat. Hospital, IPK.

Leyenda: Los valores se reportan como: media \pm desviación estándar

T0: inicio de tratamiento, T1: un año de tratamiento, T2: dos años de tratamiento

d4T: Estavudina, 3TC: Lamivudina, NVP: Nevirapina, IR: Intervalo de Referencia

* valores por encima del intervalo de referencia

a: representa diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto al inicio de tratamiento (T0)

b: representa diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto al año de tratamiento (T1)

c: representa diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto al grupo de menores de 40 años

Al comparar los valores medios de las variables en estudio de los pacientes tratados con AZT/3TC/NVP se encontró que las variables hemoglobina, hematocrito y glicemia se modifican significativamente ($p < 0.05$) en los pacientes menores de cuarenta años, en el caso de la hemoglobina y la glicemia en el segundo año con respecto al inicio del tratamiento para la glicemia también la diferencia fue con respecto al primer año. En cuanto al hematocrito la diferencia fue en el primer y segundo año con respecto al inicio del tratamiento.

Los valores de los leucocitos modificaron significativamente ($p < 0.05$) en el segundo año con respecto al año de tratamiento pero en los pacientes que tenían cuarenta años y más. (Ver tabla 11).

Tabla 11. Valores de las variables hematológicas y hemoquímicas en el seguimiento de los pacientes tratados con AZT/3TC/NVP comparando los valores medios según la edad.

Variables Hemoquímicas y Hematológicas	Edad (años)				IR
		T0	T1	T2	
Hemoglobina (g/L)	< 40	125,65 ± 12,03	131,81 ± 12,42	136,00 ± 15,45 a	110-160
	≥ 40	129,62 ± 11,54	129,00 ± 7,08	132,57 ± 16,56	
Hematocrito (L/l)	< 40	0,41 ± 0,04	0,42 ± 0,04 a	0,43 ± 0,03 a	0,35-0,5
	≥ 40	0,42 ± 0,04	0,41 ± 0,04	0,42 ± 0,02	
Leucocitos (X10 ⁹ /L)	< 40	5,71 ± 0,45	5,98 ± 0,84	5,08 ± 0,84	4-10
	≥ 40	7,13 ± 0,68	6,40 ± 0,82	6,70 ± 0,87 b	
Glicemia (mmol/L)	< 40	4,98 ± 0,59	5,11 ± 0,87	5,30 ± 0,77 ab	4,11-5,89
	≥ 40	5,06 ± 0,57	5,39 ± 1,04	5,36 ± 1,04	

Fuente: Historias Clínicas y Sidatrat. Hospital, IPK.

Leyenda: Los valores se reportan como: media ± desviación estándar

T0: inicio de tratamiento, T1: un año de tratamiento, T2: dos años de tratamiento

AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, NVP: Nevirapina, IR: Intervalo de Referencia

a: representa diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto al inicio de tratamiento (T0)

b: representa diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto al año de tratamiento (T1)

Al comparar los valores medios de las variables en estudio de los pacientes tratados con d4T/3TC/IDV se encontró que la variable Transaminasa oxalacética modificó significativamente ($p < 0.05$) con respecto al grupo de menores de 40 años.

En esta combinación de tratamiento se encontró que el hematocrito mostró diferencias significativas al primer y segundo año con respecto al inicio del tratamiento para los pacientes con menos de 40 años. El VSG solo tuvo en este grupo de edad diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto al inicio del tratamiento y todos los valores medios fueron superior al intervalo de referencia al inicio y a los dos años de tratamiento en cualquier género. No ocurriendo así al año donde el valor medio es mayor que el intervalo de referencia pero solo para el género masculino y en la glicemia también se obtuvo diferencias significativas ($p < 0.05$) al año de tratamiento con respecto al inicio en este grupo de edad.

En cuanto a la hemoglobina se obtuvo diferencias significativas ($p < 0.05$) a los dos años de tratamiento con respecto al inicio en los pacientes > 40 años y los leucocitos al año de tratamiento con respecto al inicio.

La enzima transaminasa oxalacética tuvo diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto al grupo de pacientes menor de cuarenta años (ver tabla 12).

Tabla 12. Valores de las variables hematológicas y hemoquímicas en el seguimiento de los pacientes tratados con d4T/3TC/IDV comparando los valores medios según la edad.

Variables Hemoquímicas y Hematológicas	Edad (años)	T0	T1	T2	IR
Hemoglobina (g/L)	< 40	127,60 ± 25,12	129,79 ± 19,01	138,71 ± 26,60	110-160
	≥ 40	115,11 ± 22,92	131,00 ± 10,61	131,89 ± 13,02 a	
Hematocrito (L/l)	< 40	0,40 ± 0,06	0,43 ± 0,04 a	0,44 ± 0,04 a	0,35-0,5
	≥ 40	0,40 ± 0,07	0,43 ± 0,04	0,42 ± 0,03	
Leucocitos (X10 ⁹ /L)	< 40	6,54 ± 2,17	6,54 ± 0,85	6,86 ± 1,97	4-10
	≥ 40	6,01 ± 2,45	8,60 ± 1,52 a	8,19 ± 2,59	
Velocidad de sedimentación globular(mm/h)	< 40	24,25 ± 9,13 *	17,57 ± 5,71 *	26,67 ± 7,78 a*	M < 15 y F < 20
	≥ 40	13,00 ± 3,56	14,67 ± 4,51	16,50 ± 5,32 *	
Transaminasa oxalacética (U/L)	< 40	28,11 ± 6,37	30,40 ± 5,87	26,80 ± 6,43	M < 40 y F < 32
	≥ 40	24,80 ± 4,97	21,75 ± 5,25 c	24,40 ± 5,32	
Glicemia (mmol/L)	< 40	5,09 ± 0,69	4,89 ± 0,74 a	5,10 ± 0,64	4,11- 5,89
	≥ 40	5,00 ± 0,58	5,39 ± 0,71	5,36 ± 0,65	

Fuente: Historias Clínicas y Sidatrat. Hospital, IPK.

