

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA
MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



“IMPACTO CLÍNICO Y ECONÓMICO DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN MIGRANTES DE LA FRONTERA TIJUANA (MEX)-SAN DIEGO (EE. UU)”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

Q.F.B. Iván Velasco Barrios

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. José Luis Sánchez Palacio

CO-DIRECTOR:

Dr. Horacio Eusebio Almanza Reyes

TIJUANA, B.C., MÉXICO

DICIEMBRE, 2018

CONTENIDO

CONTENIDO	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	8
INDICE DE FIGURAS Y GRAFICAS.....	9
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	15
CAPÍTULO II. ANTECEDENTES.....	18
2.1. Características generales del Virus de la Inmunodeficiencia Humana.....	18
2.2. Estructura del Virus de la Inmunodeficiencia Humana.....	18
2.3. Ciclo biológico del VIH.....	19
2.3.1. Fusión y entrada.....	19
2.3.2. Integración.....	20
2.3.4. Traducción.....	20
2.4. Historia natural de la infección por el VIH.....	21
2.5. Clasificación de las infecciones por VIH.....	22
2.5.1. Categoría clínica A.....	22
2.5.2. Categoría clínica B.....	23
2.5.3. Categoría clínica C.....	24
2.6. Transmisión del VIH.....	25
2.7. Factores de riesgo para la infección por VIH/SIDA.....	26
2.8. Diagnóstico de la infección por VIH.....	26
2.9. Fármacos Antirretrovirales.....	27
2.9.1. Inhibidores de la Transcriptasa reversa.....	28
a) Inhibidores de la transcriptasa reversa (análogos nucleosídicos).....	28
b) Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (No Nucleosídicos).....	31
2.9.2. Inhibidores de la proteasa.....	32
2.9.3. Inhibidores de la integrasa.....	34
2.9.4. Inhibidores de la fusión.....	36
2.9.5. Antagonistas del receptor de quimiocinas.....	36
2.10. Tratamiento del VIH.....	37
2.10.1. Inicio del tratamiento Antirretroviral.....	37
2.10.2. Primeros meses con Tratamiento Antirretroviral.....	38

2.10.3.	Condiciones de inicio de Tratamiento Antirretroviral.....	38
2.11.	Epidemiología mundial de VIH/SIDA al año 2017.	41
2.11.1.	Mortalidad por causa del VIH/SIDA en el año 2016.....	42
2.11.2.	Acceso al tratamiento antirretroviral a nivel mundial en el año 2016.	43
2.12.	Los primeros años de la infección con VIH/SIDA en México.....	44
2.13.	Epidemiología del VIH/ SIDA en México al año 2017.....	44
2.14.	Epidemiología de VIH/ SIDA en Baja California al año 2017.	45
2.15.	Objetivos propuestos para contribuir al fin de la epidemia de SIDA (90-90-90).....	45
2.16.	Resistencia al tratamiento antirretroviral.	46
2.16.1.	Cifras mundiales sobre resistencia antirretroviral.	46
2.16.2.	Resistencia antirretroviral en México.	47
2.17.	Adherencia al tratamiento.	48
2.17.1.	Formas de no adherencia terapéutica.....	49
2.17.2.	Componentes de la adherencia terapéutica.....	50
2.17.3.	Consecuencias de la No Adherencia al tratamiento.	50
2.17.4.	Factores que influyen en la adherencia terapéutica.....	51
2.17.5.	Métodos de Medición de la Adherencia terapéutica.....	55
2.17.6.	Importancia de la Adherencia al tratamiento antirretroviral.	60
CAPÍTULO III.	PLANTEAMIENTO PROBLEMA.....	63
CAPÍTULO IV.	HIPÓTESIS.....	65
4.1.	Hipótesis Alternativa.....	65
4.2.	Hipótesis Nula.	65
CAPITULO V.	OBJETIVOS.	67
5.1.	Objetivo general.	67
5.2.	Objetivos específicos.	67
5.2.1.	Objetivo específico 1.....	67
5.2.2.	Objetivo específico 2.....	67
5.2.3.	Objetivo específico 3.....	67
5.2.4.	Objetivo específico 4.....	67
CAPÍTULO VI.	DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	69
6.1.	Diseño del estudio.....	69

6.2. Sitio de reclutamiento de pacientes.....	69
6.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.	70
6.3.1. Criterios de inclusión.....	70
6.3.2. Criterios de exclusión.....	70
6.3.3. Criterios de eliminación.....	70
6.4. Variables.	71
6.5. Recolección de datos.	72
6.5.1. Datos sociodemográficos.....	72
6.5.2. Hábitos socioculturales.	72
6.5.3. Determinación de las Características psicológicas.	73
6.5.4. Características Farmacoterapéuticas.	73
6.6. Evaluación de la adherencia terapéutica y porcentaje de Adherencia terapéutica.	73
6.7. Determinación de pacientes con abandono terapéutico.....	74
6.8. Determinación de hábitos de automedicación.....	74
6.9. Determinación de la polimedicación.....	74
6.10. Definición del tipo de Interacciones farmacológicas Potenciales.	75
6.11. Determinación de la Carga Viral.	76
6.12. Definición de pacientes en control virológico.	76
6.13. Definición de paciente en fallo virológico.	76
6.14. Porcentaje de Reducción de Carga Viral.	76
6.15. Determinación de los costos de la terapia antirretroviral.....	76
6.16. Cálculos Farmacoeconómicos.	77
6.17. Análisis estadístico.....	77
CAPITULO VII. RESULTADOS.	80
7.1. Datos sociodemográficos.	80
7.1.1. Edad.	80
7.1.2. Preferencia Sexual.....	80
7.1.3. Escolaridad.	81
7.1.4. Estado civil.....	81
7.1.5. Hijos.....	82
7.1.6. Región de procedencia.	83

7.1.7. Estado Migratorio.....	83
7.2. Factores de riesgo.....	84
7.2.1. Hábitos sexuales.....	84
7.2.2. Consumo de Alcohol y sustancias ilícitas.	85
7.3. Estado psicológico.	85
7.4. Características Farmacoterapéuticas.....	86
7.4.1. Esquemas Antirretrovirales.....	86
7.4.2. Número de tabletas de TAR diarias.	88
7.4.3. Terapias concomitantes.....	88
7.4.4. Número de esquemas Antirretrovirales.....	89
7.5. Polimedicación.....	90
7.6. Interacciones farmacológicas potenciales (IFP's).....	91
7.6.1. Clasificación de las IFP's.....	91
7.6.2. Número de IFP's/ paciente según el tipo de TAR.....	92
7.6.3. Asociación entre el Tipo de TAR y presencia de IFP's.....	93
7.6.5. Distribución de IFP's que disminuyen la respuesta farmacológica de ARV's. ...	95
7.6.6. Distribución de IFP's que aumentan el riesgo de RAM.	95
7.6.7. Distribución de pacientes medicados con Sustratos, Inhibidores potentes e Inductores del CYP3A4/5.....	95
7.6.8. Asociaciones entre la medicación con Inhibidores potentes del CYP3A4/5 y las IFP's.	96
7.6.9. Asociación entre la medicación con inhibidores potentes del CYP3A4/5 y la presencia de IFP's que aumentan el riesgo de RAM.....	97
7.6.10. Asociación entre la medicación con Inductores del CYP3A4/5 y las IFP's que aumentan el riesgo de RAM.	98
7.6.11. Asociación entre medicación con Inhibidores metabólicos potentes del CYP3A4/5 y la presencia de Fallo Viroológico.	100
7.6.12. Asociación entre la medicación con Inductores metabólicos del CYP3A4/5 y la presencia de Fallo Viroológico.....	100
7.7. Correlación entre el número de fármacos co-medicados y Número de IFP's.....	102
7.7.1. Correlación entre el Número de Fármacos y la presencia de IFP's de acuerdo al grado de polimedicación.....	103
7.8. Co-morbilidad No Infecciosa.....	104

