



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Respuesta Inmunológica de dos esquemas de tratamiento antiretroviral en
pacientes HIV positivos. Hospital San José del Callao. 2021

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas
y Tropicales

AUTORA

Guevara Mendoza, Evelin Silvana

ORCID: 0009-0008-7779-7181

ASESOR

Loayza Alarico, Manuel Jesús

ORCID: 0000-0001-5535-2634

Lima, Perú

2024

Metadatos Complementarios

Datos de la autora

Guevara Mendoza, Evelin Silvana

Tipo de documento de identidad de la AUTORA: DNI

Número de documento de identidad de la AUTORA: 70118225

Datos de asesor

Loayza Alarico, Manuel Jesús

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 10313361

Datos del Comité de la Especialidad

PRESIDENTE: Sanchez Vergaray, Eduardo

DNI: 06009654

Orcid: 0000-0002-4804-0453

SECRETARIO: Revolle Robles, Carlos Manuel

DNI: 41643129

Orcid: 0000-0001-9797-7464

VOCAL: Gómez De La Torre Pretell, Juan Carlos

DNI: 29470558

Orcid: 0000-0003-4566-2027

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.03.08

Código del Programa: 021239

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, GUEVARA MENDOZA EVELIN SILVANA, con código de estudiante N°202021090, con DNI N°70118225, con domicilio en Av. General Mendiburu 625 dpto 403, distrito Miraflores, provincia y departamento de Lima, en mi condición de Médica Cirujana de la Escuela de Residentado Médico y Especialización, declaro bajo juramento que:

El presente Proyecto de Investigación titulado: "RESPUESTA INMUNOLÓGICA DE DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL EN PACIENTES HIV POSITIVOS. HOSPITAL SAN JOSÉ DEL CALLAO. 2021" es de mi única autoría, bajo el asesoramiento del docente LOAYZA ALARICO MANUEL JESÚS, y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc; el cual ha sido sometido al antiplagio Turnitin y tiene el 19% de similitud final.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el proyecto de investigación, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumo responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet.

Asimismo, ratifico plenamente que el contenido íntegro del proyecto de investigación es de mi conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumo toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en el proyecto de investigación y soy consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, me someto a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.

Surco, 24 de Junio de 2024



Firma

GUEVARA MENDOZA EVELIN SILVANA

70118225

DNI

Respuesta Inmunológica de dos esquemas de tratamiento antiretroviral en pacientes HIV positivos. Hospital San José del Callao. 2021

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	cdn.www.gob.pe Fuente de Internet	18%
2	José Alcamí, Mayte Coiras. "Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana", Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2011 Publicación	<1%
3	qdoc.tips Fuente de Internet	<1%
4	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	<1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 20 words

Excluir bibliografía

Activo

ÍNDICE

CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.1 Descripción de la realidad problemática.....	1
1.2 Formulación del problema.....	2
1.3 Línea de investigación.....	2
1.4 Objetivos: General y específicos.....	2
1.4.1 General.....	2
1.4.2 Específicos.....	2
1.5 Justificación.....	3
1.6 Delimitación.....	4
1.7 Viabilidad.....	4
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	4
2.1 Antecedentes de investigación.....	4
2.2 Bases teóricas.....	11
2.3 Definiciones conceptuales	11
2.4 Hipótesis	22
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	22
3.1 Tipo de estudio.....	22
3.2 Diseño de investigación	23
3.3 Población y muestra.....	23
3.3.1 Población	23
3.3.2 Muestra.....	23
3.3.3 Selección de la muestra.....	24
3.4 Operacionalización de variables	25
3.4.1 Variables.....	25
3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	27
3.6 Procesamiento y plan de análisis de datos	27
3.7 Aspectos éticos.....	27
CAPÍTULO IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA	28
4.1 Recursos.....	28
4.2 Cronograma	28
4.3 Presupuesto.....	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXOS	33

1.	MATRIZ DE CONSISTENCIA	33
2.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	34
3.	INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	35
4.	PERMISO INSTITUCIONAL	36
5.	EVALUACIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA URP	37

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

La manifestación clínica final de la infección, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el cual es originado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), descubierto por primera vez en el año 1983. El VIH causa una variedad de síntomas neurológicos y neoplásicos, pero su característica más notable es la eliminación del sistema inmunológico. Esto se debe al tropismo dual del VIH: si bien infecta células macrófagas como todos los lentivirus, también tiene una afinidad única por los linfocitos CD4. El VIH1 y VIH2 son los dos tipos conocidos de virus; El VIH-1 es el que causa la epidemia en Occidente.⁽¹⁾

Aunque la terapia antiretroviral no puede curar completamente la infección por HIV, puede suprimir la replicación del virus, aumentar los niveles de linfocitos T CD4, disminuir la morbilidad, así como la mortalidad ocasionada por el SIDA y otras afecciones relacionadas, mejorar la calidad y bienestar de vida, así como evitar que el VIH se transmita a través de la actividad sexual.⁽²⁾

El valor numérico de linfocitos T CD4, se considera el primordial factor de riesgo para que la infección ocasionada por este virus progrese, ya que las investigaciones científicas realizadas han demostrado una estrecha relación positiva entre el valor de los linfocitos T CD4, la recuperación del sistema inmune celular y el alargamiento de la supervivencia del paciente.⁽³⁾

Por dos razones clave, el inicio inmediato del tratamiento antiretroviral (desde que el paciente es diagnosticado de infección por VIH) puede ser crucial para el tratamiento general del VIH. En primer lugar, en ausencia de una vacuna o tratamiento, el virus no detectable se refiere a un virus que no puede transmitirse y es una estrategia para gestionar la epidemia del VIH. En segundo lugar, mejorar el bienestar de las personas VIH positivas.⁽⁴⁾

Dolutegravir, es más resistente que raltegravir y elvitegravir, ha dado índices claros superiores los regímenes enfocados en efavirenz y darunavir adicional de ritonavir, puesto que este contiene una mayor tolerancia.⁽⁵⁾

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la posible respuesta inmunológica de 2 esquemas de tratamiento antirretrovirales en pacientes HIV positivos en el Hospital San José del Callao durante el 2021?

1.3 Línea de investigación

En base a las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud del Perú 2019-2023, es considerada como una complicación sanitaria: Infecciones de transmisión sexual y VIH-SIDA.

1.4 Objetivos: General y específicos

1.4.1 General

Determinar la respuesta inmunológica de dos esquemas de tratamiento antirretroviral en pacientes HIV positivos en el Hospital San José del Callao en el año 2021.

1.4.2 Específicos

- Determinar la respuesta inmunológica a TDF/3TC/DTG dentro de las 24 semanas posteriores al tratamiento inicial en pacientes infectados por VIH en el Hospital San José del Callao durante el año 2021.
- Determinar la respuesta inmunológica al tratamiento con TDF/3TC/EFV a las 24 semanas de iniciado el tratamiento en pacientes con VIH en el Hospital de San José del Callao durante el año 2021.

Describir las características clínicas de los pacientes con HIV que ingresaron a los dos esquemas de tratamiento antirretroviral en pacientes HIV positivos en el Hospital San José del Callao en el año 2021.

1.5 Justificación

Con un impacto en la mortalidad comparable al de los antimicrobianos, la terapia antirretroviral (TARV) tiene una tasa de supervivencia acumulada mucho más alta que muchos otros medicamentos contemporáneos de gran importancia médica y social. Muchas personas que son VIH positivas poseen una calidad de vida y un funcionamiento sociofamiliar y desarrollo profesional casi normales gracias a la terapia antirretroviral (TARV). Cuando se trata de epidemiología, la terapia antirretroviral (TARV) es una herramienta útil para prevenir que se siga transmitiendo la infección hacia otras personas. Además de todo esto, los costos sanitarios asociados que implica la reducción de la transmisión son evidentemente económicos. Sin embargo, el TARV no puede eliminar completamente la infección por este virus, porque el se esconde en varios reservorios celulares, donde evade al sistema inmunológico y la actividad del TARV. Debido a que se requiere la necesidad de mantener la medicación a largo plazo durante toda la vida, lo que conllevaría en algunos casos a un alto riesgo de incumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes y, en consecuencia, de que a la larga presenten resistencia a los antirretrovirales, esta situación tiene un significado clínico importante. El objetivo virológico primordial del TARV es detener totalmente la replicación del VIH. Hay datos sólidos que sugieren que lograr este objetivo reduce la probabilidad de resistencia a los medicamentos, eleva la cantidad de los linfocitos T CD4 y disminuye en gran medida la probabilidad que progrese la enfermedad clínica. En pacientes previamente tratados que han desarrollado resistencia a diferentes tipos de antiretrovirales, la supresión de la carga virológica por debajo de 50 cp/ml es muy difícil.