Legenda: Los valores se reportan como: media ± desviación estándar

T0: inicio de tratamiento, T1: un año de tratamiento, T2: dos años de tratamiento

d4T: Estavudina, 3TC: Lamivudina, IDV: Indinavir, IR: Intervalo de Referencia

* Valores por encima del intervalo de referencia

a: representa diferencias significativas (p< 0.05) con respecto al inicio de tratamiento (T0)

b: representa diferencias significativas (p< 0.05) con respecto al año de tratamiento (T1)

c: representa diferencias significativas (p< 0.05) con respecto al grupo de menores de 40 años

En este grupo de tratamiento los leucocitos y la hemoglobina fueron las variables que se modificaron en los pacientes con menos de 40 años de edad y hubo diferencias significativas (p< 0.05) a los dos años de tratamiento con respecto al inicio.

La VSG también mostró diferencias significativas (p< 0.05) a los dos años con respecto al inicio del tratamiento pero para el grupo que tenía > 40 años, y solo al año de tratamiento en los pacientes con < 40 años los valores medios estaban en el intervalo de referencia (ver tabla 13)

Tabla 13. Valores de las variables hematológicas y hemoquímicas en el seguimiento de los pacientes tratados con AZT/3TC/IDV comparando los valores medios según la edad.

Variables Hemoquímicas y Hematológicas	Edad (años)	T0	T1	T2	IR
Hemoglobina (g/L)	< 40	122,46 ± 16,05	126,48 ± 27,58	135,00 ± 15,30 a	110-160
	≥ 40	118,75 ± 19,45	111,25 ± 42,70	133,00 ± 12,25	
Hematocrito (L/l)	< 40	0,40 ± 0,05	0,42 ± 0,04	0,43 ± 0,05	0,35-0,5
	≥ 40	0,38 ± 0,06	0,41 ± 0,04	0,42 ± 0,02	
Leucocitos (X10 ⁹ /L)	< 40	6,20 ± 1,67	6,62 ± 1,73	7,66 ± 1,06 a	4-10
	≥ 40	6,40 ± 1,16	6,49 ± 1,42	5,48 ± 0,76	
Velocidad de sedimentación globular(mm/h)	< 40	21,86 ± 6,91 *	19,25 ± 7,74 *	26,13 ± 9,36 *	M < 15 y F < 20
	≥ 40	28,50 ± 7,68 *	33,67 ± 8,19 *	31,50 ± 2,12 a*	

Fuente: Historias clínicas y sidatrat. Hospital, IPK

Leyenda: Los valores se reportan como: media ± desviación estándar

T0: inicio de tratamiento, T1: un año de tratamiento, T2: dos años de tratamiento

AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, IDV: Indinavir, IR: Intervalo de Referencia

* valores por encima del intervalo de referencia

a: representa diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto al inicio de tratamiento (T0)

b: representa diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto al año de tratamiento (T1)

V. DISCUSIÓN

En Cuba desde 1980 se conformó un Grupo Operativo para coordinar y estructurar las acciones para el abordaje de las Infecciones de Transmisión Sexual, especialmente el VIH/sida denominado GOPELS, decidiéndose que el Minsap coordinara y presidiera el citado grupo interministerial. Desde entonces se viene desarrollando el llamado Plan de Respuesta Intersectorial para la Educación, Prevención y Control de las ITS-VIH/sida que ha permitido la integración de todos los aspectos que tienen que ver con los factores que pueden influir en la evolución del sida. Para ello se desarrollan un conjunto de acciones dirigidas a atenuar y disminuir el progreso de esta enfermedad así como, una gran preocupación el garantizar el tratamiento y el acceso a la terapia a todos los PVVIH/sida de una forma organizada, controlada y vigilada con el fin de garantizar la sobrevivencia.

La vigilancia de laboratorio clínico a través de los marcadores de progresión de la enfermedad, las variables hematológicas y químicas, unido además a los estudios microbiológicos, pruebas de resistencia, e imagenología, forman parte del seguimiento del paciente VIH/sida. El estudio de los marcadores de progresión constituye una herramienta indispensable en la toma de decisiones para el inicio y selección del tratamiento, además del monitoreo evolutivo de la enfermedad, de ahí su importancia en la práctica médica (16).

La muestra poblacional seleccionada para el estudio mayoritariamente (90%) del género masculino correspondiente al grupo etario sexualmente activo (menores de cuarenta años) refleja el comportamiento de la enfermedad en Cuba donde la incidencia mayoritaria corresponde al grupo de hombres que tienen sexo con hombres (2). Según reportes de la Onusida/OMS en Europa occidental y central y en América latina esta constituye la vía de transmisión mayor (60).