7.9. Hábitos de automedicación e historial de abandono.....	105
7.10. Adherencia terapéutica.....	105
7.10.1. Adherencia terapéutica de acuerdo a la edad.....	105
7.10.2. Adherencia terapéutica de acuerdo al tiempo viviendo con VIH.....	106
7.10.3. La Adherencia terapéutica asociada al lugar de procedencia.....	106
7.10.4. Adherencia terapéutica asociada con la preferencia sexual.....	107
7.10.5. Adherencia terapéutica asociada con el estado psicológico.....	108
7.10.6. Adherencia terapéutica y consumo de alcohol.....	110
7.10.7. Adherencia terapéutica y tipo de tratamiento antirretroviral.....	111
7.10.8. La Adherencia terapéutica asociada con el número de esquemas distintos de TAR que los pacientes han usado.....	111
7.10.9. La Adherencia terapéutica relacionada con el Número de tabletas de ARV/día.....	111
7.10.10. Adherencia Terapéutica e Interacciones Farmacológicas Potenciales.....	112
7.10.11. La Adherencia terapéutica y la polimedicación.....	113
7.10.12. Relación entre la Adherencia terapéutica y la automedicación.....	114
7.11. Factores asociados a la adherencia terapéutica.....	115
7.12. Carga Viral.....	117
7.13. Porcentaje de reducción de la Carga Viral.....	117
7.14. Fallo Viroológico (FV).....	118
7.15. Infecciones concomitantes.....	119
7.15.1. Infecciones de Transmisión Sexual.....	119
7.15.2. Co-infección con tuberculosis pulmonar.....	119
7.15.2.1 Asociación entre la Tuberculosis pulmonar activa y la Adherencia Terapéutica.....	120
7.15.3. Asociación entre adherencia terapéutica y la presencia de co-infecciones.....	121
7.16. Distribución de la mortalidad.....	121
7.17. Factores asociados a la mortalidad.....	122
7.18. Edad de supervivencia estimada de acuerdo a la Adherencia terapéutica.....	123
7.19. Costo promedio de la TAR.....	124
7.20. Razón Costo-Efectividad basada en la adherencia terapéutica.....	125
VIII. DISCUSIÓN.....	127

IX.	CONCLUSIONES.....	136
X.	REFERENCIAS.....	137
XI.	ANEXOS.....	149
11.1.	ANEXO 1. Instrumento para la recolección de datos.....	149
11.2.	ANEXO 2: Tabla de Operacionalización de Variables.....	151
11.3.	ANEXO 3. Precios de ARV's considerados para el análisis farmacoeconómico.....	154

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1.	Clasificación de la infección por VIH y criterios de SIDA.	25
Tabla 2.	Fármacos Antirretrovirales aprobados por la FDA.	27
Tabla 3.	Parámetros farmacocinéticos de Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (Análogos Nucleosídicos)	30
Tabla 4.	Reacciones adversas de Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (Análogos Nucleosídicos).	30
Tabla 5.	Parámetros farmacocinéticos de Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (No Nucleosídicos).	31
Tabla 6.	Características farmacocinéticas de los Inhibidores de la Proteasa.	33
Tabla 7.	Reacciones adversas ocasionadas por los Inhibidores de la Proteasa.	34
Tabla 8.	Descripción de los motivos para iniciar el TAR	39
Tabla 9.	Esquemas antirretrovirales para inicio de tratamiento de acuerdo a la disponibilidad de Antirretrovirales en México.	40
Tabla 10.	Test de Morisky-Green	57
Tabla 11.	Test de Batalla.	57
Tabla 12.	Test de Herrera Carranza.	58
Tabla 13.	Test SMAQ.	58
Tabla 14.	Variables incluidas en el Estudio.	71
Tabla 15.	Clasificación de las interacciones farmacológicas potenciales	75
Tabla 16.	Número de pacientes con hijos (con base al género).	82
Tabla 17.	Estado Migratorio (n=99).	84
Tabla 18.	Esquemas antirretrovirales de la muestra (n=99).	87
Tabla 19.	Polimedicación de acuerdo a los criterios evaluados.	90
Tabla 20.	Asociación entre el tipo de TAR y la presencia de IFP's (n=99)	93
Tabla 21.	Asociación entre la polimedicación y la presencia de IFP's (n=99).	94
Tabla 22.	Asociación entre el tipo de TAR y la presencia de IFP's que disminuyen la respuesta de ARV's (n=99).	95
Tabla 23.	Asociación entre el tipo de TAR y la presencia de IFP's que aumentan el riesgo de RAM (n=99).	95
Tabla 24.	Asociación entre la medicación con Inhibidores potentes del CYP3A4/5 y la presencia de IFP's (n=99).	97
Tabla 25.	Asociación entre la medicación con inhibidores potentes del CYP3A4/5 y la presencia de IFP's que aumentan el riesgo de RAM (n=99).	98
Tabla 26.	Asociación entre la medicación con Inductores del CYP3A4/5 y presencia de IFP's que aumentan el riesgo de RAM.	99
Tabla 27.	Asociación entre medicación con inhibidores metabólicos potentes del CYP3A4/5 y la presencia de Fallo Viroológico.	100
Tabla 28.	Asociación entre medicación con inhibidores potentes del CYP3A4/5 y la presencia de Fallo Viroológico.	101
Tabla 29.	Distribución de frecuencias de co-morbilidad no infecciosa (n=99). Comorbilidad (n/%)	104
Tabla 30.	Distribución porcentual del grado de adherencia de acuerdo al género.	105
Tabla 31.	La edad de los pacientes y su relación con la adherencia terapéutica.	105
Tabla 32.	Asociación entre los factores sociodemográficos y la adherencia al tratamiento antirretroviral.	116
Tabla 33.	Asociación entre la adherencia terapéutica y el Fallo Viroológico.	118
Tabla 34.	Asociación entre adherencia terapéutica y la presencia de co-infecciones.	121
Tabla 35.	Factores asociados a mortalidad (n=99).	123
Tabla 36.	Costo Promedio Mensual (CPM) de la terapia Antirretroviral en este estudio.	124

INDICE DE FIGURAS Y GRAFICAS.

Figura 1.	Estructura del VIH.	19
Figura 2.	Ciclo biológico del VIH.	21
Figura 3.	Historia natural de la infección por el VIH.	22
Figura 4.	Sitio de acción de los Antirretrovirales..	28
Figura 5.	Mecanismo de acción de ITRAN (ejemplo con AZT).	29
Figura 6.	Porcentaje de resistencia a los ARV's según la HIV DRUG RESISTENCE DATABASE.	47
Figura 7.	Esquema de los factores asociados a la adherencia terapéutica.	54
Figura 8.	Localización geográfica del sitio de reclutamiento de pacientes.	69
Figura 9.	Distribución porcentual del género en los pacientes incluidos(n=99).	80
Figura 10.	Distribución porcentual del último grado de escolaridad (n=99).	81
Figura 11.	Distribución porcentual del estado civil (n=99).	82
Figura 12.	Distribución porcentual por región de procedencia (n=99).	83
Figura 13.	Distribución de hábitos sexuales (n=99).	84
Figura 14.	Distribución porcentual del Consumo de Alcohol y fármacos de abuso (n=99).	85
Figura 15.	Distribución porcentual del estado psicológico de los pacientes (n=99).	86
Figura 16.	Tipo de Terapia antirretroviral (n=99).	86
Figura 17.	Número de tabletas de ARV tomadas por día.	88
Figura 18.	Distribución porcentual de pacientes que presentan terapia concomitante.	89
Figura 19.	Distribución del número de esquemas Antirretrovirales según Adherencia terapéutica.	89
Figura 20.	Distribución porcentual de IFP's (n=99).	91
Figura 21.	Distribución del tipo de IFP's (n=99)	92
Figura 22.	Distribución de Número de IFP's/ paciente según el tipo de TAR (n=99).	92
Figura 23.	Distribución de IFP's según el tipo de TAR (n=99).	93
Figura 24.	Distribución de IFP's según polimedicación (n=99).	94
Figura 25.	Distribución de pacientes medicados con Sustratos, Inhibidores potentes e Inductores del CYP3A4/5 (n=99).	96
Figura 26.	Distribución de IFP's de acuerdo a la presencia de Inhibidores del CYP3A4/5 (n=99).	97
Figura 27.	Distribución de IFP's que aumentan el riesgo de RAM, por la medicación con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (n=99).	98
Figura 28.	Distribución de IFP's asociadas a la medicación con Inductores del CYP3A4/5 (n=99).	99
Figura 29.	Distribución de Fallo Viroológico(FV) en pacientes medicados con Inductores metabólicos del CYP3A4/5 (n=99).	101
Figura 30.	Diagrama de dispersión que relaciona el número de IFP's/paciente con el Número total de fármacos administrados/paciente.	102
Figura 31.	Diagrama de dispersión del número de IFP's/paciente asociado con el tipo de fármacos.	103
Figura 32.	Correlación entre el Número de Fármacos y la presencia de IFP's de acuerdo a la polimedicación.	104
Figura 33.	Distribución de la adherencia terapéutica relacionada con el tiempo de estar viviendo con VIH (n=99).	106
Figura 34.	Distribución porcentual de adherencia al TAR según región de procedencia (n=99).	107
Figura 35.	Adherencia terapéutica de acuerdo a la preferencia sexual(n=99).	108
Figura 36.	La adherencia Terapéutica asociada con los trastornos psicológicos (n=99).	109
Figura 37.	La adherencia al TAR asociada con los trastornos psicológicos (n=99).	110
Figura 38.	Pacientes adherentes y no adherentes que consumen alcohol.	110
Figura 39.	Adherencia al TAR de acuerdo al número de tabletas de ARV/día	112