Sin embargo, este debería continuar siendo el objetivo terapéutico principal en estos pacientes, principalmente después de que se hayan agregado a la cartera terapéutica nuevos TARV con nuevos mecanismos de acción. Sólo se deben tener en cuenta otras opciones si no es posible lograr este objetivo en un paciente en particular. ⁽²⁾

1.6 Delimitación

Pacientes que superen los de 18 años de edad, HIV positivos, que se atendieron dentro del servicio de Infectología en el HSJ – Callao. Utilizando un esquema el cual contenga dolutegravir, y sobrepase las 24 semanas desde el comienzo para seguir el ciclo del tratamiento.

1.7 Viabilidad

Este estudio es viable, porque en su desarrollo se va a utilizar una ficha para recolectar los datos, sobre la cual se ingresará la información se ha recopilado de las historias clínicas durante el año 2021.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de investigación

2.1.1 Antecedentes Internacionales

Cécile Goujard y colaboradores, durante 2012, en su estudio el Control de VIH1 posterior al tratamiento antiretroviral transitorio comenzando con una infección primaria: datos de peculiaridades principales del paciente y el efecto del tratamiento. En el cual 164 pacientes interrumpieron el TARV iniciado durante la infección primaria por VIH. Se realizó una comparación con los pacientes que mantenían una carga viral (CV) se mantuvo indetectable (<50 copias / ml) o baja (50-500 cp/mL) un año posterior a la interrupción del TARV en comparación a quienes dieron señales de rebote viral rápido. Dado a esto se dio el resultado en base a la interrupción del TARV, la CV se mantuvo indetectable durante un tiempo promedio de 4,5 años en 14 pacientes ("controladores post-TARV") y menor en otros 14 pacientes, durante 1.5 años, que es la mediana de tiempo. Los controles que se realizaron luego al TARV también obtuvieron

números más elevados en linfocitos T CD4 en comparación con otros pacientes. El sexo femenino, además del bajo recuento de linfocitos T CD4 y el valor CV al inicio, un aumento de los linfocitos T CD4 y una disminución de los niveles de ADN del VIH

al inicio se asocian con el estado serológico del VIH después del TAR; No hay confusión sobre los detalles del proceso entre la toma de decisiones y el no control. La frecuencia de las células T CD8 y la activación de las células T CD8 se redujeron significativamente en el grupo de control después de la interrupción del TAR en comparación con el grupo de control sin TAR.⁽⁶⁾

Rita Tendeiro y colaboradores, en 2012 durante un estudio que se realizó de la extenuación de las células B de la memoria. Se genera un identificador principal por la infección por VIH2 inclusive la ausencia de viremia detectable. En este aspecto se realizó evaluaciones de subconjuntos de células B en 38 personas que contenían la infección por VIH-2 con algunos indicadores para activar las células T además de valores séricos de inmunoglobulinas y una citocina homeostática de células B, el punto principal para la activación de células B. Además de ello, desarrollando estudios conjuntos a los individuos que estaban infectados por VIH-1 y seronegativos que no se trataron a tiempo. El análisis fue realizado mediante la prueba de Mann-Whitney y la prueba de correlación de Spearman. Se descubrió que VIH-2 se asociaban diferencialmente con reducciones significativas en células B de memoria no transformadas (CD27(+) IgD(+)) y transformadas (CD27(+) IgD(neg)). Afecta directamente a la activación de las células T, aunque no se ha detectado ningún virus en el plasma humano. Pese a ello, la presencia de viremia manifiesta, incluso en niveles inferiores, se asocia con una pérdida significativa de células B de memoria y una mayor tasa de activación de células B. Estos cambios no se pueden tratar con medicamentos contra el VIH, debido a que los pacientes que tenían infección por VIH-2 que fueron atendidos dieron un cambio significativo produciendo una alteración en las células B más pronunciadas, que guardan relación con la duración debido a la prolongación infecciosa.

Jens D Lundgren y colaboradores, dicen que durante el 2015 donde evalúan el comienzo de la terapia antiretroviral en personas infectadas por el virus del VIH en fase asintomática temprana. De manera aleatoria se asignaron a adultos que poseían la infección y que contaban con recuento de linfocitos T CD4 superior a 500 cel/uL para que comenzaran el tratamiento antirretroviral de forma inmediata (llamados grupo de

inicio inmediato) para darle una pospuesta hasta que salga el valor de CD4 y tenga un descenso a 350 cel/uL o hasta que se desarrolle una enfermedad de inmunodeficiencia u otras condiciones que requieran inmunosupresores (grupo de inicio diferido). La valoración principal de componer de una situación grave relacionada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, o evento de gravedad que no guarde relación con este, así como muerte por otra causa. Hizo el seguimiento a un total de 4685 pacientes 30 minutos tres años. Al volver a estudiarlo, el promedio de la carga virológica era de 12759 cp/mL y la mediana del recuento de linfocitos T CD4 resultó en 651 cel/uL. El 15 de mayo de 2015, basándose en el análisis intermedio, la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad concluyó que las preguntas del estudio habían sido respondidas y declaró que los pacientes del grupo diferido recibían terapia antirretroviral. Con un índice de riesgo de 0,43 (índice de confiabilidad del 95 %, 0,30 a 0,62; $p < 0,001$), el criterio de valoración principal lo experimentaron 42 participantes en el grupo de inicio inmediato (1,8 %; 0,60 eventos por 100 personas-año) a diferencia de 96 participantes en el grupo que inicio tardíamente (4,1%; 1,38 ocurrencias por 100 personas-anualmente). Los eventos graves y que fueron relacionados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida tuvieron un índice de riesgo de 0,28 (índice de confiabilidad del 95 %: 0,15 a 0,50; $P < 0,001$), mientras que los eventos graves que no guardaban relación con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida tuvieron un índice de riesgo de 0,61 (índice de confiabilidad del 95 %: 0,38 a 0,97; $P = 0,04$). Superando dos tercios de los puntos finales primarios (68%) Se dieron en paciente con células de linfocitos T CD4 mayor de 500cel/uL. Con respecto a los riesgos de un posible grado 4 fueron parecidos en 2 grupos, de la misma forma que los riesgos de ingresos hospitalarios no programados.⁽⁸⁾

Clotet B y colaboradores, durante el año 2015, en su estudio: Dolutegravir cada 24 horas vs darunavir más ritonavir en adultos que no seguía un tratamiento antirretroviral con infección por VIH1 (FLAMINGO): resultados a las 48 semanas del estudio de fase 3b, aleatorio y abierto. Se examinaron resultados de un total de 484 pacientes (242 por grupo). A 48 semanas, el 90% de los participantes que conformaban el grupo de dolutegravir y el 83% de los que conformaban el grupo de darunavir + ritonavir cumplían el criterio establecido en el criterio de valoración principal. Esta diferencia fue

significativa estadísticamente a favor de dolutegravir ($p= 0,025$) y cumplió el criterio de no inferioridad. Sin embargo, en participantes con valores de carga virológica alta, el efecto de dolutegravir pareció ser más potente y ocurrir antes (el 87% de los participantes tenía una carga virológica menor a 50cp/ml luego de ocho semanas, en comparación con el 37%). Cada grupo tenía dos pacientes que cumplían estándares predeterminados de fracaso del tratamiento. En todos los grupos, el balance de CD4 creció de manera parecida (mediana 210 células/ml). Cada efecto secundario tuvo una frecuencia inferior al 1%; Si bien el grupo de dolutegravir experimentó sucesos más graves (11 % frente a 5 %), incluido el único incidente relacionado con el tratamiento, no resultaron con tanta frecuencia en el cese del tratamiento (2 % frente a 4 %). Se recibieron comentarios positivos sobre la conveniencia del tratamiento con dolutegravir.⁽⁹⁾