Son muchos los estudios que evidencian el uso cada vez más temprano de la Taveo en pacientes infectados con VIH (9, 61), en los últimos años se ha logrado transformar la infección en una enfermedad crónica, con una reducción de la morbi-

mortalidad y una efectividad progresiva para controlar la replicación del virus, pero todavía no se ha podido erradicar el virus de los reservorios latentes y con ello conseguir la cura de la enfermedad. Esta limitación condiciona el tratamiento de por vida; con un seguimiento riguroso del cumplimiento para evitar los repuntes de la viremia (16, 34). Las recomendaciones para su uso están basadas en criterios clínicos, inmunológicos y virológicos, con el objetivo de restituir el sistema inmune, disminuir la replicación viral, disminuir la incidencia de enfermedades oportunistas, prolongar la vida con calidad de los pacientes y evitar la muerte (16). Todo lo anterior relacionado a los resultados de la monitorización.

El número de LT-CD4⁺ y la CV constituyen los marcadores de progresión de la enfermedad causada por el VIH. El primero está relacionado con la reconstitución del sistema inmunológico y el segundo con la cuantificación del ARN viral en plasma, la evaluación de ambos resulta casi imprescindible para el seguimiento de los pacientes infectados por este virus y, sobre todo, por su utilidad como marcador de efectividad del tratamiento ARV.

En el presente estudio al evaluar el comportamiento de los marcadores de progresión (número de LT-CD4⁺ y CV), se evidenció un aumento o estabilización del valor medio del número de los LT-CD4⁺ en los cuatro grupos de tratamiento con genéricos cubanos, en más de 100 cel/mL (62) desde el primer año con respecto al valor al inicio del tratamiento. Lo anterior demuestra que hubo una reconstitución del estado inmunológico independientemente del tipo de combinación de ARV. Esto coincide con lo descrito en la literatura con respecto al incremento medio del número de LT-CD4⁺ de 200 y 270 después de iniciado el uso de la Tarvae (21, 63). Debemos destacar que a los dos años de tratamiento según lo reportado en la literatura se establece una meseta lo cual se corresponde con los valores medios del primer y segundo año en cada combinación del presente estudio (5). En todos los tratamientos se obtuvo una estabilidad mayor del 50% en relacionada con el número de los LT-CD4⁺. Algunos estudios internacionales reportan una estabilidad desde el 30% con el uso de la Tarvae con líderes internacionales y otros con genéricos (5, 6).

Hernández Requejo(22) al comparar el número de LT-CD4+ y la CV en pacientes VIH/sida de la tercera edad que recibieron tratamiento ARV obtuvo como resultado una disminución en los valores medios de la CV al año de tratamiento independientemente del tipo de combinación y una mejoría clínica e inmunológica que se evidencia en los valores medios relativamente mayor del número de LT-CD4+ inicial.

Cuando analizamos la CV en los cuatro grupos de tratamientos los resultados muestran que al año de haber iniciado los mismos más del 50% de los pacientes disminuyeron la CV y a los dos años los valores medios con respecto al inicio muestran una disminución aun superior. Estos resultados evidencian el efecto biológico en relación a la respuesta virológica (7).

El tratamiento con mayor porcentaje de pacientes con disminución de CV y estabilidad o aumento del número de LT-CD4+ de manera simultánea con respecto al total de la muestra en estudio y con respecto al total de pacientes por grupo fue el AZT/3TC/IDV (60% y 85,7%) y el de menor por ciento fue AZT/3TC/NVP (48,6%). Varios estudios han demostrado que cuando disminuye la CV durante el tratamiento se produce la restauración del sistema inmunológico (64), la asociación entre estas dos variables resulta en mayor fortaleza en la evaluación de la efectividad del tratamiento.

De manera similar Reyes Corcho (65) evaluó el efecto de la Tarvae en la respuesta clínica e inmunoviroológica en enfermos sida con enfermedades oportunistas utilizando la combinación d4T o AZT/3TC/IDV y obtuvo resultados significativamente inferior en los valores medios de la CV en aquellos pacientes con un número de LT-CD4+ igual o superior a las 200 cel/mL al año de tratamiento independientemente de las reacciones adversas que haya provocado la combinación.

Estudios realizados en los PVIH/sida han mostrado alteraciones en las variables hematológicas y hemoquímicas, en su mayoría asociadas al uso de los ARV. La

leucopenia, linfopenia trombocitopenia, neutropenia y la presencia de anemia es relativamente frecuente, esta última puede ser secundaria a múltiples etiologías. tales como: anemia secundaria a enfermedades crónicas, a supresión medular secundaria a fármacos (zidovudina), o por un proceso infeccioso oportunista (tuberculosis diseminada, histoplasmosis,) entre otras causas; (66, 67). De igual manera se describen efectos adversos tales como la dislipidemia, resistencia a la insulina, lipoatrofia e hipertensión, eventos que conducen a riesgo de padecer enfermedades coronarias cuando en el tratamiento está presente un IP (47, 61).

Las pautas para el tratamiento ARV en los PVVIH/sida establecen realizar también estudios de laboratorio clínico que incluyen la evaluación hematológica y hemoquímica antes y durante el tratamiento. Estos estudios incluyen el Hemograma completo, coagulograma y VSG, perfil renal, hepático, estudios de carbohidratos y de lípidos entre otros (13, 15, 16).