	(n=99).	
Figura 40.	Asociación de la Adherencia Terapéutica con las IFPs.	112
Figura 41.	Distribución de las IFP/paciente asociadas con la adherencia terapéutica (n=99).	113
Figura 42.	Relación entre la adherencia terapéutica a la TAR y la polimediación.	114
Figura 43.	La relación entre la Adherencia al TAR y la automedicación (n=99).	114
Figura 44.	Asociación de la CV inicial y final con la Adherencia al TAR (n=99).	117
Figura 45.	Distribución del Porcentaje de reducción de la carga viral (n=99).	118
Figura 46.	Distribución porcentual de infecciones concomitantes (n=99).	119
Figura 47.	Co-infección con tuberculosis (n=99).	120
Figura 48.	Prevalencia de Tuberculosis activa y la Adherencia Terapéutica(n=99).	120
Figura 49.	Mortalidad y adherencia terapéutica (n=99).	122
Figura 50.	Curva de supervivencia de tipo Kaplan-Meier utilizando como factor la Adherencia al TAR (n=99).	123
Figura 51.	Costos porcentuales de las TAR usadas en este estudio(n=99).	124
Figura 52.	La Razón Costo-efectividad con base a la adherencia terapéutica.	125

AGRADECIMIENTOS

El poder realizar una tesis de nivel posgrado se convierte en un desafío para cualquier profesionalista; pero a su vez la realización de este tipo de trabajo se vuelve en un nicho de acercamiento a la responsabilidad social debido a que es la manera desinteresada a través de la cual uno pueda evaluar, evidenciar y/o resolver problemas que prevalecen en la sociedad. Este trabajo es fruto del esfuerzo, responsabilidad y generosidad de muchas personas por lo cual quisiera expresar mi agradecimiento empezando por todos y cada uno de mis maestros que fueron parte de mi formación profesional que más allá de formación académica también contribuyeron a la formación de mi persona ejemplificando con distintos valores en el día a día.

En primer lugar quiero agradecer al Dr. José Luis Sánchez Palacio, director de esta tesis, al cual quiero expresar mi agradecimiento debido a la confianza depositada en mí para tomarme como alumno para ingresar al programa de maestría en ciencias de la salud; además también me gustaría agradecer el apoyo constante, al diseño del proyecto, así como el conocimiento transmitido en tópicos fundamentales dentro de la formación farmacéutica.

Al Dr. Horacio E. Almanza Reyes, codirector de este trabajo y el cual me ha impulsado al área de la investigación, también quisiera agradecer sus conocimientos depositados en el área de las ciencias moleculares, su claridad de ideas, su apoyo en cuestiones metodológicas de este trabajo, su accesibilidad y facilidad para poner a la disposición su laboratorio para el desarrollo de proyectos.

A mi amigo el MSP. José Román Chávez Méndez el cual fue impulsor para mi desarrollo profesional en el ámbito epidemiológico, al que también le agradezco de la misma manera el introducirme dentro del área del VIH/SIDA al invitarme a sumarme dentro del proyecto de epidemiología molecular de VIH.

También quisiera agradecer a cada uno de los integrantes de mi comité de tesis: el Dr. José Manuel Cornejo Bravo, Dr. Samuel Meléndez López y la Dra. Ma. Evangelina Herrán Paz; por sus críticas constructivas y comentarios en relación al desarrollo del proyecto las cuales se convirtieron en aportaciones importantes para este trabajo y mi formación profesional.

Quisiera agradecer A las autoridades del Centro Ambulatorio de Prevención y Atención en sida e ITS y del Albergue las Memorias, A.C. por facilitar el desarrollo de este proyecto, de la misma manera quisiera agradecer a los pacientes que hicieron posible la elaboración de esta tesis siendo ellos los protagonistas de la misma.

De la misma manera quiero agradecer a los alumnos del programa de químico farmacobiologo que de manera desinteresada se sumaron al proyecto con el único objetivo de adquirir nuevos conocimientos.

También quisiera agradecer de manera muy especial a mis padres Enrique y Maria por todo su apoyo durante mi formación profesional, por estar en los momentos importantes de mi vida, por enseñarme el valor del trabajo , el estudio, y demostrarme de mil maneras su amor y apoyo.

A mi hijo Ángel Iván por el tiempo tomado para dedicarme al proyecto, a mi hermano Oscar por su apoyo durante el curso del posgrado y por supuesto por los comentarios en relación al desarrollo del proyecto.

Por ultimo quiero agradecer a Angelica mi compañera por su amor, comprensión, constante apoyo, por su confianza, por sus consejos y por formar parte de una y mil maneras de este proyecto de vida.

ABREVIATURAS

µl	Microlitro
3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN m	Ácido Ribonucleico mensajero
ARN	Ácido Ribonucleico
ARV	Anti Retro Viral
ATV	Atazanavir
ATV/r	Atazanavir/Ritonavir
AZT	Zidovudina
CAPASITS	Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
CENSIDA	Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA
CD4+	Linfocitos CD4+
CV	Carga viral
d4T	Estavudina
ddC	Zalcitabina
ddl	Didanosina
DLV	Delavirdina
EDTA	Ácido etilendiamino tetraacético
EFV	Efavirenz
ENF	Enfuvirtida
ERT	Etravirina
ETC	Emtricitabina
FDA	Food and Drug Administration
FPV	Fosamprenavir
FPV/r	Fosamprenavir/Ritonavir
GPC	Guías de Práctica Clínica
IP	Inhibidores de la Proteasa
LogCV	Logaritmo base 10 de la CV
LMV	Lamivudina
LMV/r	Lamivudina potenciado con Ritonavir
mL	Mililitro
mM	Milimolar
NNRTI	Inhibidores No Nucleósidos de la Retro Transcriptasa
NRTI	Inhibidores Nucleósidos de la Retro Transcriptasa
NVP	Neviparina
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
RPV	Rilpivirina
PR	Proteasa
RPV	Rilpivirina
RT	Retro-transcriptasa
SALVAR	Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de ARV
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TARGA	Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad
TAR	Tratamiento Antirretroviral
TDF	Tenofovir
TR	Transcriptasa reversa
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.

El tratamiento de las infecciones por el VIH/SIDA se ha convertido un compromiso prioritario por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo importante la colaboración multisectorial para poder cumplir con los compromisos previstos. En el año 2014 ONUSIDA publicó el documento “90-90-90 *Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de SIDA*” que describe tres metas que podrían lograr la erradicación de la epidemia del SIDA para el año 2030; estas metas consisten en tres objetivos primordiales: 1) Lograr para el año 2020 que el 90% de las personas infectadas conozcan su estado serológico en relación al VIH, 2) Que para el 2020 el 90% de las personas diagnosticadas con el VIH reciban TAR de manera continua, 3) Conseguir para el 2020 que el 90% de las personas que reciben terapia antirretroviral se encuentren en estado de supresión viral. De acuerdo a la estimaciones para este proceso epidemiológico, los expertos consideran la posibilidad de controlar la epidemia de SIDA, si se cumplen con los tres objetivos, esto debido a que al menos el 73% de las personas que viven con VIH podrán lograr estar en supresión viral. En México, de acuerdo a datos del Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el SIDA (CENSIDA) para diciembre del 2016 alrededor de 220,000 personas vivían con VIH y 141, 000 personas conocen su estado serológico, sin embargo solo 140 976 personas se encontraban en TAR al 30 de junio 2017, en nuestro país se observó una supresión viral del 50% en las personas con VIH (con respecto a los 220 mil PVV, de tal manera que proveer los medicamentos adecuados a la población infectada no necesariamente podría mejorar el estado virológico de los pacientes con VIH (CENSIDA, 2017). En la infección por VIH se conoce que la adherencia terapéutica juega un papel importante en el curso clínico de la enfermedad y de acuerdo a datos de la OMS se estima que en los países desarrollados, la proporción de adherencia terapéutica en personas que presentan enfermedades crónicas es del 50%, en los países en vías de desarrollo se estima que la proporción de adherencia terapéutica sea aún menor debido a factores como la escasez de recursos destinados a la salud y la falta de acceso a servicios sanitarios. (Haynes RB *et al.*, 2002)(Sackett D *et al.*, 1978) (WHO, 2004). En un metanálisis realizado por Olalekan y colaboradores, se determinó que en los países de ingresos bajos la proporción de adherentes al TAR fue de 0.52, en países de ingresos medios la proporción fue de 0.58 y en países de ingresos altos de 0.59 (Uthman *et al.*, 2014).