Charles Kouanfack y colaboradores, en 2019, en un estudio: Se utilizaron regímenes basados en dolutegravir o efavirenz en dosis pequeñas para tratar el VIH-1. 613 personas recibieron la dosis de tratamiento prescrita. En la semana 48, se observaron cargas virales inferiores a 50 cp/ml en 231 de 310 sujetos (74,5%) en el grupo de dolutegravir y en 303 de 303 sujetos en el grupo de efavirenz 400, 209 sujetos (69,0%) tenían una carga viral inferior a 50. cp/ml, cambio del 5,5 % (intervalo de confianza del 95 %, -1,6 a 12,7 $P < 0,001$ indica que no es significativo). Entre los pacientes con cargas virales inferiores a 100.000 cp/ml, 137 de 207 (66,2%) participantes en el grupo de dolutegravir tenían cargas virales inferiores a 50 cp/ml, en comparación con 137 de 207 (66,2%) en el grupo de dolutegravir. 61,5%) pacientes con carga viral inferior a 50 cp/mL. Se observó fracaso virológico (recuento viral >1000 cp/ml) en tres participantes del grupo de dolutegravir (evitando resistencia al antiviral) y en 16 personas del grupo efavirenz 400. Se analizó un incremento en el peso del grupo de dolutegravir que en el de efavirenz 400 (incremento en el peso medio, 5,0 kg contra 3,0 kg; tendencia a ser obesa la persona, 12,3% frente a 5,4%).⁽¹⁰⁾

Valeria Cento y Carlo Federico Perno en 2019, plantearon: Los datos más recientes disponibles en la bibliografía médica sobre la seguridad y eficacia de regímenes de

dos medicamentos que contienen lamivudina o rilpivirina más dolutegravir en pacientes virológicamente suprimidos que nunca habían recibido VIH-1.

En la Fase 1, dolutegravir y lamivudina fueron eficaces y seguros en 1441 sujetos durante 96 semanas en al menos los ensayos III GEMINI-1 y 2. En los ensayos SWORD 1 y 2 en pacientes inmunodeprimidos, el cambio a dolutegravir y rilpivirina una vez por día fue eficaz hasta 148 semanas. Se destaca un parecido con el ensayo TANGO, en el cual no se observó virológicos que se hayan afirmado con dolutegravir / lamivudina en el transcurso de la semana 48. Los resultados que se obtuvieron en consistencia con cohortes de la vida real, Según lo indicado por 2DR, no hubo informes de recaída del virus resistente a dolutegravir en ningún paciente. Cambiar a dolutegravir y rilpivirina o lamivudina una vez al día tiene éxito en la mayoría de los casos y se asocia con beneficios para la salud cardiovascular y ósea.⁽¹¹⁾

Pedro Cahn y colegas, 2020, su investigación titulada: Eficacia de dolutegravir y lamivudina en adultos infectados por el VIH que no reciben terapia antirretrovira por VIH: resultado de 96 semanas de estudiar GEMINI-1 y GEMINI-2. Posteriormente en de las 96 semanas, observaron que en términos de alcanzar ARN viral menor a 50 copias/ml (algoritmo Instantánea; con una tasa de margen de no inferioridad de -10%), DTG + 3TC (N = 716) no era inferior a TDF/FTC+DTG (N = 717) en el estudio conjunto (proporción de encuestados, 86,0% frente a 89,5%, respectivamente; diferencia ajustada por el tratamiento [índice de confiabilidad del 95%], -3,4 % [-6,7; 0,0007]), GEMINI-1 (-4,9% [-9,8, 0,03]) y GEMINI-2 (-1,8% [-6,4, 2,7]). Desde la semana 48 hasta la semana noventa y seis, los porcentajes de participantes con ARN viral mayor a 50 cp/mL en la categoría Instantánea se mantuvieron esencialmente iguales. Hasta la semana noventa y seis, se confirmaron los criterios de retirada virológica para once sujetos que usaban dolutegravir + lamivudina y siete personas que tomaban dolutegravir + tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; ninguno de ellos exhibió mutaciones que resultaran en resistencia emergente del tratamiento. En comparación con dolutegravir + tenofovir disoproxilfumarato/emtricitabina, dolutegravir + lamivudina mostró una menor tasa de sucesos adversos que se relacionen con el fármaco (19,6% frente a 25,0%; índice de RR, 0,78; índice de confiabilidad del 95%, 0,64 -0,95).⁽¹²⁾

Mathieu Chalouni y colaboradores, en 2020, desarrollaron un proyecto de la relación entre la longitud de los telómeros sanguíneos y la división celular T CD4, CD8 con una variación entre 96 semanas posteriores a iniciar la terapia antirretroviral en personas con VIH1 positivas. Se desarrollo con 31 participantes dando inicial al tratamiento antirretroviral, En el ensayo clínico de primera línea NEAT 001/ANRS 143, la longitud de los telómeros sanguíneos (TL) posterior a 96 aumentó significativamente en 0,04 (relación T/S) ($p = 0,03$). Este aumento se correlaciona bien con diferencias en la cantidad de CD4 en la memoria y una disminución de CD8 y se generó una relación en aspecto negativo con el cambio del porcentaje obtenido de células de memoria efectora T CD4. El incremento de TI es una respuesta a la restauración del sistema inmunológico, y la disminución está relacionada con la activación del sistema inmunológico. Por tanto, el poder estadístico es significativo debido a un bajo índice de muestras a la posibilidad de resultados positivos gracias a la gran cantidad de muestras.⁽¹³⁾

Steve Kanters y colaboradores, en 2020, describe respecto a tolerabilidad, eficacia, comparativa, y confiabilidad de dolutegravir y efavirenz 400 mg dentro de diferentes tratamientos antirretrovirales para el VIH en primer punto: revisión sistémica bibliográfica un metanálisis en red; dio a conocer la, seguridad, tolerabilidad y efectividad comparativa de DTG - EFV400 en conjunto con EFV, cada uno tiene una red troncal TDF + 3TC/FTC como ART de primera línea. Se detectaron 156 publicaciones correspondientes 68 ensayos para la población primaria, que se relacionan directamente a efavirenz, dolutegravir, se obtuvo probabilidades favorecedoras a la supresión viral en todos los puntos temporales ([OR]: 1 · 94; intervalo del 95% [CrI]: 1 · 48–2 · 56 a las 96 semanas); presento obstinación a los medicamentos (OR: 0 · 13; 95% CrI: 0 · 04–0 · 48); y dio paso a menores interrupciones (OR: 0 · 58; 95% CrI: 0 · 48–0 · 70). Finalmente los datos que respaldan la selección de un DTG combinado con TDF + 3TC / FTC como opción principal, el scratchpad EFV400 está disponible como alternativa. DTG puede ayudar permanente, seguro y eficaz. En términos de resultados, hay evidencia de que es superior a efavirenz.⁽¹⁴⁾