Valorar en los pacientes el efecto que produce la Tarva sobre, algunas variables de estos parámetros según el grupo de tratamiento y el valor del intervalo de referencia, fue otro de los objetivos de este trabajo. Al analizar las variables hematológicas y hemoquímicas seleccionadas para este estudio de manera general en todos los tratamientos hubo diferencias en los valores medios de al menos una variable. La VSG fue la única variable en tres tratamientos (d4T/3TC/NVP, AZT/3TC/IDV y d4T/3TC/IDV), que mostró al inicio en más de un 50% por ciento de los pacientes modificación con valores diferentes del intervalo de referencia. Estos valores al ser menores de 50 mm/hora no son de interés clínico si tenemos en cuenta que esta variable es una prueba inespecífica, que se incrementa por elevada concentración de fibrinógeno y otras proteínas de fase aguda que son sintetizadas en el hígado en respuesta a un grupo de mediadores biológicos (citoquinas) liberados en los sitios de daño histico que provienen de traumas, infecciones e isquemias. También se acelera en la anemia, procesos crónicos e infecciosos, procesos necróticos, en enfermedades renales, mieloma múltiple, entre otras patologías (68).

En PVVIH/sida se ha observado valores muy elevados (>100mm/h) cuando presentan desgate por IO. El análisis de los valores siguen siendo útiles en el diagnóstico y seguimiento de estas patologías crónicas y sepsis, la literatura no reporta trabajos que afirmen su utilidad como predictor en los PVVIH/sida.

García Vázquez E y colaboradores (69) al analizar las implicaciones clínicas, inmunológicas y virológicas y relacionarlas con valores elevados de una VSG en PVVIH+llegó a la conclusión de que no era necesario determinar la VSG en el seguimiento de los pacientes VIH positivos, pues no parecía ser un buen marcador del deterioro de su situación clínica, inmunitaria o viral. En otros estudios Menéndez y cols(20) utilizaron el conteo global de linfocitos, las cifras de hemoglobina y la VSG en el seguimiento del tratamiento antirretroviral en un grupo de pacientes VIH/sida en Angola y constató una relación estadísticamente significativa con el número de LT CD4+ por lo que concluyó que esta variable podía ser utilizada como un adecuado parámetro, en el inicio y seguimiento del Tarvae en países de bajos ingresos, pues presentaba una alta especificidad y valor predictivo positivo al ser comparado con otras variables estandarizadas de deterioro inmunológico.

Los pacientes tratados con **AZT/3TC/NVP** evidenciaron un elevado porcentaje con valores de algunas variables modificadas, aunque se incluyen en el intervalo de referencia. Fueron pocos los pacientes que modificaron de manera simultánea las variables hematológicas y hemoquímicas y menor aun los que modificaron estas variables y los marcadores de progresión de forma simultánea. Lo que pudiera estar relacionado con las consecuencias de la infección viral o la interrelación de las consecuencias de la misma en el contexto biológico del tratamiento.

El VIH tiene un tropismo especial por las células hematopoyéticas que expresan el receptor CD4, de las cuales los linfocitos T y los macrófagos constituyen las dianas primarias ya que expresan en su membrana celular este receptor. Este tropismo por sí mismo no explica todas las manifestaciones hematológicas reportadas en pacientes con sida, sin embargo resulta en una serie de cambios

que pueden ser agudos o crónicos, la mayoría de estos cambios ocurren cuando la enfermedad se ha manifestado clínicamente siendo la anemia la característica más frecuente aunque también ocurre Leucopenia, Linfopenia, Neutropenia, Monocitopenia y Trombocitopenia (66, 67).

Algunos autores reportan toxicidad con el uso prolongado de los ARV. La AZT puede provocar toxicidad mitocondrial en adipocitos y médula ósea, en muchas ocasiones se produce anemia de manera transitoria en las primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento (34). En el presente estudio los resultados de las variables de hemoglobina, hematocrito y leucocitos difieren de lo que describen algunos autores cuando hay presencia de AZT, (70) en combinación con otros ARV. Los valores medios de la hemoglobina sufrieron modificaciones en el tratamiento AZT/3TC/NVP pero en aumento con respecto al inicio del tratamiento, y en el intervalo de referencia de igual manera sucede con los leucocitos y el hematocrito en el tratamiento d4T/3TC/NVP y d4T/3TC/IDV respectivamente.

Al analizar las variables hemoquímicas que sufren modificaciones durante el período analizado se obtuvo cambios en los valores medios del colesterol en los cuatro tratamientos al primer y segundo año con respecto al inicio y al segundo año con respecto al primero y en la glicemia en dos de los tratamientos que no poseen IP sino NVP, de manera diferente a lo reportado en la literatura (71).

Valencia y cols, (61) al realizar un estudio de alteraciones metabólicas y comparar los resultados en tres esquemas de TAR, dos de ellos con NVP, obtuvo resultados similares a los de este estudio, lo que llama la atención teniendo en cuenta que este fármaco ha sido usado ampliamente, como sustituto de los IP con efectos metabólicos desfavorables. Si bien la mayoría de los investigadores plantean que en presencia de un IP con los nucleótidos AZT/3TC se producen reacciones adversas asociadas con alteraciones de los lípidos (hiperlipemia), carbohidratos (resistencia a la insulina) y alteraciones en la distribución de las grasas (Lipodistrofia) no ha sucedido así en el presente estudio.