Las personas que viven con VIH/SIDA y que están en tratamiento antirretroviral presentan una distribución de adherencia terapéutica que fluctúa entre 37% al 83% de acuerdo al tipo de esquema antirretroviral (ARV) al que se encuentre sometido o sus características sociodemográficas (Markowitz AJ, 1999) (Stein MD, 2000) (Laine C *et al.*, 2000) (WHO, 2004); de tal manera que la adherencia terapéutica se puede ver modificada por múltiples factores sociodemográficos, económicos, culturales, patológicos, relacionados con el tratamiento y con el equipo asistencial (Mehta S, 1997)(Torres, 2011). En numerosos estudios ha sido evaluada la adherencia al tratamiento antirretroviral de pacientes con VIH a nivel mundial, en estos estudios se ha descrito la distribución, el impacto clínico y los factores modificantes (tales como edad, género, consumo de alcohol, número de tabletas consumidas por día, etc.), sin embargo en México son pocos los estudios que se han realizado donde se analiza la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes de la frontera noroeste del país.

En este estudio se evaluaron cuales son los impactos clínico y económico de la adherencia al tratamiento antirretroviral en migrantes de la frontera TIJUANA (MEX)-SAN DIEGO (EE. UU). Es de gran importancia evaluar a este estrato poblacional ya que la migración se ha convertido en un factor poco favorable para el curso de la infección por VIH/SIDA debido a que desde el inicio de la epidemia se ha observado que los movimientos poblacionales juegan un papel determinante en la diseminación de la enfermedad, pudiendo afectar de manera negativa los esfuerzos de las instituciones sanitarias para lograr el control de la infección por el VIH/SIDA, debido a que los migrantes se caracterizan por no tener acceso a servicios de salud y protección social, sumándose a esto características como la falta de educación sanitaria relacionada al VIH y el acceso al tratamiento antirretroviral (ONUSIDA,2007).

ANTECEDENTES

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES.

2.1. Características generales del Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) pertenece a la familia de los retrovirus y, dentro de éstos, a la familia *Retroviridae* a la cual pertenecen distintas especies virales que infectan a vertebrados. Esta familia, a su vez, se ha subdividido en tres géneros: *Oncovirinae*, *Lentivirinae* y *Spumavirinae*. En el caso de VIH pertenece al género *Lentivirinae* el cual se caracteriza por producir infecciones de evolución lenta. Dentro de las principales características distintivas de los retrovirus se encuentran el poseer ácido ribonucleico (ARN) de cadena sencilla y positiva como material genético, otra característica distintiva es que codifican una transcriptasa reversa (TR), una enzima que sintetiza ácido desoxirribonucleico (ADN) utilizando como molde el ARN genómico del virus. Otra característica de este género lentivirus es que han desarrollado una estrategia que les permite transportar su genoma en forma de ADN a través de la membrana nuclear de la célula huésped. Esta característica es responsable de su capacidad única para replicarse eficazmente en células que no se están dividiendo (Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

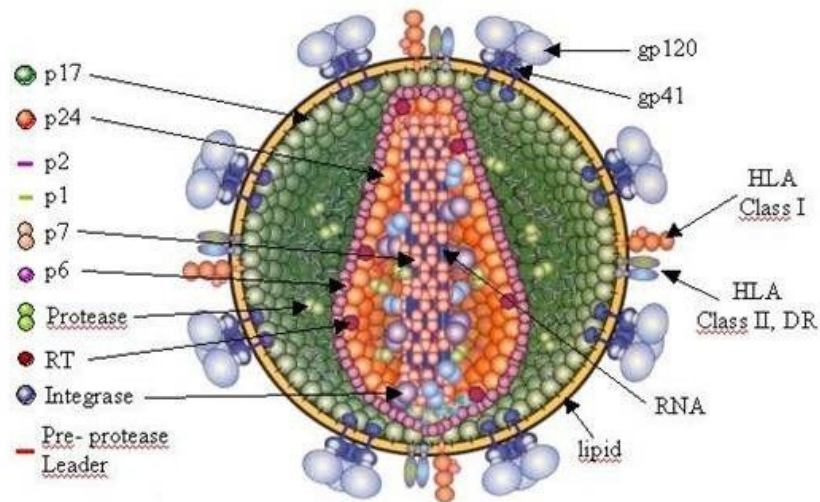
2.2. Estructura del Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

La estructura de este virus consiste en una partícula esférica, de aproximadamente 100 nm de diámetro, constituida por tres capas concéntricas. La capa interna (nucleoide o core), se encuentra constituida por la proteína de la cápside (p24), la cual se caracteriza por presentar forma de cono truncado, además, en esta capa se almacenan dos copias del ARN genómico formando un complejo ribonucleoproteico con las enzimas y las proteínas de la nucleocápside. El VIH también posee en la capa interna dos copias del genoma viral que a su vez, se encuentran recubiertas por la proteína p9, una molécula de ARN de transferencia (que actúa como oligonucleotido en la retrotranscripción para síntesis del ADN viral), la retrotranscriptasa, la proteasa y la proteína p6 (Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

La capa intermedia se encuentra constituida por una proteína de matriz denominada p17. Por otro lado la capa exterior está constituida por una membrana lipídica la cual se forma a partir de la célula infectada. En esta capa también se insertan las glicoproteínas de la envoltura (cubierta), gp120 y gp 41. En la envoltura del VIH se encuentra un alto contenido de proteínas celulares, tales como la β -2-microglobulina y las cadenas α y β de los antígenos HLA DR, en una concentración mayor que la de gp120. Esta riqueza de proteínas celulares

en la envoltura viral condiciona diversos aspectos de la patogenia(Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

Figura 1. Estructura del VIH.



Tomada de página WEB de Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas (EMEI) disponible en: <http://epidemiologiamolecular.com/wp-content/uploads/2009/02/clip-image0022.jpg>.

2.3. Ciclo biológico del VIH.

El ciclo de replicación de los lentivirus se caracteriza por presentar dos fases, denominadas fase temprana y fase tardía. La fase temprana inicia con la unión del virus a la célula y continúa con la retrotranscripción del genoma viral y formación del pro-virus integrado en el genoma celular. La fase tardía comienza después del periodo de latencia con la transcripción del ARN viral a partir del ADN pro-viral y finaliza con la liberación de los viriones de la célula (Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

2.3.1. Fusión y entrada.

El VIH se caracteriza por infectar a células que expresan receptores CD4 en su superficie, de tal forma que utiliza a estos mismos para ingresar a la célula para continuar con su ciclo biológico. Dentro de las características generales el receptor CD4 (rCD4), tenemos que es una glicoproteína monomérica, presente en más del 50% de los linfocitos T y sus precursores así como también en células de la estirpe monocito-macrófago. La fusión y entrada del VIH se lleva a cabo a través de una interacción de gp120 (del VIH) con el rCD4 y algún co-receptor tales como algún receptor de las quimiocinas ya sea CXCR4 (receptor de

la quimiocina SDF-1) o el CCR5 (que es el receptor de las quimiocinas RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β). La interacción que se lleva a cabo entre los co-receptores de la célula hospedera y la glicoproteína del VIH provoca cambios estructurales que dan lugar a la fusión de membranas a través de gp41 e internalización de la nucleocápside viral (Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

2.3.2. Integración.

El ADN viral es transportado de manera activa al interior del núcleo de la célula hospedera. El proceso activo que depende de la presencia de señales de localización celular en algunas proteínas virales que forman parte del complejo de pre-integración. El paso siguiente de la integración del ADN viral consiste en la inclusión del mismo en el genoma de la célula hospedera, para poder realizar este proceso se utiliza la integrasa viral, la cual permite la formación del pro-virus. El pro-virus integrado en el genoma de la célula diana puede permanecer latente durante largos periodos de tiempo, de tal forma que también se puede replicar de forma controlada (Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

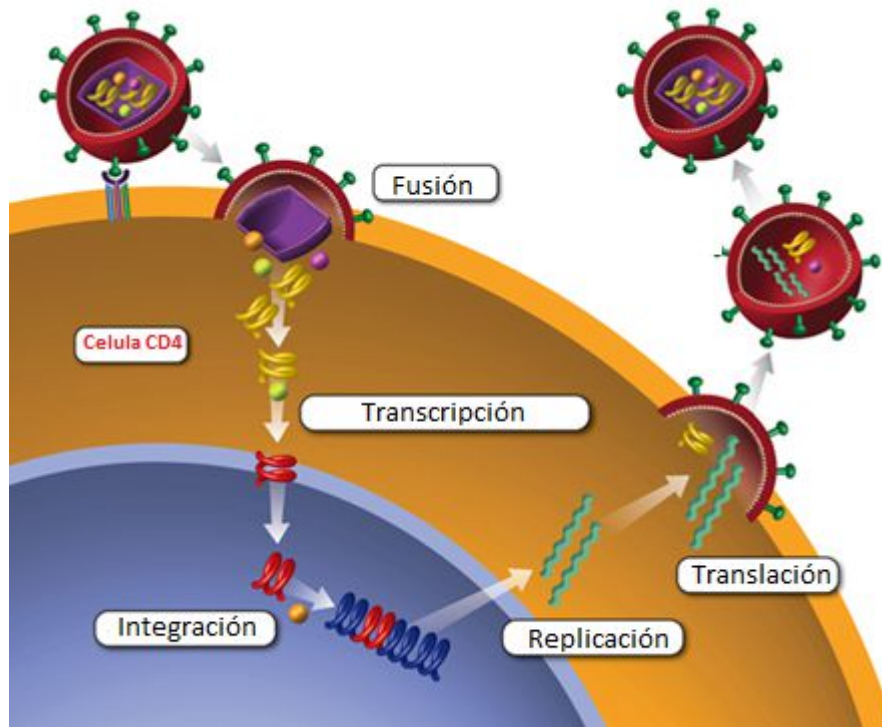
2.3.3. Transcripción.