2.1.2 Antecedentes Nacionales

En 2018, Chura Mallqui realizó una investigación sobre la respuesta inmune al tratamiento antiretroviral (TARV) en personas que padecen de la infección VIH inscritos en la Estrategia Nacional de Salud para prevenir y controlar: Infecciones de Transmisión Sexual VIH/SIDA (ESNITS-VIH/SIDA) del Hospital Honorio Delgado Espinoza.) de enero del año 2015 a diciembre del año 2017. Los resultados sobre los recuentos de valores de células T CD4 y la CV se recolectaron antes y después de la terapia mediante un formulario de recopilación de datos. El análisis de varianza se utiliza para comparar variables. Se descubrieron 101 historias clínicas de participantes que cumplían con los criterios inclusivos para el estudio. De estos el 85% de los casos correspondieron a hombres y el 15% a mujeres. Por edades, el 48% de los casos correspondieron a personas entre 20 - 29 años. Con respecto a la edad media de hombres fue en $30,59 \pm 11,42$ años, mientras que la de las mujeres fue de $32,53 \pm 10,62$ años. De los casos, el 22,77% había completado la educación secundaria, el 18,81% había completado la educación superior y el 86,14% eran solteros. De los encuestados, el 23,76% se identificó como heterosexual, el 72,28% como homosexual y el 0,99% como bisexual. En el 97,03% de los casos, el virus se transmitió sexualmente y en el 2,97% de los casos, verticalmente. Sólo el 52,48% de los casos eran VIH positivos, en comparación con el 47,52% en la fase de enfermedad del SIDA. De 229,4 células/mm³ al inicio del tratamiento a 411,5 cel/uL en la quinta evaluación, el valor de células linfocitos T CD4 aumentó de manera constante ($p < 0,05$). La carga viral cayó precipitadamente de 402.59 a 38.53, posteriormente se evidenció un incremento a 134.76 para luego volver a caer ($p < 0,05$).⁽¹⁵⁾

2.2 Bases teóricas

2.3 Definiciones conceptuales

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La manifestación clínica final de la infección, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, es originado por el virus de la inmunodeficiencia humana, que se descubrió por primera vez en 1983. El VIH causa una variedad de síntomas neurológicos y neoplásicos, pero su característica principal es la eliminación del sistema inmunológico. Esto se debe al tropismo dual del VIH: si bien infecta células macrófagas como todos los lentivirus, también tiene una afinidad única por los linfocitos CD4. El VIH-1-2 son los dos tipos conocidos de virus; el VIH-1 es el que causa la epidemia del Occidente.⁽¹⁾

LA ESTRUCTURA DEL VIH

El VIH es de tipo ARN miembro de subfamilia de lentivirus dentro de la familia retroviridae. Se distingue, como todos los retrovirus, por la presencia de una enzima: transcriptasa inversa, que puede crear ADN desde el ARN del virus.

Su estructura es esférica, tiene un diámetro de 110 nm aproximadamente, permite distinguir tres capas:⁽¹⁾

- La capa externa, también conocida como envoltura, está conformada por una membrana lipídica en la que se encuentran insertadas las moléculas proteicas de la célula hospedadora, como son los antígenos de histocompatibilidad de clase I y los receptores celulares, así también como las glicoproteínas de superficie denominada gp120 y la glucoproteína transmembrana denominada gp41. También hay una proteína de matriz denominada p17, la cual se encuentra por debajo de la membrana lipídica y se va a unir a la glicoproteína gp41.

– Otra de las capas es la cápside icosaédrica conformada por proteína p24.

– El ARN viral, nucleoproteína p7 y enzimas como integrasa, proteasa y transcriptasa se van a encontrar en la capa interna, la cual es conocida como nucleoide. Dos moléculas similares de ARN monocatenario que tienen polaridad positiva van a formar el genoma del VIH.

Junto con los tres genes estructurales (env, gag y pol) que son exclusivos de los retrovirus, también posee varios genes reguladores (tat, rev, nef, vif, vpr, vpu, vpx y tev) que controlan la síntesis proteica que son reguladores cruciales durante la replicación del virus.⁽¹⁾

CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIRUS

El ciclo natural del virus de inmunodeficiencia humana inicia con una fase primaria inicial, que finaliza con la agregación del genoma de la célula hospedadora con el ADN proviral, y posteriormente una fase morosa, en la que incluye la duplicación genética del virus y el origen de una descendencia infecciosa.

Etapas del ciclo de replicación del VIH:⁽¹⁾

a) Entrada viral dentro de la célula

A través de gp120, el virus se adhiere a la molécula del linfocito CD4, cambiando su forma para entrar en contacto con un correceptor, que es un integrante del grupo de receptores de quimiocinas.

Como resultado de esta interacción, se altera la glicoproteína gp41, que conduce a la unión de la envoltura viral y la membrana celular. "Internalización" es el término para describir el proceso del virus de unirse a la membrana de la célula y moverse dentro del citoplasma celular.

b) Transcripción inversa e integración

La transcripción comienza tan pronto como el virus penetra y libera su genoma. La cadena primaria de ADN se forma del ARN del virus mediante la transcriptasa inversa. El ADN que posee doble cadena se forma cuando la enzima ribonucleasa H interfiere

con la creación de la cadena secundaria. Una vez creado el ADN proviral, se le van a unir varios componentes virales y celulares para formar el "complejo de preintegración". El apoyo de la integrasa, facilita al complejo viral a viajar hacia el núcleo celular donde se une al ADN de esta.

Dado que el genoma del VIH contiene en promedio 10000 nucleótidos, la transcriptasa reversa necesita completar el doble de procesos de incorporación de nucleótidos para convertir una molécula de ARN en ADN. Una infección puede volverse abortiva si se inhibe cualquiera de estos 20.000 procesos. Por tanto, se considera a la transcriptasa inversa como uno de los objetivos terapéuticos más importantes.

c) Periodo latente

El virus puede permanecer latente, multiplicarse bajo control o emprender una replicación enorme que hace que la célula infectada se convierta en citopática después de la integración. La mayoría de linfocitos T CD4 tienen virus latentes. Para pasar de la fase latente a la fase de reactivación son necesarios componentes de la célula, como es la proteína del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas natural, que se estimula durante los procesos de activación inmunitaria. A esta activación sigue el fenómeno del estado de latencia que se reactiva muy rápido y de forma violenta.

d) Síntesis y proceso del ARN

Posteriormente, el pro-virus se parece a un gen. Debido a que es un retrovirus complejo, la regulación del virus involucra tanto proteínas reguladoras expresadas por el virus como proteínas celulares. La reproducción de genes que controlan *tat*, *rev* y *nef* es un ejemplo de expresión de tipo 1. La transcripción de genes enzimáticos codificados por las regiones codificantes *gag*, *pol* y *env* y los complementos *vif*, *vpr* y *vpu* son ejemplos de expresión génica tardía. Se necesitan dos proteínas virales para que se produzca el proceso de síntesis y procesamiento del ARN del virus: *Rev*, considerado regulador de expresión de viriones, que van a codificar una molécula proteica, ayuda a transportar los ARNm desde el núcleo al retículo endoplásmico,

donde los ribosomas celulares los procesan para convertirlos en proteínas, y Tat., un fuerte activador de la transcripción que favorece el proceso de síntesis del ARN viral completo.

El ARNm del VIH comienza su vida como una transcripción única y luego se procesa en ARN de varios tamaños en el citoplasma.⁽¹⁾

e) Traducción y maduración

Las proteínas del virus requieren pasar por un procesamiento posterior a la traducción después de la síntesis y así poder unirse y formar partículas maduras del virus. El proceso involucra las siguientes proteínas virales: vpu, que es una proteasa celular que genera escisión de gp160 a gp41 y gp120 y proteínas virales que escinden la poliproteína precursora de gag-pol y es precursora de las moléculas proteicas virales como la proteína de la cápside y de la matriz. Dado que la proteasa viral tiene un papel importante en la maduración del virus, es un objetivo importante para la investigación terapéutica.