Uno de los factores que influyo en el resultado puede ser el período de tiempo en que fueron evaluados, (menos de dos años), ya que se describe que estas alteraciones comienzan entre los dieciocho y veinticuatro meses de iniciado el tratamiento (18) por lo que el tiempo y la fase de la enfermedad son dos aspectos a tener en cuenta. No todas las PVVIH que reciben TAR tienen hipercolesterolemia pero el uso de un IP por un período mayor a los tres años pudiera producir esta alteración metabólica. Los valores de estas variables en el estudio están en el intervalo de referencia y al compararlos según la edad, no se evidenciaron diferencias en ningún tratamiento, lo cual puede estar relacionado con la edad promedio que prevalece en la muestra de estudio, que son los menores de cuarenta años.

Resultados similares en relación con el colesterol encontró Linares Elisa y cols,(17)en un estudio realizado en Pinar del Rio donde evaluó los cambios relacionados con la Tarvaeen indicadores bioquímicos del estado nutricional en PVVIH/sida. Observó en sus resultados un aumento en los valores de los triglicéridos superiores al intervalo de referencia con el uso de un inhibidor de proteasa. Sin embargo los resultados de los valores medios del colesterol aumentaron pero se mantuvieron inferiores al límite menor del intervalo de referencia, relacionando este hecho con la fase asintomática de la infección donde el colesterol tiende a tener valores bajos.

En pacientes VIH con Tarvae se ha publicado una incidencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que oscila entre 5 y 90% según las series, aunque la verdadera incidencia está aún por determinar.

La literatura aporta resultados dispares en cuanto a los factores asociados a su desarrollo lo que junto al amplio rango de incidencia probablemente refleje la heterogeneidad de los estudios en lo que a tiempo de empleo de Tarvae, tratamientos previos y estado inmunológico y virológico de los pacientes, entre otros,se refiere.

La hipertrigliceridemia supone, además, un riesgo para el desarrollo de pancreatitis, habiéndose comunicado casos en sujetos con Tarvae(9, 47). Por todo ello, es fundamental hacer controles periódicos de los lípidos plasmáticos.

Aunque la patogenia de la hiperlipidemia en los pacientes VIH es desconocida y podría hacer que no hubiera una respuesta completa a la terapia tradicional, se recomienda seguir las mismas indicaciones que en la población general (7, 16). Las estatinas y los fibratos son los fármacos de elección. Casi todas las estatinas se metabolizan por el citocromo P-450 por lo que pueden tener interacciones con los IP; aunque se ha recomendado como primera elección la pravastatina, la atorvastatina es una buena alternativa, habiéndose demostrado su efectividad y seguridad (29).

En resumen, los trastornos del metabolismo lipídico asociados al TAR suponen un importante problema por su elevada prevalencia en una población joven.

En los escasos estudios publicados antes de la utilización del Tarvae, los pacientes con infección por el VIH tenían niveles normales o bajos de glucemia, con aumento de la sensibilidad periférica a la insulina y de su aclaramiento(28, 30). Con la introducción de los IP comenzaron a describirse trastornos del metabolismo hidrocarbonado con diferentes formas de presentación. La relación entre los trastornos del metabolismo de la glucosa y el tratamiento con IP es casi constante, más frecuente a mayor duración del tratamiento y sin diferencia entre los IP disponibles hasta la fecha (8, 40, 47). El papel de los ITIAN es menos claro y hay datos contradictorios sobre la prevalencia de resistencia insulínica en pacientes que sólo recibieron esta clase de fármacos(14, 18). Es probable que IP e ITIAN tengan efectos metabólicos sinérgicos o aditivos. La insulina inhibe la producción hepática de glucosa y aumenta su captación por el músculo y los adipocitos. La resistencia a la insulina provoca un aumento de la relación insulina/glucosa en ayunas, indicativa de que hacen falta niveles mayores de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa.

Con investigaciones de este tipo se pretende señalar que cada paciente es un ente único y la interacción entre las características individuales y el grado de avance de la enfermedad da como resultado un proceso patológico particular. Es indispensable pues, tratar de *individualizar* cada tratamiento y obtener los máximos beneficios para el paciente. La utilidad del tratamiento y su seguimiento puede definirse con la siguiente ecuación:

$$\begin{array}{r} \text{El beneficio} \\ \text{que} \\ \text{produce} \end{array} + \begin{array}{r} \text{los peligros} \\ \text{de no tratar la} \\ \text{enfermedad} \end{array} - \begin{array}{r} \text{la suma de} \\ \text{los efectos} \\ \text{adversos o} \\ \text{colaterales} \\ \text{de la terapia} \end{array} = \begin{array}{r} \text{utilidad de} \\ \text{la terapia} \end{array}$$

En el seguimiento de los pacientes tratados con cada combinación de ARV solamente tres variables mostraron diferencias en los valores medios, la VSG antes de iniciar el tratamiento fue menor en la combinación AZT/3TC/**NVP**, el colesterol a los dos años de haber iniciado el tratamiento en el caso de **AZT** respecto a **d4T/3TC/NVP** y la creatinina en el cambio de un IP por un no nucleótido (d4T/3TC/**IND** por d4T/3TC/**NVP**) al primer y segundo año de tratamiento. Estos valores fueron descendiendo una vez iniciado el tratamiento por lo que no muestran efectos no deseados en el período del estudio.

En el mercado actual existe un sinnúmero de presentaciones farmacéuticas equivalentes cuyo precio puede variar drásticamente. En nuestro caso el estado garantiza la gratuidad y el acceso a los ARV, a la atención y el seguimiento, por tanto, las cuestiones más apremiantes de evaluación son el cumplimiento de las pautas y la utilidad de la terapia con el fin de recuperar el estado de salud y la consideración del balance beneficio riesgo de dicha terapia.