La replicación del VIH se inicia con la síntesis del ARN mensajero a partir del ADN pro-viral integrado, y puede ser estimulado también por factores celulares como las citocinas exógenas; las cuales estimulan la formación y activación del complejo transcripcional primario con la ARN polimerasa II celular. El ARN se transcribe en un transcrito único dentro del núcleo, y este ARN es transportado al citoplasma y procesado en transcritos de distintos tamaños, que utilizando la maquinaria celular dan lugar a la formación de las proteínas virales en un proceso en el que es necesaria la acción de la proteína viral Rev una proteína reguladora del transporte y expresión del ARNm (Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

2.3.4. Traducción.

Una vez expresada las proteínas virales se produce la maduración del virión con ayuda de la proteasa viral. Esas partículas ya maduras adquieren la capacidad de infectar células, entre ellas principalmente los linfocitos T-CD4⁺ (Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

Figura 2. Ciclo biológico del VIH.



Adaptada de: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/3320/fusion>

2.4. Historia natural de la infección por el VIH.

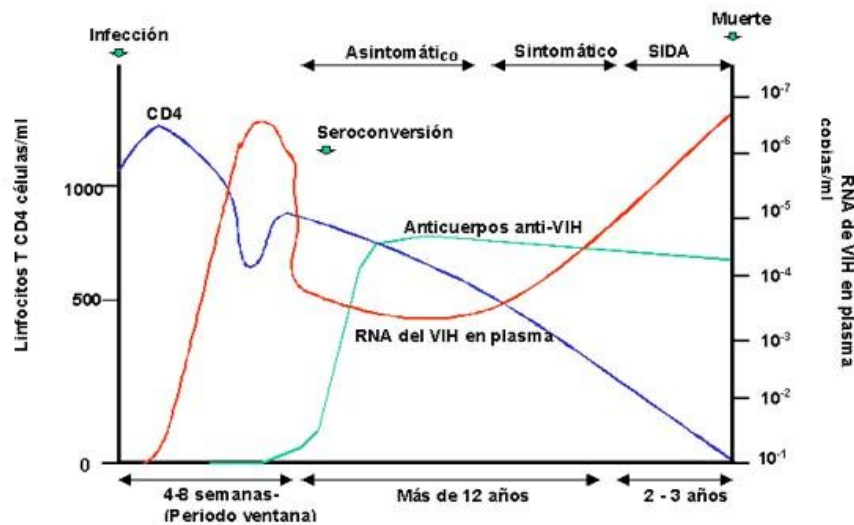
La historia natural de la infección por el VIH está conformada por tres fases:

- a) Infección primaria o aguda: esta fase de la infección por el VIH-1 se caracteriza por presentar dos características principales. La primera característica, es la disminución de los niveles de linfocitos T-CD4⁺ lo cual permite el desarrollo de infecciones oportunistas (Fanales-Belasio *et al.*, 2010), (GESIDA, 2012) (Volberding P. and Deeks S, 2013).
- b) La segunda característica es la replicación excesiva del VIH que provoca una rápida diseminación del virus a los órganos linfoides y otros tejidos del paciente infectado lo cual precede a la aparición de anticuerpos específicos haciendo posible su detección en sangre a las 2 o 3 semanas post-infección (Fanales-Belasio *et al.*, 2010), (GESIDA, 2012).
- c) Fase asintomática: esta fase se caracteriza por ser una fase clínicamente asintomática, cuya duración es variable. Otra característica de esta fase es la replicación continua del

virus, no obstante, la respuesta inmune contra el virus mantiene las cargas virales estables, sin embargo, paulatinamente se establece una tendencia que lleva a la reducción lenta del número de células T-CD4⁺ (Volberding P. and Deeks S, 2013).

- d) La enfermedad del SIDA propiamente dicha. En esta etapa se eleva la replicación del VIH-1, lo cual antecede a una marcada disminución del número de células T-CD4⁺ permitiendo la aparición de infecciones oportunistas, neoplásicas como el sarcoma de Kaposi y enfermedades neurológicas. (Volberding P. y Deeks S, 2013).

Figura 2. Historia natural de la infección por el VIH.



Tomada de: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/sida-vih.html>

2.5. Clasificación de las infecciones por VIH.

A partir del año de 1993 el CDC (Siglas en inglés de Centers for Disease Control) instrumentó un sistema de clasificación para la infección por VIH/SIDA en el cual se incluyen a pacientes con edad igual o mayor a 13 años, este sistema de clasificación se caracteriza por basarse en tres categorías clínicas y a su vez éste se encuentra subdividido en tres categorías según el recuento de linfocitos T-CD4⁺ (Díaz Torres, M. H y Lubián Caballero A. L., 1998).

2.5.1. Categoría clínica A.

En esta categoría se incluye a todo paciente que presenta una o más condiciones de infección por VIH, pero excluyendo las condiciones de las categorías B y C de esta

clasificación. Dentro de las condiciones clínicas de esta categoría se encuentran (Díaz Torres, M. H y Lubián Caballero A.L, 1998):

1. Infección asintomática.
2. Linfadenopatía generalizada persistente.
3. Infección Aguda (primaria).

2.5.2. Categoría clínica B.

En esta categoría se incluyen pacientes sintomáticos que presentan las siguientes condiciones (sin haberse presentado en la categoría C) (Díaz Torres, M. H y Lubián Caballero A.L, 1998):

- Angiomatosis bacilar ó Candidiasis orofaríngea.
- Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde pobremente a la terapia.
- Displasia cervical (moderada o severa)/carcinoma cervical *in situ*.
- Síntomas constitucionales, como fiebre ($>38,5^{\circ}\text{C}$) o diarrea de >1 mes de duración.
- Leucoplasia vellosa oral Herpes zoster, que se haya presentado al menos en 2 ocasiones o con compromiso de >1 dermatoma.
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Listeriosis.
- Enfermedad pélvica inflamatoria, particularmente si se complica con absceso tubo-ovárico
- Neuropatía periférica o diarrea con duración mayor de 1 mes.

Además es necesario que se cumplan con al menos uno de los siguientes criterios:

- El primer criterio consiste en que las condiciones antes mencionadas para esta categoría sean atribuibles a la infección por VIH o indiquen que se presentan debido a un defecto en la inmunidad mediada por células (Díaz Torres, M. H y Lubián Caballero A.L, 1998).

- La segunda condición a cumplir es que las condiciones clínicas de esta categoría sean consideradas por los médicos como una complicación de la infección por VIH en cuanto a su curso clínico o su necesidad de tratamiento (Díaz Torres, M. H y Lubián Caballero A.L, 1998).

2.5.3. Categoría clínica C.

En esta categoría se incluyen todas las características clínicas que son definitorias de SIDA entre las cuales tenemos (Díaz Torres, M. H y Lubián Caballero A.L, 1998):

- Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones
- Candidiasis esofágica
- Cáncer cervical invasivo
- Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiosis crónica intestinal (>1 mes de duración)
- Enfermedad por Citomegalovirus (diferente de la de hígado, bazo o ganglios linfáticos)
- Retinitis por Citomegalovirus (con pérdida de la visión)
- Encefalopatía asociada a VIH
- Herpes simple: úlcera(s) crónica (>1 mes de duración), bronquitis, neumonía o esofagitis
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, Isosporiasis crónica intestinal (>1 mes de duración)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma primario cerebral
- Infección por el complejo *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium kansasii* diseminada o extrapulmonar. Infección por *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar o extrapulmonar

- Infección por otras especies de *Mycobacterium* diseminada o extrapulmonar
Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes, *carinii*)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Septicemia recurrente por *Salmonella*
- Toxoplasmosis cerebral
- Síndrome de desgaste asociado al VIH (pérdida de peso involuntaria >10% asociada con diarrea crónica o con debilidad crónica y fiebre documentada >1 mes de duración)

Tabla 1. Clasificación de la infección por VIH y criterios de SIDA.