El nucleoide finalmente llega a la membrana de la célula, la que está cubierta por la membrana de lípidos y por las glicoproteínas de la superficie que están adheridas a ella antes de liberarse por gemación cuando los viriones han madurado y las proteínas virales se han formado.⁽¹⁾

LINFOCITOPENIA CD4 Y SUS MECANISMOS

El indicador más importante de la infección viral es la reducción de los linfocitos T CD4, que es causada debido a una variedad de procesos y no es solo el resultado de que el virus destruya las células infectadas:⁽¹⁶⁾

Figura 1: Mecanismos de disminución de linfocitos CD4

Cambios en la homeostasis de los linfocitos CD4
Re-distribución de linfocitos
Bloqueo en la recuperación de linfocitos
Mecanismos indirectos de destrucción de linfocitos CD4
Eliminación mediada por mecanismos inmunitarios
Apoptosis por moléculas proteicas tóxicas virales
gp160
Vpr
Tat
Hiperactividad y fallo del sistema inmunológico.
Replicación persistente del VIH
Translocación microbiana
Reactivación de virus endógenos
Destrucción de linfocitos T CD4 por efecto directo citopático

CAMBIOS EN LA HOMEOSTASIS DE LOS LINFOCITOS. T CD4

Re-distribución de linfocitos

Los linfocitos son reclutados en los órganos linfoides debido al acúmulo de partículas víricas, en particular en las células dendríticas, a nivel de sus prolongaciones interdigitantes. En consecuencia, una característica de la linfopenia CD4 es el "secuestro" en los órganos linfoides, que es la respuesta inmunitaria "normal" que se concentra preferentemente donde se acumula el virus y no en el daño inmunológico de la infección. También se ha descrito que otras enfermedades crónicas con una sobrecarga y estimulación antigénica importante, como los trastornos parasitarios, presentan este efecto. Tras el inicio de la TARGA, la cantidad de virus extracelular que se une a las membranas de las células ganglionares dendríticas disminuye rápidamente, y esto se relaciona con un incremento del recuento sanguíneo de linfocitos T CD4 de memoria.

Prevención de la renovación linfocitaria

La degradación de nuevas células CD4 se detiene y la cinética de división linfocitaria se acelera cuando se comienza la recuperación inmunológica posterior al TARGA. Esto implica que, a pesar de nuestra limitada comprensión de los procesos subyacentes a este fenómeno, la replicación viral activa impide que los principales órganos inmunitarios, como el timo y la médula ósea, produzcan nuevos linfocitos. Este cambio afectaría principalmente al compartimento de linfocitos CD4 naïve, que sería menos capaz de producir nuevos clones de linfocitos, lo que dificultaría al VIH la sustitución de los clones que han sido eliminados.⁽¹⁶⁾

CITOPATÍA DIRECTA EFICAZMENTE DESTRUCTORA DE CD4

Ciertamente, la eliminación de las células que están infectadas es crucial para la eliminación de CD4 debido a la fuerte cinética de replicación viral. Esta eliminación se produce preferentemente en los linfocitos que se encuentran activados, los cuales son altamente vulnerables a la infección y replicación del virus debido a lo siguiente: han activado los procesos de transcripción requeridos por el virus para su replicación; tienen altos niveles en superficie del receptor CCR5; tienen altos niveles de ATP y nucleótidos que le favorece para la transcripción reversa del genoma del virus de forma completa y su transferencia al núcleo celular. Por todo ello, en comparación con los linfocitos no activados o inmunológicamente quiescentes, la infección y muerte de los linfocitos T CD4 activos es significativamente mayor. Esto tiene dos efectos significativos en la fisiopatología de la infección. El intestino delgado es la interfaz más amplia para interactuar con el "mundo microbiano externo" este es el ambiente propenso a una gran sobrecarga antigénica; por un lado, esto significa que la mayor parte de los linfocitos T CD4 del sistema GALT están activos. Debido a su localización y, lo que es más importante, a su nivel de activación, el sistema GALT resulta gravemente dañado durante la infección. Esta destrucción persiste durante todo el proceso de infección y no puede revertirse ya que no se recupera tras la administración del TARGA. Sin embargo, como los linfocitos de memoria se producen durante el

proceso de identificación de antígenos a partir de células naive, su mayor sensibilidad a la infección por células activas explica por qué los linfocitos de memoria son el compartimento que se infecta y destruye preferentemente. La eliminación de los linfocitos de memoria provoca un descenso de las células entrenadas para reconocer antígenos extraños, lo que agrava la inmunodeficiencia a nivel cualitativo. La eliminación de las células CD4 específicas del VIH refleja preferentemente los extremos de esta afección. Al activarse la respuesta inmunitaria, se reconocen los antígenos del VIH y se producen linfocitos activados. Los linfocitos activados son capaces de detectar las proteínas víricas con gran potencia y eficacia, lo que conduce a la eliminación de las células infectadas.

Sin embargo, dado que este proceso de producción de linfocitos de memoria requiere su activación, las células especializadas en el VIH resultan gravemente dañadas tras la infección. De este modo, el virus escapa a la respuesta inmunitaria y agota selectivamente las células de memoria que lo detectan con precisión.⁽¹⁶⁾

MECANISMOS INDIRECTOS A LA ELIMINACIÓN DE CD4

Existen dos tipos de mecanismos indirectos de destrucción: los causados por el efecto "tóxico" de las moléculas proteicas víricas que modifican la transducción de los linfocitos y acaban provocando la muerte de estos, y los causados por la respuesta inmunológica propia de la persona.⁽¹⁶⁾

Eliminación por parte del sistema inmunitario

Dado que las células CD4 infectadas expresan péptidos virales en sus moléculas HLA-1, se convierten en objetivos principales del sistema inmunitario y son vulnerables a la detección y eliminación por parte de los linfocitos citotóxicos. Se ha evidenciado en animales que la introducción de linfocitos T CD4 activados, reduce la cantidad de células CD4 infectadas. El aumento de clones CD8 antivirales y la disminución de CD4 están correlacionados en pacientes recién infectados, lo que indica que este mecanismo puede desempeñar un papel en la destrucción de CD4.

Destrucción secundaria provocada por las proteínas nocivas del virus. Apoptosis

El proceso fisiológico por el que la célula se "suicida" bajo control se denomina apoptosis o muerte celular programada. Los mecanismos de apoptosis son esenciales para los procesos de desarrollo, como la embriogénesis, el proceso proliferativo y de diferenciación hematológicas, el control de la generación de células tumorales y el proceso por el que se regula la activación del sistema inmunológico. Son procesos naturales que incluso proporcionan protección contra el crecimiento celular descontrolado. Dos vías conducen a la muerte de la célula inducida por apoptosis: la vía intrínseca modifica la permeabilidad a nivel mitocondrial a través de señales de estrés intracelular, y la vía extrínseca se desencadena por la unión de citoquinas de la familia TNF- α a las membranas plasmáticas, lo que a su vez activa vías bioquímicas de muerte celular a través de receptores.⁽¹⁶⁾

La idea de que el VIH puede causar apoptosis a través de diversas vías está respaldada por una gran cantidad de datos experimentales. Estas vías incluyen la activación a largo plazo del sistema inmunológico, las interacciones entre los receptores y la envoltura vírica, los efectos nocivos de las proteínas víricas, expresión elevada de ligandos citotóxicos y la producción de citoquinas por células linfocitarias y los macrófagos. El hecho de que la mayoría de las células apoptóticas de los ganglios linfáticos de las personas con infección por el virus no estén infectadas y una pequeña cantidad de células reproduzcan de forma activa el virus sin mostrar indicios de apoptosis puede ser el hallazgo más significativo. Estos hallazgos, junto con una serie de hallazgos in vitro, implican que la apoptosis podría operar como una vía indirecta suplementaria a la destrucción inducida por el efecto citotóxico directo. Varias proteínas víricas funcionan a través de métodos distintos y promueven la apoptosis. Se ha demostrado que tanto la proteína gp120 como las partículas víricas provocan la apoptosis en las células no infectadas cuando entran en contacto con los linfocitos CD4. La interacción de los receptores virales con la envoltura desencadena la apoptosis a través de diversas vías moleculares, algunas intrínsecas y otras extrínsecas. Por un lado, la activación de la vía CD95-CD95L y el aumento de la vulnerabilidad al proceso de la apoptosis mediada por Fas son el resultado de la unión de gp120 a CD4. Sin embargo, la interacción de la envoltura con el correceptor CXCR4 y durante el proceso de fusión también da lugar al desencadenamiento de la apoptosis.