Paciente, patología y medicamento deben formar un bloque individualizado que el médico conjuntamente con el grupo especializado multidisciplinario debe enjuiciar con acierto, labor que debe fundamentarse en investigaciones tanto descriptiva como analíticas que permitan seleccionar con seguridad el medicamento más

adecuado para cada situación. Por lo que no se debe aplicar de modo automático un protocolo terapéutico previamente establecido sino también evaluarlo en su aplicación con la oportunidad de obtener seguridad farmacológica y toxicológica de valor agregado.

En el contexto actual, la investigación llevada a cabo está en correspondencia con los lineamientos del VI Congreso del Partido Comunista de Cuba, el 156 que refiere: "consolidar la enseñanza y el empleo del método clínico y epidemiológico y el estudio del entorno social en el abordaje de los problemas de salud de la población, de manera que contribuyan al uso racional de los medios tecnológicos para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades". En las "Proyecciones para el Mejoramiento de la Salud de la Población Cubana" hasta el 2015, se muestra que debe implementarse la vigilancia y la protección de la salud de la población, dentro de sus áreas de resultados claves. Se refiere a la necesidad del fortalecimiento del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud de manera integrada e integral, con una marcada concepción analítica, predictiva, sistemática y gestora de información. Todo ello, para el aporte de conocimientos y facilitar el proceso de toma de decisiones en el Sistema Nacional de la Salud Pública.

La investigación en sujetos humanos es insustituible cuando se pretende obtener evidencias sobre la seguridad y efectividad clínica de los fármacos para tratar una patología definida, para ello es necesario emplear una estrategia dinámica y eficaz para lograr un uso más racional y seguro de los medicamentos. Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar la atención médica, es fundamental contar con mecanismos que permitan evaluar y controlar el riesgo que ofrece el uso clínico de los medicamentos y contar con un sistema de vigilancia bien organizado.

La incidencia de alteraciones metabólicas con los antirretrovirales es una de las condiciones para cambiar los esquemas de tratamiento y se manifiestan como hepatotoxicidad, hiperlipidemia, hiperglicemia, y de tipo hematológicos, cada clase

de fármaco está asociada con toxicidades específicas, que se potencian por la interacción entre los agentes antirretrovirales resultando en toxicidad adicional.

En el presente estudio se constató la no presencia de estas complicaciones en la evolución de un grupo de pacientes relacionados con las 4 combinaciones de mayor utilización en Cuba lo que evidencia el cumplimiento de las pautas de seguimiento a través de la monitorización y el adecuado manejo clínico con valoración del balance beneficio riesgo en el uso prolongado de los mismos.

VI.CONCLUSIONES

- Las modificaciones en algunos parámetros hemoquímicos y hematológicos en los pacientes sida con efectividad demostrada de la Tarvae, no tienen relevancia tóxica.
- Los parámetros que se modifican difieren según el esquema de Tarvae.

VII. RECOMENDACIONES

- Continuar las investigaciones por un período más largo incluyendo otras combinaciones de ARV.
- Incluir otras variables de laboratorio en estudios similares.
- Aumentar el número de pacientes, incluyendo mujeres y reanalizar según los objetivos.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(1):58-65.
2. Colectivo de autores. Informe estadísticas MINSAP. Reunión Técnica de sida. 2013.
3. Hernández D, Pérez J. Causas de cambio de tratamiento en un grupo de pacientes VIH/SIDA cubanos. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2010;29:223-30.
4. José López-Aldeguer KA, José Ramón Arribas, José A. Esté, y José María Kindelán. Nuevas dianas y nuevos fármacos en el tratamiento de la infección por el VIH. *Nuevos desafíos en la infección por VIH*. 2005;23(2):25-32. español.
5. Gutierrez FP, S. Masia, M. Iribarren, J.A. Moreno, S. Viciano, P. Muñoz, L. Gómez, J.L. Vidal, F. López-Aldeguer, J. Blanco, J.R. Leal, M. Rodríguez-Arenas, M.A. Perez Hoyos, S. Clinical Outcome of HIV-Infected Patients with Sustained Virologic Response to Antiretroviral Therapy: Long-Term Follow-Up of a Multicenter Cohort. *PLoS ONE*. 2006;1(1):e89-.
6. Rubio R, Rodríguez, V, Llenas, J, Fiorante, S, Matarranz, M,. Tratamiento de la infección por el VIH. *Fármacos antirretrovirales*. *Medicine*. 2010;10(59):4048-60.
7. Lozano F, Domingo P. Tratamiento ARV de la infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(6):455-65.
8. Desai M, Iyer G, Dikshit R. Antiretroviral drugs: critical issues and recent advances. *Indian journal of pharmacology*. 2012 May;44(3):288-98. PubMed PMID: 22701234. Pubmed Central PMCID: 3371447. Epub 2012/06/16. eng.
9. Achhra A, Amin, J. Hoy, J, Tanuma, J, Sirisanthana, T, Nolan, D, Merati, T, Giles, M, . Differences in lipid measurements by antiretroviral regimen exposure in cohorts from Asia and australia. *AIDS research and treatment*. 2012;2012:246-80. PubMed PMID: 22675613. Pubmed Central PMCID: 3363372. Epub 2012/06/08. eng.
10. Sualdiaz J, Cruz C, Colina A. Laboratorio Clínico. Cuba 2004. Available from: ecimed@infomed.sld.cu.