Categoría según Niveles De Linfocitos T-CD4⁺	Categoría clínica		
	A	B	C (SIDA)
Categoría 1: $\geq 500/\mu\text{l}$ ($\geq 29\%$)	A1	B1	C1
Categoría 2: $200-499/\mu\text{l}$ (14-28%)	A2	B2	C2
Categoría 3: $<199/\mu\text{l}$ ($<14\%$) (SIDA)	A3	B3	C3

Adaptada de: Díaz Torres, M. H., & Ana Luisa Lubián Caballero. (1998). Definición De Caso y Clasificación De La Infección Por VIH y SIDA. Rev Cubana Med, 37(3), 157–65. Descargado de <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v37n3/med05398.pdf>

La categoría clínica A se aplica a la infección primaria y a pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatías generalizadas persistentes (LGP). La categoría B se aplica a pacientes que presentan síntomas de enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por VIH. La categoría C incluye pacientes que presenten las patologías incluidas en las enfermedades diagnósticas de SIDA. Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de SIDA. La supervivencia de estos pacientes no supera el 15-30% a los 3 años.

2.6. Transmisión del VIH.

La trasmisión del VIH se da por contacto físico entre individuos sanos con diversos líquidos corporales tales como: la sangre, semen, secreciones vaginales y/o leche materna; sin embargo el contacto cotidiano entre personas como besos, abrazos o apretones de mano no representa un riesgo de infección (OMS, 2016).

2.7. Factores de riesgo para la infección por VIH/SIDA.

A la fecha se conoce que factores sociales y culturales, así como también los hábitos de las personas están relacionados con el aumento de riesgo de contraer la infección por VIH/SIDA dentro de los principales factores de riesgo tenemos (OMS,2016):

- Practicar coito vaginal o anal sin utilizar métodos de barrera (condón).
- Ser portador de infecciones de transmisión sexual tales como sífilis, herpes, clamidiasis, gonorrea o vaginosis bacteriana.
- Ser usuario de drogas inyectables con hábitos de compartir soluciones de drogas, jeringas o agujas previamente utilizadas.
- Recibir inyecciones, transfusiones sanguíneas o trasplantes de tejido sin garantías de seguridad biológica.
- Recibir procedimientos médicos invasivos que consistan como cortes o perforación con instrumental no sometido a esterilización.
- Ser proveedor de salud que se pinche de manera accidental con agujas infectada o que se lesione con material punzocortante previamente en contacto con pacientes infectados.

2.8. Diagnóstico de la infección por VIH.

Hoy en día existen una gran variedad de análisis de laboratorio que sirven tanto para el tamizaje, así como para la confirmación de la infección por VIH. En el caso de las técnicas inmunológicas tenemos las pruebas diagnósticas rápidas o las inmuno enzimáticas, las cuales se centran en la identificación de anticuerpos producidos por el sistema inmunitario en contra del VIH y no en la detección directa del VIH de tal manera que el principio de las técnicas es la detección de anticuerpos contra el VIH1/2(Ac-AntiVIH1/2) y/o el antígeno p24 del virus. En general una persona es capaz de producir Ac-anti VIH1/2 a los 28 días, sin embargo la variación inter-individual puede predisponer a la no detección de los anticuerpos, volviendo inefectivas en la fase temprana a las pruebas inmunológicas; lo cual hace necesario realizar la confirmación del diagnóstico (Por ELISA o Western Blot). En pacientes

con diagnóstico positivo para la infección por el VIH se aconseja repetir las pruebas previo al inicio del tratamiento con el objetivo de descartar posibles errores (Branson, B.M *et al.*, 2014).

2.9. Fármacos Antirretrovirales.

Hasta el día de hoy no se ha logrado establecer una terapia dirigida a pacientes infectados con VIH que sea curativa sin embargo en la actualidad existen alrededor de 25 fármacos aprobados por la FDA (Food and Drugs Administration). La **Tabla 2** muestra el orden cronológico de aprobación de los ARV (De Clercq, E., 2010).

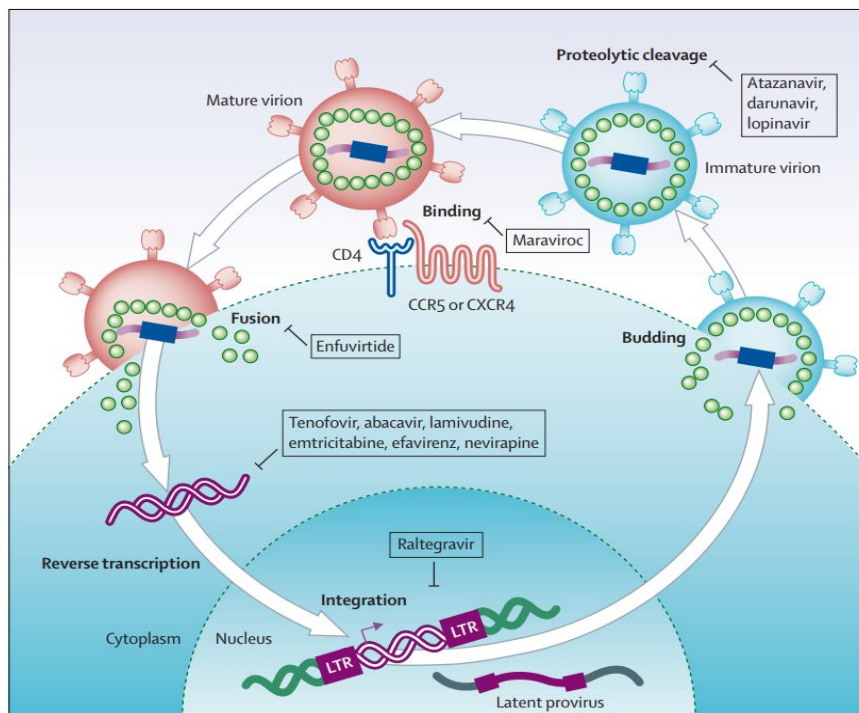
Tabla 2. Fármacos Antirretrovirales aprobados por la FDA.

1980-1984	1981 Primer reporte de SIDA en Estados Unidos				
1985-1989	1987 Zidovudina (ITRAN)				
1990-1994	1991 Didanosina (ITRAN)	1992 Zalcitabina (ITRAN)		1994 Estavudina (ITRAN)	
1995-1999	1995 Lamivudina (ITRAN) Saquinavir (IP)	1996 Indinavir (ITRAN) Nevirapina (ITRNN) Ritonavir (IP)	1997 Delavirdine (ITRNN) Nelvinavir (IP)	1998 Abacavir (ITRAN) Efavirenz (ITRNN)	1999 Amprenavir (IP)
2000-2004	2001 Tenofovir (ITRAN)		2003 Atazanavir (IP) Emtricitabina (ITRAN) Enfurvitide (IF) Fosamprenavir (IP)		
2005-2009	2005 Tipranavir (IP)	2006 Darunavir (IP)	2007 Maaraviroc(IE) Raltegravir(INSTI)		2008 Etravirine (ITRNN)
2010-2014	2011 Rilpivirine (ITRNN)	2013 Dolutegravir (INSTI)		2014 Cobisistat (PFck) Elvitegravir(INSTI)	
2015-2016	Formulaciones con dosis Variables.				

Los ARV tienen como objetivo actuar sobre las diferentes etapas de la replicación del VIH; estos fármacos están dirigidos a cinco de los principales pasos: acoplamiento, fusión,

transcripción reversa (o inversa), integración y maduración mediada por la proteasa. El objetivo principal es mantener la supresión viral. De tal manera que en la actualidad los fármacos antirretrovirales se clasifican en: a) Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (Análogos Nucleosídicos); b) Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (No Nucleosídicos); c) Inhibidores de la proteasa; d) Inhibidores de la integrasa, e) Inhibidores de la fusión. La figura 4, muestra los diferentes sitios de acción de los antirretrovirales dentro del ciclo biológico del VIH.

Figura 3. Sitio de acción de los Antirretrovirales.



Volberding, P. A., & Deeks, S. G. (2010). Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *The Lancet*, 376(9734), 49–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60676-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60676-9).

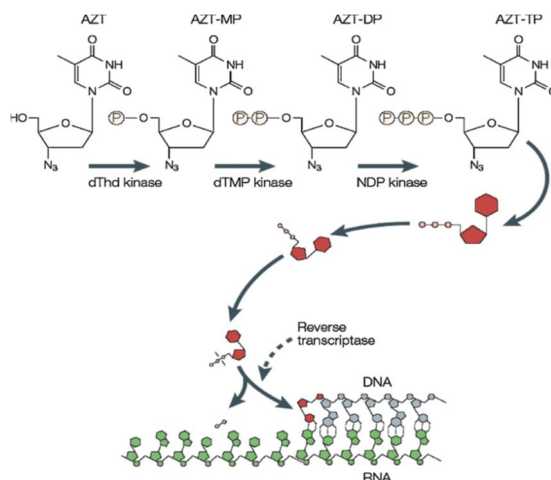
2.9.1. Inhibidores de la Transcriptasa reversa.

a) Inhibidores de la transcriptasa reversa (análogos nucleosídicos).