Aparte de la gp120, ha dado a conocer sobre moléculas proteicas que regulan Vpr y Tat producen efectos proapoptóticos. En los linfocitos, Vpr es una molécula proteica considerada auxiliar para que se produzca el proceso de replicación; sin embargo, en los macrófagos es esencial. El Vpr interactúa con la molécula proteica translocadora de adenina en la membrana celular interna de las mitocondrias para inducir la apoptosis a través de la vía endógena. Además, la proteína Tat es proapoptótica, sobre todo en las células del SNC. Irónicamente, Tat podría estar implicada en el proceso general de muchas infecciones víricas, que es el efecto antiapoptótico en las células infectadas. Nuestras células tienen una red de "sensores" internos que, cuando se infectan, provocan la apoptosis como defensa contra la capacidad del virus para multiplicarse y propagarse. Estos "sensores" son irritados por muchas familias de virus en un esfuerzo por prolongar la vida celular y facilitar la multiplicación viral. Una de las funciones de la proteína Tat puede ser reforzar la resistencia de los linfocitos a la apoptosis, como han demostrado múltiples estudios.⁽¹⁶⁾

HIPERACTIVACIÓN Y AGOTAMIENTO DEL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunológico se estimula constantemente durante la etapa crónica de la infección, produciendo nuevas poblaciones de células linfoides que son activas contra el virus. Sin embargo, al examinar el sistema inmunológico durante esta etapa, se evidencia un anormal desarrollo del sistema inmunológico, que se manifiesta en una anomalía en la caracterización terminal de los linfocitos T CD8 puntuales que no poseen la capacidad citolítica necesaria, haciendo que esta activación sea parcialmente ineficaz. El análisis de diversos marcadores a nivel inmunológico revela un desbalance durante la producción de células efectoras, del compartimento proliferativo y en la etapa final de diferenciación. Estos hallazgos implican que el alto nivel de sobrecarga antigénica experimentado con una infección por VIH provoca un "envejecimiento" temprano para el sistema inmunológico. Durante mucho tiempo se ha creído que la viremia del VIH es la fuente de que se produzca esta activación continua. Pero en pacientes que reciben TARGA con cargas virales indetectables, la activación y el proceso de envejecimiento del sistema continúan, lo que ha llevado a

sugerir que los pacientes que reciben tratamiento pueden tener otras fuentes antigénicas. Un efecto secundario del daño de la infección primaria al GALT es un incremento en la translocación de productos bacterianos. Por el contrario, la propagación de virus endógenos, en particular los herpesvirus, podría exacerbar la activación sistémica con el tiempo y obstaculizar el desarrollo del SIDA.⁽¹⁶⁾

RESPUESTA INMUNE A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

REACCIÓN HUMORAL

El proceso infeccioso ocasionado por el VIH provoca fuertes respuestas de anticuerpos contra casi todas las proteínas de estructura y reguladoras del VIH. Además de la envoltura, se ha informado sobre la producción de anticuerpos contra las moléculas proteicas de matriz, nucleocápside y proteínas reguladoras virales. Ciertos anticuerpos, particularmente aquellos que se dirigen a dominios gp41 y gp120 específicos, exhiben capacidad neutralizante en ensayos de inmunoterapia adoptiva in vitro como in vivo. No obstante, es raro que se produzcan anticuerpos con la capacidad de neutralizar los virus, y con frecuencia se observa que los virus escapan de ellos. Sin embargo, en los modelos de inmunización creados hasta la fecha no siempre se consiguen cantidades sustanciales de anticuerpos neutralizantes y su existencia no está siempre vinculada a la protección. Lo más probable es que esto se deba a las porciones extremadamente cambiantes y expuestas de la proteína gp160, que desencadena la creación de anticuerpos contra los cuales el virus escapa fácilmente mediante la mutación de los epítomos identificados. Por otro lado, la estructura nativa de gp120 oculta los epítomos de contacto de receptores CD4 - CXCR4/CCR5, mucho más conservados, en teoría podrían dar lugar a anticuerpos neutralizantes de amplio espectro, como el dominio de interacción con los linfocitos CD4, se hacen visibles cuando la proteína se extiende como resultado de la unión a los linfocitos CD4 (epítomos generados mediante la interacción del correceptor o la unión a linfocitos CD4). Los estudios estructurales sobre la interacción gp160-CD4 respaldan esta teoría al demostrar que el dominio donde interactúa con los receptores de quimioquinas sólo se revela después del despliegue de gp160. El hecho de que

solo se hayan descubierto seis anticuerpos neutralizantes de amplio espectro bien caracterizados en la última década ilustra lo difícil que es producir estos anticuerpos.

Ha sido posible identificar las dianas de estos notables anticuerpos gracias a su caracterización. Dos de estos anticuerpos: 2F5 y 4E10, apuntan a la región exterior gp41; el otro conjunto de anticuerpos, de los cuales 447-52D es el mejor estudiado, se dirige a los dominios de V3, región relativamente altamente conservada dentro del mismo subtipo. Los anticuerpos b12 y 2G12 son probablemente los dos más fascinantes. El primero se dirige al dominio donde interactúan los linfocitos CD4, gp120 y origina una neutralización de una amplia gama de diversos subtipos de VIH. La cristalización de este anticuerpo ha favorecido a los investigadores para identificar una cadena inusualmente larga en el dominio CDR-H3 que forma una estructura en forma de "dedo" que le facilita pasar a través de la abertura creada por la gp120, que constituye el dominio de unión a linfocitos CD4. El descubrimiento presenta un obstáculo para la producción de vacunas porque este tipo de anticuerpo necesita una estructura definida para lograr el objetivo, además de un reconocimiento de epítipo altamente específico.

Este rasgo final está mediado por características del gen de la inmunoglobulina. Aunque los humanos normalmente no producen este tipo de anticuerpos, otros animales como los camélidos sí lo hacen. Por lo tanto, es poco probable que los humanos lleguen a producir este tipo de anticuerpos. Por último, en lugar de apuntar a péptidos, el anticuerpo 2G12 apunta a compuestos de azúcar. Debido a la intensa glicosilación de la envoltura del VIH, en su superficie crecen compuestos complejos de azúcar conocidos como "escudos de glucanos", lo que dificulta la penetración de los anticuerpos destinados a atacar la envoltura. El hallazgo de que los anticuerpos pueden atacar las estructuras de glicano presenta un enfoque novedoso para la inmunización contra el VIH, se requieren azúcares con conformaciones para originar anticuerpos de tipo neutralizante.⁽¹⁶⁾

Reacciones celular

Tres poblaciones distintas responden al proceso infeccioso por el virus del VIH con una respuesta de tipo celular antiviral: las células NK, los linfocitos citotóxicos (CTL) CD8 y los linfocitos auxiliares CD4. No obstante, la mayoría de las investigaciones realizadas señalan que el mecanismo de protección más importante contra el virus del VIH probablemente consista en la respuesta linfocitaria: los de tipo CD4 y CD8. Existe una proliferación clonal de células CD8 que tienen actividad citotóxica en pacientes seropositivos, según investigaciones sobre la respuesta citotóxica in vitro. La gravedad de esta respuesta celular, que es particularmente notable en los controladores de élite y en pacientes en la etapa de infección primaria, se relaciona estrechamente con el control de la replicación del virus. Se han informado clones contra varios epítomos de proteínas de la envoltura, transcriptasa inversa y proteínas reguladoras, a pesar de que la respuesta celular CD8 es particularmente fuerte contra las proteínas centrales. Desde una perspectiva cualitativa, esta reacción es integral en dos sentidos: identifica varios epítomos de las diversas proteínas bajo investigación y demuestra la amplia gama de reordenamientos que se emplean en el repertorio de los receptores de antígenos de los linfocitos. Se ha manifestado que una respuesta de linfocitos CD4 particular es crucial tanto para el inicio de una respuesta inmune eficiente contra el VIH como para su propia actividad antiviral, lo que demuestra que la respuesta celular no es exclusiva de las células CD8.⁽¹⁶⁾

2.4 Hipótesis

Hipótesis general

En 2021 se produjo una respuesta inmune positiva a tenofovir/lamivudina/dolutegravir en un paciente infectado por VIH en el Hospital San José del Callao 24 semanas después de iniciar el tratamiento.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

Se encuentra dentro del punto de observación con un corte transversal, tipo analítico y retrospectivo.

Es de observación porque no es posible intervenir de forma directa, se considera analítica porque se demuestra la existencia de la relación entre diferentes respuestas inmunes y el intercambio de medicamentos contra el VIH a medida que los datos se reciben durante un período de tiempo y se devuelven como datos; recopilados en historias clínicas.