11. Alcamí J. Introducción. Una breve historia del sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26 (11):1-4.
12. Pérez D, Pérez J, Orta M, Trujillo A, González A. Two year follow up of patients treated with generic antirretrovirals. . *Interntional Proceedings XV International AIDS Conference*; Bangkok, Thailand: MEDIMOND Srl. july 11-16 2004.
13. Pérez J, Ortega L. Pautas cubanas para el manejo de la infección por VIH/SIDA. . IPK, MINSAP, PNUD, CNPITS. 2004.
14. Organización Panamericana de la Salud O. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. 2011;Red PARF Documento Técnico No. 5). 78 pág.
15. Ortega L, Pérez J. Pautas para el manejo de la infección por VIH/sida. 2007.
16. Colectivo de Autores. Pautas para la atención integral al paciente con infección por VIH/sida en Cuba. Ministerio de Salud Pública de Cuba Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS/VIH/sida. 2009.
17. Linares E, Jerez E, Pla A, Acosta N, Hernández M. Cambios provocados por la terapia antirretroviral sobre indicadores bioquímico del estado nutricional en personas con VIH/sida. *Rev Ciencias Med* 2011;15(4):8-21.
18. Castelo L, González T. Dislipidemia y virus de inmunodeficiencia adquirida/sida. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2010;21:202-22.
19. Larrondo H. Evolución de pacientes VIH/sida inicialmente tratados con antirretrovirales genéricos cubanos luego de 36 meses de tratamiento. IPK2005.
20. Menéndez Capote R.L, Chappotten Delahanty MA, Tápanes Fernández T, Banderas Tirado JF. Uso de parámetros hematológicos para tratamiento antirretroviral en un grupo de pacientes VIH/sida. *Revista de Ciencias Médicas La Habana* [Internet]. 2012 [cited 2014 11-09]; 18:[2 p.]. Available from: http://www.cpicmha.sld.cu/hab/vol18_2_12/hab04212.html.
21. Perez D. Evaluación del tratamiento antirretroviral con genéricos cubanos [Maestría]. Habana, Cuba Instituto de Medicina Tropical; 2004.

22. Hernández D, Abad Y, Valle E. Linfocitos T CD4+ y carga viral en pacientes VIH/sida de la tercera edad que reciben tratamiento antirretroviral. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2013;32:139-46.
23. Sharp P, M, Hahn, B, H. . Origins of HIV and the AIDS Pandemic. 2011;1(a006841):1-22.
24. Freed E, Martin M, editors. HIVs and Their Replication. 5th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
25. Noda Albelo AL, Vidal Tallet LA, Pérez Lastre JE, Cañete Villafranca R. Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH. *Revista Cubana de Medicina*. 2013;52:118-27.
26. Kilaru KR, Kumar A, Sippy N. CD4 cell counts in adults with newly diagnosed HIV infection in Barbados. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2004;16:302-7.
27. Minsap. Programa Nacional de ITS/VIH/Sida. Registro informatizado de VIH/Sida Ministerio de Salud Pública. 2014.
28. Miró JMea. Manejo clínico de la infección aguda y crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana antes del inicio del tratamiento antirretroviral *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(10):759-72.
29. Quirós-Roldán E, Torti C, Carosi C. La utilidad de la farmacocinética en la gestión del tratamiento antirretroviral. 2005;124(18):695-6.
30. Aguirrebengoa K. Enfermedades asociadas al VIH. 4º Seminario de Atención Farmacéutica. 2004.
31. García T. Indicaciones de profilaxis primaria de infecciones oportunistas en la infección por VIH. *Protocolos de Práctica Asistencial* 2006;9(59):3861-2.
32. De Clercq E. The history of antiretrovirals: key discoveries over the past 25 years. *Rev Med Virol*. 2009; 19 287-99.
33. Hammer S, M. Advances in antiretroviral therapy and viral load monitoring. *AIDS*. 1996;10(3):1-11.
34. Barreiro P, Simarro, N. Rodríguez-Nóvoa, S. Antirretrovirales. *Medicine*. 2006;59(3):3845-51.
35. Ribera E, Tusetb M, Martín M, Cacho E. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5):362-91.

36. Koelsch K, K, Cooper, D, A. Integrase inhibitors in salvage therapy regimens for HIV-1 infection. *Curr Opin HIVAIDS*. 2009;4(6):518-23.
37. Carter C, Onafuwa A, McNamara LA, Riddell J, Bixby D, Savona MR. HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs. *Nat Med* 2010;16:446-51.
38. Dinoso J, Kim SY, Wiegand AM, Palmer SE, Gange SJ, Cranmer L. Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:9403-8.
39. Giarcovich S. Genéricos, similares y el problema de la intercambiabilidad. *SAFYVI*. 2001;40(101):3-20.
40. Sánchez V, Gutierrez, F. . Toxicogenética del tratamiento antirretroviral (y II): neurotoxicidad, hepatotoxicidad, acidosis láctica, daño renal y otros efectos adversos del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(6):24-33.
41. González-Alba JM, Rodríguez-Domínguez, Mario, Mateos, M L. Determinación de la carga viral del VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(3):47-50.
42. Vecchi V, Maggi P, Rizzo M, Montalto G. The Metabolic Syndrome and HIV Infection. 2013.
43. Moore R, Gebo KA, Lucas GM, Keruly JC. Rate of comorbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4 cell count and HAART use status. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47:1102–4.
44. Althoff K, Justice AC, Gange SJ, Deeks SG, Saag MS. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS* 2003;24:2469–79.
45. López-Aldeguer J, Aguirrebengoa K, Arribas J, Esté J, Kindelán J. Nuevas dianas y nuevos fármacos en el tratamiento de la infección por el VIH. Nuevos desafíos en la infección por VIH. 2005;23(2):25-32. español.
46. Guevara FO, Cañón B, Liévano MC, Lombo B, Rendón I, Blanco F. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes infectados con VIH: Utilizando los criterios del ATP III y de la IDF. *Acta Medica Colombiana*. 2008;33:282-8.