Los ITRAN, se caracterizan por presentar una estructura química similar a los 2'-Desoxirribonucleótidos naturales, de ahí su nombre. Los ITRAN se caracterizan por competir con las bases purínicas (adenosina, guanosina, inosina), como también pirimidínicas (citosina y timidina), sin embargo requieren de una fosforilación previa para poder inhibir a la

enzima diana. Dentro de los ITRAN aprobados por la FDA: tenemos a la Zidovudina (1987), Didanosina (1991), Zalcitabina (1992), Estavudina (1994), Lamivudina (1995), Abacavir (1998), Tenofovir(2001) y Emtricitbina (2003). El mecanismo de acción consiste en alterar la función de la enzima transcriptasa reversa del VIH evitando la formación de moléculas de ADN pro-viral y su futura inserción en el material genético de la célula huésped (De Clercq, E. 2010) (Warnke, D. *et al.*, 2007).

Figura 4. Mecanismo de acción de ITRAN (ejemplo con AZT).



La biodisponibilidad oral de los ITRAN varía entre un 25% a 93% encontrándose que el Tenofovir presenta la mayor biodisponibilidad y la Didanosina presenta la menor biodisponibilidad de todos los ITRAN. Una de las características de este grupo de ARV's es que los alimentos no afectan de manera significativa su absorción, sin embargo en el caso de la Didanosina, que debe tomarse con el estómago vacío para lograr niveles óptimos de absorción del fármaco. La mayoría de los ITRAN se eliminan por vía renal, de tal manera que en pacientes con problemas de función renal (Insuficiencia renal) requieren ajustes de dosis (De Clercq, E. 2010) (Warnke, D. *et al.*, 2007).

En el caso del Abacavir se ha observado que la depuración de creatinina no es factor a considerar, por lo que independientemente de la condición renal la dosis recomendada será la misma para todos los pacientes. El tiempo de vida media en suero para los ITRAN es relativamente corto, sin embargo la relevancia en términos de efectividad radica en el tiempo de residencia intracelular, siendo este un mejor indicador de efectividad y por ende el determinante de la dosis (**Tabla 3**) (De Clercq, E. 2010) (Warnke, D. *et al.*, 2007).

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (Análogos Nucleosídicos)¹.

Farmaco antirretroviral	Distribución (Vd)	Unión a proteínas	Metabolismo	Efecto de la comida	Tiempo de vida media (hrs)
Abacavir	0.86 L/kg	50%	Hepático vía la alcohol deshidrogenasa y la glucuronil transferasa	No significativo	1.5
Didanosina	1.08 L/kg	<5%	Desconocido hasta el momento	Tomar con el estómago vacío	1.5
Emtricitabine	Desconocido hasta el momento	<4%	Limitado a oxidación y conjugación	No significativo	10
Lamivudina	1.3 L/kg	<36%	Sólo 5.6% se transforma en el metabolito Trans-sulfóxido	No significativo	5.0-7.0
Stavudina	0.5 L/kg	No significativo	Forforilación intracelular para formar el metabolito activo	No significativo	1.0-1.6
Tenofovir	1.2-1.3 L/Kg	7%	Hidrólisis intracelular	No significativo	17.0
Zidovudina	1.6 L/Kg	25%-38%	Glucuronidación hepática	No significativo	1.0

Adaptada de: Warnke, D., Barreto, J., & Temesgen, Z. (2007). Therapeutic review: Antiretroviral drugs. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47(12), 1570–1579. <https://doi.org/10.1177/0091270007308034>

¹ Se ha reportado Acidosis láctica y la hepatomegalia severa con esteatosis. Vd: Volumen de distribución; hrs: Horas.

Las reacciones adversas de los ITRAN se presentan a través de la toxicidad mitocondrial; entre las afecciones mas características tenemos como ejemplo: la Acidosis láctica, la pancreatitis, la neuropatía periférica, la esteatosis hepática, la lipoatrofia (**Tabla 4**) (De Clercq, E., 2010) (Warnke, D. *et al.*, 2007).

Tabla 4. Reacciones adversas de Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (Análogos Nucleosídicos).

Farmaco antirretroviral	Reacción adversa ¹
Abacavir²	Diarrea, anorexia, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, fatiga y reacción de hipersensibilidad ² .
Didanosina	Erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos, astenia, dolor de cabeza, fiebre, pancreatitis y neuropatía periférica
Emtricitabine	Hiperpigmentación de la piel, erupción cutánea, diarrea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza
Lamivudina	Disminución del apetito, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, fatiga y pancreatitis en niños.
Stavudina	Erupción cutánea, diarrea, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, lipoatrofia, neuropatía periférica, hiperlipidemia y debilidad muscular.
Tenofovir	Diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, osteopenia y problemas renales
Zidovudina	Dolor de cabeza, náuseas, anorexia, vómitos, anemia, leucopenia, miopatía, lipoatrofia e hiperlipidemia

Adaptada de: Warnke, D., Barreto, J., & Temesgen, Z. (2007). Therapeutic review: Antiretroviral drugs. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47(12), 1570–1579. <https://doi.org/10.1177/0091270007308034>

¹ Se ha observado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales que se han presentado en pacientes que se encuentran en tratamiento con ITRAN, todo esto inducido por daño mitocondrial.

² Las Reacciones de hipersensibilidad se han observado en aproximadamente 5% de los pacientes que recibieron Abacavir. El Abacavir debe suspenderse tan pronto como se presente la reacción adversa y no debe reiniciarse debido a la posible presencia de hipotensión grave que podría ser fatal.

b) Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (No Nucleosídicos).

Los ITRNN a diferencia de los ITRAN no requieren de la fosforilación para poder continuar con su acción farmacológica, en este caso los ITRNN realizan su acción uniéndose directamente a una zona cercana al sitio catalítico de la retro transcriptasa de tal manera que modifica la conformación estructural del sitio de unión al sustrato inhibiendo la actividad de la enzima. Dentro de los ITRNN aprobados por la FDA: Nevirapina (1996) Delavirdina aprobada en (1997), Efavirenz (1998), Etravirina (2008) y Rilpivirina (2011) (De Clercq, E. 2010) (Warnke, D. *et al.*, 2007). Los ITRNN presentan una considerable variabilidad interindividual en sus propiedades farmacocinéticas. Todos los ITRNN que se utilizan en la actualidad se metabolizan por el citocromo P450 y estas pueden generar efectos de inducción e inhibición sobre isoenzimas específicas (CYP3A4, CYP2C9). Lo que puede llevar al desarrollo de interacciones farmacológicas potenciales entre los ARV y los fármacos co-medicados (**Tabla 5**) (De Clercq, E. 2010) (Warnke, D. *et al.*, 2007).

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos de Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (No Nucleosídicos).

Fármaco antirretroviral	F oral	Unión a proteínas	Metabolismo ²	Eliminación	Tiempo de vida media (hrs)
Delavirdina	85%	98 -99%	Hepático vía la alcohol deshidrogenasa y la glucuronil transferasa	51% renal, como metabolitos. <5% como fármaco inalterado, 44% en heces	5.8
Efavirenz	No conocida hasta el momento	>99%	CYPs: CYP2B6 (primario), CYP3A4 y CYP2A6 Inductor/Inhibidor de CYP3A4 (más un inductor que un inhibidor) . Metabolizado también por CYP2C9 e inhibidor de CYP2C19; Inductor de CYP2B6	14- 34% vía renal, como metabolitos; Fecal 16% a 61%	40.0 -55.0
Nevirapina	>90%	50 - 60%	Sustrato CYP450, inductor de CYP3A4 y CYP2B6; 80% se excreta en la orina (metabolitos glucuronidados, <5% sin cambios) y el 10% es excretado en las heces.	90% vía renal, como metabolitos; <5% como fármaco inalterado Fecal 10%	25-30

Adaptada de: Warnke, D., Barreto, J., & Temesgen, Z. (2007). Therapeutic review: Antiretroviral drugs. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47(12), 1570–1579. <https://doi.org/10.1177/0091270007308034>.

² Datos de metabolitos obtenidos de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV (disponible en: aidsinfo.nih.gov/guidelines); F: Biodisponibilidad, Hrs: horas.