3.2 Diseño de investigación

El diseño correspondiente es de tipo no experimental, transversal y de casos y controles.

Se considera no experimenta dado que no se manipulan las variables y transversal porque todos los datos se recolectan dentro de un plazo de tiempo establecido, para el caso y control, esto se debió a que un grupo usó tenofovir/lamivudina/dolutegravir y el otro grupo usó tenofovir/lamivudina/efavirenz..

3.3 Población y muestra

3.3.1 Población

Pacientes que se encuentran contagiados con la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), que se han atendido en el servicio de Infectología del Hospital San José del Callao.

3.3.2 Muestra

El cálculo realizado se rige a un estudio de Steve Kanters et., en 2020, en el cual se indica que el dolutegravir, ha mostrado mejorar en el incremento de probabilidades de Rechazo frecuente (odds ratio [OR]: 1,94; intervalo de confianza [CrI] del 95%: 1,48-2,56 a las 96 semanas).En el aspecto del control se considera un 1:1 tomando en cuenta el nivel de confiabilidad correspondiente al 95%, de acuerdo con el resultado de la calculadora del INICIB de la “Facultad de Medicina de Universidad Ricardo Palma”, en la cual se obtuvieron datos indicando un tamaño de muestra de 329 casos y 329 controles.

IGUAL NÚMERO DE CASOS Y CONTROLES	
FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN ENTRE LOS CONTROLES	0.0942
ODSS RATIO PREVISTO	1.94
NIVEL DE CONFIANZA	0.95
PODER ESTADÍSTICO	0.80
FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN ESTIMADA ENTRE LOS CASOS	0.17
VALLOR Z PARA ALFA	1.96
VALOR Z PARA BETA	0.84
VALOR P	0.13
TAMAÑO DE MUESTRA	329

3.3.3 Selección de la muestra

Se utiliza un modelo de muestro probabilístico, de acuerdo con los diferentes aspectos y criterios de los diferentes casos y supervisión correspondiente para la investigación.

3.3.3.1 Criterios de inclusión

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron tratados en el Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital San José del Callao, donde se mantuvieron tenofovir/lamivudina/dolutegravir y tenofovir/lamivudina en el régimen de Ding/efavirenz.

3.3.3.2 Criterios de exclusión

Pacientes infectados por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) que se atendieron en el servicio de Infectología del Hospital San José del Callao, que poseen un esquema antirretroviral diferente.

3.4 Operacionalización de variables

3.4.1 Variables

- Respuesta inmunológica
- Tratamiento Antirretroviral
- Sexo

3.4.2 Definiciones conceptuales

- **Respuesta inmunológica:** respuesta coordinada de numerosos sistemas defensivos diversos contra agentes y sustancias químicas extrañas.
- **Tratamiento Antirretroviral:** La terapia antirretroviral de gran actividad, o TARGA, es un tratamiento para la infección por VIH que consta de tres o más medicamentos.
- **Sexo:** Es la condición orgánica que distingue a la mujer del hombre.

3.4.3 Operacionalización de variables:

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACION Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Respuesta Inmunológica	Sistema de mecanismos para defensa en contra de agentes desconocidos o sustancias.	El recuento de CD4 se usa para monitorizar el estado del sistema inmune en personas infectadas con el virus del VIH.	De razón	Dependiente Cuantitativa	CD4 > 500 / ul CD4 200-499 / ul CD4 <200 / ul
Tratamiento Antiretroviral	El tratamiento antiretroviral de gran actividad o TARGA, es un tratamiento el cual es necesario realizar combinaciones de tres o más fármacos, para tratar la infección por VIH.	Esquema de tratamiento tenofovir/lamivudina/dolutegravir ó tenofovir/lamivudina/efavirenz.	Nominal	Independiente Cualitativa	1: esquema tenofovir/lamivudina/dolutegravir 2: esquema tenofovir/lamivudina/efavirenz.
Sexo	Es la condición orgánica que distingue a la mujer del hombre.	Identificación del sexo en la historia clínica: Masculino o Femenino.	Nominal	Independiente Cualitativa, dicotómica	Masculino Femenino

3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se ha generado una ficha con el espacio para anotar los datos recopilados, para tomar nota de las diferentes variables puestas al análisis de los diferentes casos y sus respectivos controles que se atendieron durante el transcurso del año 2021.

Para la generación de la variable hacia la respuesta inmunológica es necesario, tomar en cuenta todos los resultados de CD4+ durante las 24 semanas de comienzo para el tratamiento antirretroviral. En donde se depende de la cantidad del CD4 que registra cada uno de los pacientes: "CD4 > 500 cel/ul, CD4 200-499 cel/ul, CD4 <200 cel/ul".

Para la generación de la respectiva variable correspondiente del Antirretroviral es necesario el registro que cada uno de los pacientes lleva en representación tenofovir/lamivudina/dolutegravir o representación tenofovir/lamivudina/ efavirenz.

3.6 Procesamiento y plan de análisis de datos

De desarrollo un modelo de documento en el programa informático de Excel, dentro de él se ingresan los diferentes datos recopilados de las diferentes variables de la estadística, posterior a esto se envía el documento con los datos al paquete estadístico SPSS versión 26m, esto pasa por una etapa de proceso para determinar los valores estadísticos pertinentes, de los cuales se desarrolla un análisis univariado. De la variable cuantitativas se desarrolla a medida en la línea de tendencia centrar y para las variables cualitativas se utilizan algunas razones y proporciones adecuadas.

Obtenida la información, se efectúa un análisis de proporción bivariado para determinar la razón de Odds u OR y X² con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

3.7 Aspectos éticos

La correspondiente autorización institucional del Hospital San José del Callao, para la recopilación de antecedentes de información, respectivas para las historias clínicas de algunos pacientes que se atendieron en el servicio de infectología, dentro de este aspecto varios datos se registrarán bajo la modalidad de anonimato para evitar la exposición identitaria de los pacientes.

CAPÍTULO IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos

RECURSOS HUMANOS	RECURSOS MATERIALES
Docente investigador asesor Alumna investigadora Asesor estadístico	Laptop Internet Ficha de recolección de datos

4.2 Cronograma

ETAPAS	2023												2024	
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Preparación del proyecto						X	X							
Redacción del proyecto							X							
Revisión bibliográfica						X								
Trabajo de campo y captación de información								X	X					
Proceso y preparación de datos									X	X				
Análisis e interpretación de datos											X			
Redacción del informe												X		
Presentación del informe													X	

4.3 Presupuesto

DESCRIPCIÓN	UNIDAD	CANTIDAD	COSTO (S/)	
			UNITARIO	TOTAL
PERSONAL				
Asesor estadístico	Horas	24	30.00	720.00
BIENES				
Papel bond A-4	Ciento	5	3.00	15.00
Lapiceros	Unidad	5	1.00	5.00
Corrector	Unidad	1	2.50	2.50
Resaltador	Unidad	2	2.50	5.00
Perforador	Unidad	1	5.00	5.00
Engrapador	Unidad	1	7.00	7.00
Grapas	Caja x 5000	1	6.50	6.50
USB	Unidad	3	45.00	135.00
Espiralado	Unidad	4	3.50	14.00
Internet	Hora	12	1.00	12.00
Fotocopias	Unidad	100	0.10	10.00
Movilidad	Hora	10	20.00	200.00
COSTO TOTAL				1137.00

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Codina C, Martín MT, Ibarra O. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Farmacia Hospitalaria* [Internet]. Volumen 2(21):1493-516.
2. Lozano F, Domingo P. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 1 de junio de 2011; Volumen 29(6):455-65.
3. García de Olalla P, Reyes JM, Caylà JA. Delay in diagnosis of HIV infection. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*. 2012; Volumen 14(1):28-35.
4. Boyd MA, Boffito M, Castagna A, Estrada V. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. *HIV Medicine*. 2019;20(S1):3-11.
5. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. *The Lancet*. 25 de agosto de 2018;392(10148):685-97.
6. Goujard C, Girault I, Rouzioux C, Lécuroux C, Deveau C, Chaix M-L, et al. HIV-1 control after transient antiretroviral treatment initiated in primary infection: role of patient characteristics and effect of therapy. *Antivir Ther*. 2012;17(6):1001-9.
7. Tendeiro R, Fernandes S, Foxall RB, Marcelino JM, Taveira N, Soares RS, et al. Memory B-cell depletion is a feature of HIV-2 infection even in the absence of detectable viremia. *AIDS*. 24 de agosto de 2012;26(13):1607-17.
8. INSIGHT START SG. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 27 de agosto de 2015;373(9):795-807.
9. Clotet B, Feinberg J, Khuong-Josses M, Antinori A, Dumitru I, Pokrovskiy V, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-

label phase 3b study [Internet]. [citado 14 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.sietes.org/buscar/cita/97734>

10. NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, et al. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *N Engl J Med*. 29 de agosto de 2019;381(9):816-26.
11. Cento V, Perno CF. Two-drug regimens with dolutegravir plus rilpivirine or lamivudine in HIV-1 treatment-naïve, virologically-suppressed patients: Latest evidence from the literature on their efficacy and safety. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 1 de marzo de 2020;20:228-37.
12. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment–Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de marzo de 2020;83(3):310-8.
13. Chalouni M, Rodriguez-Centeno J, Samri A, Blanco J, Stella-Ascariz N, Wallet C, et al. Correlation between blood telomere length and CD4+ CD8+ T-cell subsets changes 96 weeks after initiation of antiretroviral therapy in HIV-1-positive individuals. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230772.
14. Kanters S, Vitoria M, Zoratti M, Doherty M, Penazzato M, Rangaraj A, et al. Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: A systematic literature review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 1 de noviembre de 2020;28:100573.
15. Chura Mallqui A. Respuesta inmunológica al tratamiento TARGA en pacientes VIH positivos de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual VIH/SIDA (ESNITS-VIH/SIDA) del Hospital

Honorio Delgado Espinoza desde enero 2015 a diciembre 2017. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa. 2018;67.

16. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1 de marzo de 2011;29(3):216-26.

ANEXOS

1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICA E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
¿Cómo será la respuesta inmunológica de dos esquemas de tratamiento antirretroviral en pacientes HIV positivos en el Hospital San José del Callao en el año 2021?	<p>General Determinar la respuesta inmunológica de dos esquemas de tratamiento antirretroviral en pacientes HIV positivos en el Hospital San José del Callao en el año 2021.</p> <p>Específicos OE1: Determinar la respuesta inmunológica del esquema tenofovir / lamivudina / dolutegravir a las 24 semanas de inicio de tratamiento en pacientes HIV positivos en el Hospital San José del Callao en el año 2021. OE2: Determinar la respuesta inmunológica del esquema tenofovir / lamivudina / efavirenz a las 24 semanas de inicio de tratamiento en pacientes HIV positivos en el Hospital San José del Callao en el año 2021. OE3: Describir las características clínicas de los pacientes con HIV que ingresaron a los dos esquemas de tratamiento antirretroviral en pacientes HIV positivos en el Hospital San José del Callao en el año 2021.</p>	<p>Hipótesis general Existe una mejor respuesta inmunológica con el esquema tenofovir / lamivudina / dolutegravir a las 24 semanas de inicio de tratamiento en pacientes HIV positivos en el Hospital San José del Callao en el año 2021.</p>	<p>Respuesta inmunológica</p> <p>Tratamiento Antirretroviral</p> <p>Sexo</p>	<p>Estudio observacional, analítico, de casos y controles, retrospectivo, no experimental.</p>	<p>Pacientes con VIH atendidos en el servicio de Infectología del Hospital San José del Callao.</p> <p>Pacientes con VIH atendidos en el servicio de Infectología del Hospital San José del Callao, que tienen esquema de tratamiento tenofovir/lamivudina/dolutegravir y tenofovir/lamivudina/efavirenz.</p>	<p>Ficha de recolección de datos.</p> <p>Historia clínica</p>	<p>Estadística analítica</p> <p>La Razón de Odds como medida de asociación</p>

2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACION Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Respuesta Inmunológica	Actuación integrada de un gran número de mecanismos heterogéneos de defensa contra sustancias y agentes extraños.	El conteo de CD4 se usa para vigilar la salud del sistema inmunitario en personas infectadas con el VIH.	De razón	Dependiente Cuantitativa	CD4 > 500 / ul CD4 200-499 / ul CD4 <200 / ul
Tratamiento Antiretroviral	El TARGA o tratamiento antirretroviral de gran actividad, es un tratamiento donde se combinan tres o más fármacos, para tratar la infección por VIH.	Esquema de tratamiento tenofovir/lamivudina/dolutegravir ó tenofovir/lamivudina/efavirenz.	Nominal	Independiente Cualitativa	1: esquema tenofovir/lamivudina/dolutegravir 2: esquema tenofovir/lamivudina/efavirenz.
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Identificación del sexo en la historia clínica: Masculino o Femenino.	Nominal	Independiente Cualitativa, dicotómica	Masculino Femenino

3. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ficha de Recolección de Datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS RESPUESTA INMUNOLÓGICA DE DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL EN PACIENTES HIV POSITIVOS. HOSPITAL SAN JOSÉ DEL CALLAO. 2021		
N° Ficha		
Edad		18-29 30-44 45-59 >60 años
Sexo		Masculino Femenino
Grado de instrucción		Analfabeta Primario incompleto Primaria completa Secundaria incompleta Secundaria completa Superior incompleta Superior completa
Orientación sexual		Homosexual Heterosexual Bisexual
Estadio al iniciar TARGA		A1 B1 C1 A2 B2 C2 A3 B3 C3
Esquema de tratamiento		Tenofovir / Lamivudina / Dolutegravir Tenofovir / Lamivudina / Efavirenz
Conteo de CD4		CD4 > 500 / ul CD4 200-499 / ul CD4 <200 / ul
Carga Viral		0 – 999 1000 – 9999 10000 - 99999 >100000
Fecha de inicio de TARGA		
Meses con TARGA		< 3 meses 3-6 meses 6-12 meses >12 meses

4. SOLICITUD DE PERMISO INSTITUCIONAL

CARTA DE PRESENTACION

ASUNTO:

SOLICITUD DE RECOLECCIÓN DE DATOS RELACIONADOS A LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA DE ESQUEMAS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES HIV POSITIVOS EN EL HOSPITAL SAN JOSÉ DEL CALLAO EN EL AÑO 2021

Me es grato dirigirme a usted Doctor Aldo Lama Morales, Director Ejecutivo del Hospital San José del Callao para expresar lo siguiente.

Requiero su permiso para la realización de mi protocolo de tesis, mediante la recolección de datos de historias clínicas de pacientes con infección por HIV atendidos en el servicio de Infectología, haciendo uso de la “RESPUESTA INMUNOLÓGICA DE DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES HIV POSITIVOS. HOSPITAL SAN JOSÉ DEL CALLAO. 2021” La investigadora es:

1. Evelin Silvana Guevara Mendoza, Investigadora principal, médico residente de la especialidad de Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Universidad Ricardo Palma, Celular : +51956916980

Expresándole mis respetos y consideración, me despido de usted no sin antes agradecerle por la atención que dispense a la presente.

Atentamente,

Evelin Silvana Guevara Mendoza

DNI: 70118225

5. SOLICITUD DE EVALUACIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA URP

CARTA DE SOLICITUD

ASUNTO:

SOLICITUD DE EVALUACION AL COMITÉ DE ÉTICA DE LA UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

Me es grato dirigirme a usted Doctora Sonia Indacochea Cáceda, presidenta del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Ricardo Palma, para poder solicitar la evaluación de mi proyecto de tesis con el cual optaré por el título de Especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

El título del nombre del proyecto de investigación en cuestión es: “RESPUESTA INMUNOLÓGICA DE DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES HIV POSITIVOS. HOSPITAL SAN JOSÉ DEL CALLAO. 2021”.

Expresándole mis respetos y consideración me despido de usted, no sin antes agradecerle por la atención que dispense a la presente.

Atentamente,

Evelin Silvana Guevara Mendoza

DNI: 70118225