47. Sprinz L. HIV/AIDS; dyslipidemia; combined antiretroviral therapy. 2010;14(6):575-88.
48. Aragonés C, Campos JR, Pérez D, Martínez A, Pérez J SIDATRAT: Informatics to Improve HIV/AIDS Care. MEDICC Review 2012;14(4):5-9.
49. CECMED. Regulación no. 3-2009 Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico 2009.
50. CTN. NC-ISO 15189:2008 Laboratorios Clínicos – Requisitos Particulares para la calidad y la competencia. 2008.
51. Abbas A, Lichtman, AH, Pillai S Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. En: Inmunología celular y molecular. 2011. p. 458-68.1.
52. Catálogo productos DAKO. 2010.
53. Codina M, Tórtola, MT. Diagnostic utility of nucleic acid detection by real-time polymerase chain reaction. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24 (9):539-40.
54. Trinder P. Determination of glucosa in Blood using Glucosa Oxidasa with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem. 1969;6:24-7.
55. Pisani T, Gebiski CP, Leary ET. Accurate Direct Determination of Low-density Lipoprotein Cholesterol Using an Immunoseparation Reagent and Enzymatic Cholesterol Assay. Archpathol Lab Med. 1995;119:1127.
56. Siedel J. AACC Meeting Abstract 34. Clin Chem. 1993;39:1127.
57. Bergmeyer HU HM, Rej R. Appoved recomendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC Method for alanine aminotransferase. Clin Chem Clin Biochem. 1986;24:481-95.
58. Jaffé M. Uber den Niederschlag, welchen Pikrinsaure in normalem Harn erzeugt und uber eine neue Reaktion des Kreatinins. Z Physiol Chem 1986;10:391-400.
59. Directive. European Parliament and Council of 18 de september on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work. 2000/54/EC.
60. Informe sobre la epidemia mundial de sida 2013. ONUSIDA, OMS. 2013.
61. Valencia B, M, Taramona, C, P, Manrique, H. Estudio piloto de las alteraciones metabólicas y síndrome metabólico inducidas por la terapia

antirretroviral en pacientes con VIH del Hospital Nacional Azobispo Loayza, Lima, Perú. Acta Med Per. 2008;25(3).

62. World Health Organization. Antiretroviral therapy. . Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/treatment/en/index.html>. 2010.

63. Bouza Y, Reyes A, Pentón L, León C, Bouza Y. Evaluación de la respuesta clínica e inmunológica a la TARGA en enfermos SIDA de dos provincias cubanas. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2006;58:0-.

64. Rodríguez M, Gross C, Casas S. Efectividad del tratamiento antirretroviral en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana/sida en un hospital de Zimbabwe. MEDISAN. 2011;15:433-41.

65. Reyes A, Mosquera M, Bouza Y, Pérez J, Hernández J, Álvarez G, et al. Impacto de la terapia antirretroviral de alta eficacia en la respuesta clínica e inmunoviroológica en enfermos sida. Rev Cubana Med Trop. 2007;59(2):139-48.

66. Sued O, Bulos M, Comas M, Leguizamon M, Gamulin A, Fischer L, et al. Anemia grave en un paciente con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana 2009; 17(64):66-9.

67. Sánchez A, Licon N. Anormalidades Hematológicas en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. REVISTA MEDICA HONDUREÑA. 1994;62.

68. Díaz S, Hernández Z, Machado R. Actualización en Laboratorio Clínico Hematología Básica. 2006;10:15-20.

69. García E, Górgolas M, ML F. Relación entre velocidad de sedimentación globular, situación clínica e inmunitaria y carga viral en pacientes infectado por VIH no hospitalizados. Revista Española de Quimioterapia. 2001 Septiembre 2001;14(3).

70. Nassim A, Rizwan, A, Abdul, M. Hematological abnormalities among VIH/sida Patients on zidovudine containing anti-retroviral therapy. 2008;4(3):132-5.

71. Aberg J. Lipid Management in Patients Who Have HIV and Are Receiving HIV Therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2009;38(1):207-22.

Anexo 1

Caracterización de los complementarios, evaluación antropométrica. Enfermedades agudas o crónicas.

Nombre y apellidos del paciente: _____ H.C: _____ Cl: _____

Tratamiento: _____ Código: _____

Complementarios	Inicio del tratamiento.. Año:	1er año	Año:	2do.Año	Año:
Carga Viral					
Número LT-CD4+					
Hemoglobina					
Hematocrito					
Leucocitos					
Neutrófilos					
Linfocitos					
Monocitos					
Eosinófilos					
VSG					
Plaquetas.					
Glicemia					
Urea					
Creatinina					
Ácido Úrico					
Proteínas Totales					
Albúmina					
Colesterol					
Triglicéridos					
HDL colesterol					
LDL colesterol					
ASAT					
ALAT					
LDH					
BIL-T					
BIL-D					
BIL-I					