2.9.2. Inhibidores de la proteasa.

La proteasa es una enzima expresada en el virus encargada de la escisión de las poliproteínas Gag y Gag-Pol (ambas no funcionales) de tal manera que esta enzima es importante para lograr la maduración de los viriones ya que esta enzima es responsable de la producción de proteínas funcionales de tal manera que al dividir la proteína Gag origina tres proteínas (p24, p17 p7) que conforman parte del centro del virus, y además otras tres proteínas (p6, p2 y p1) las cuales participan en el proceso de exportación viral. Por otro lado Gag-Pol es la responsable de la producción de la transcriptasa reversa, la integrasa y la proteasa. El mecanismo de acción de los inhibidores de la proteasa consiste en la unión reversible al sitio catalítico de la proteasa para evitar la formación de las proteínas antes descritas. En el caso de los antivirales inhibidores de la proteasa aprobados por la FDA tenemos a: Saquinavir (1995), Ritonavir (1996), Nelfinavir (1997), Amprenavir (1999), Lopinavir (2000), Atazanavir (2003), Fosamprenavir (2003), Tipranavir (2005) y Darunavir (2006) (De Clercq, E. 2010) (Warnke, D. *et al.*, 2007).

Los IP presentan gran variabilidad inter-paciente e intra-paciente en las características farmacocinéticas. En cuanto a su distribución, los IP se distribuyen de manera limitada en el sistema nervioso, sin embargo se caracterizan por unirse fuertemente a proteínas entre un 97 y 99% siendo la albúmina y la glicoproteína ácida alfa 1 a las que principalmente se unen. Los IPs presentan un tiempo de vida media relativamente corto, los cuales oscilan entre 1.5 a 2 horas para el Indinavir, y en el caso del Atazanavir esta se extiende a 7 horas. De acuerdo a sus características metabólicas este grupo de ARV's se caracteriza por ser biotransformado por el citocromo P450 (CYP) 3A4 (Lozano F. y Domingo P, 2011). Los IP presentan efecto de primer paso mediado por el CYP3A45 y el flujo de salida intestinal por la glucoproteína P, de tal manera que para bloquear el metabolismo intestinal y hepático de CYP3A4 , comúnmente se co-administra Ritonavir (a dosis bajas entre 100-200 mg) en conjunto con otros inhibidores de la proteasa, logrando así disminuir la variabilidad farmacocinética y mejorando la respuesta farmacológica. El alto grado de metabolismo a través de CYP3A4 da como resultado la aparición de interacciones farmacológicas con otros medicamentos eliminados a través de esta vía; sin embargo dependiendo del inhibidor de proteasa también cabe la posibilidad de interacciones con fármacos metabolizados a través de otras isoenzimas CYP450 y vías metabólicas de la fase II individual (**Tabla 6**) (De Clercq, E. 2010) (Warnke, D. *et al.*, 2007) (Lozano F. y Domingo P, 2011).

Tabla 6. Características farmacocinéticas de los Inhibidores de la Proteasa.

Fármaco antirretroviral	Absorción	Unión a proteínas	Metabolismo	Tiempo de vida media (hrs)
Atazanavir	Mejora con alimentos	86%	Hepático por múltiples vías, CYP3A	7.0
Darunavir	37% (aumenta con ritonavir)	95%	Hepático principalmente CYP3A	15.0
Fosamprenavir	63% (aumenta con ritonavir)	90%	Es convertido a amprenavir por fosfatasa celular, metabolismo hepático por CYP3A	7.7
Indinavir	Alimentos altos en grasa disminuye el ABC	60%	Metabolismo hepático vía CYP3A4	1.8
Lopinavir/ritonavir	Tabletas orales no es afectada por alimentos	98 - 99%	Metabolismo hepático vía CYP3A	5.0-6.0
Nelfinavir	Ingerir con Alimento aumenta de 2 a 3 veces el ABC	98%	Metabolismo hepático vía CYP2C19 y CYP3A4	3.5- 5.0
Ritonavir	Al Ingerir con Alimentos aumenta la absorción	98 - 99%	Metabolismo hepático vía CYP3A4 y CYP2D6	3.0-6.0
Saquinavir	Baja, Alimentos altos en grasa aumentan la absorción	97%	Metabolismo hepático vía CYP3A4	1.0 -2.0
Tipranavir	Incompleta (no establecido el porcentaje al momento)	99%	Metabolismo hepático vía CYP3A4	6.0

Adaptada de: Warnke, D., Barreto, J., & Temesgen, Z. (2007). Therapeutic review: Antiretroviral drugs. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47(12), 1570–1579. <https://doi.org/10.1177/0091270007308034>

Para los inhibidores de la proteasa, se han descrito reacciones adversas leves de tipo gastrointestinal tales como: diarrea, náuseas, vómitos, sin embargo también se han reportado complicaciones de tipo metabólico las cuales requieren de seguimiento y/o monitoreo periódico, entre las reacciones adversas metabólicas tenemos: la dislipidemia, la resistencia a la insulina, la lipodistrofia. Dentro de las reacciones adversas metabólicas de los IP, la hiperglicemia y la dislipidemia son las que se presentan con mayor frecuencia, en el caso de las dislipidemias comúnmente se requiere la co-administración de medicamentos para la reducción de lípidos (estatinas, fibratos, Omega 3), sin embargo en muchas ocasiones se puede volver imposible la co-administración de hipolipemiantes debido a las interacciones medicamentosas que se pueden presentar con los fármacos que conforman la TAR (De Clercq, E. 2010) (Warnke, D. *et al.*, 2007).

Otra reacción adversa atribuible a los IP es la disminución de la sensibilidad a la Insulina, la cual se ha observado en pacientes en tratamiento con Nelfinavir, Lopinavir/Ritonavir, Fosamprenavir y Tipranavir. La lipodistrofia es otra RAM característica de los pacientes medicados con inhibidores de la proteasa en combinación con inhibidores

nucleosídicos de la transcriptasa inversa (ITRAN) en la cual se observa una redistribución de la grasa corporal, que se manifiesta de dos maneras diferentes (Warnke, D. *et al.*, 2007) (Lozano F. y Domingo P, 2011):

- a) Acumulación de grasa: en la zona cervical anterior, dorso, dorso-cervical, así como un aumento de la grasa mamaria y obesidad centrípeta.
- b) Pérdida de grasa: en mejillas, glúteos y extremidades.

La **Tabla 7** enumera las reacciones adversas ocasionadas por algunos de los IP.

Tabla 7. Reacciones adversas ocasionadas por los Inhibidores de la Proteasa.

Fármaco antirretroviral	Reacción adversa
Atazanavir	Erupción cutánea, náuseas, hiperbilirrubinemia, amilasa elevada, depresión, diarrea, aumento de enzimas hepáticas, ictericia.
Darunavir	Erupción, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, aumento de la lipasa, hipercolesterolemia, diarrea, náuseas, aumento de enzimas hepáticas, dolor de cabeza, nasofaringitis.
Fosamprenavir	Malestar de estómago, erupción cutánea, diarrea, náuseas, vómito, aumento de las pruebas de función hepática.
Indinavir	Cálculos renales, náuseas, vómitos, diarrea, malestar estomacal, dolor de cabeza.
Lopinavir/ritonavir	Diarrea, náuseas, dolor de cabeza, fatiga.
Nelfinavir	Diarrea, náuseas, gases, erupción.
Ritonavir	Malestar estomacal, náuseas, vómitos, diarrea, alteración del gusto
Saquinavir	Malestar estomacal, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal, aumento de enzimas hepáticas.
Tripanavir	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diarrea, aumento de transaminasas, náuseas.

Adaptada de: Warnke, D., Barreto, J., & Temesgen, Z. (2007). Therapeutic review: Antiretroviral drugs. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47(12), 1570–1579. <https://doi.org/10.1177/0091270007308034>

2.9.3. Inhibidores de la integrasa.

La integrasa es la enzima encargada de integrar el ADN sintetizado por la transcriptasa reversa al material genético de la célula hospedera. La acción de los inhibidores de la integrasa se puede explicar mediante dos mecanismos distintos: mediante la unión al complejo formado entre la integrasa y el ADN viral, o mediante la interacción con los cofactores de ión magnesio en el sitio de acción de la integrasa y también en el ADN. En este grupo de fármacos la FDA a la fecha solo ha aprobado tres fármacos: Raltegravir (2007), Dolutegravir (2013) y Elvitegravir (2014). (Warnke, D. *et al.*, 2007) (Lozano F. y Domingo P, 2011).

En relación a las características farmacocinéticas se observado que el Raltegravir presenta una absorción rápida la cual no se ve afectada por la ingesta de alimentos, para este mismo ARV se conoce que su tiempo de vida media oscila entre 10 a 12 horas , del cual se deriva la frecuencia de administración de la dosis diaria (administración de la mitad de la dosis diaria cada 12 horas, por ejemplo 400 mg/2 veces al día) (Warnke, D. *et al.*, 2007) (Lozano F. y Domingo P, 2011).

Otro factor importante a considerar es el género al que pertenece el paciente medicado con Raltegravir ya que en mujeres el tiempo de vida media es más prolongado, sin embargo, en el caso de pacientes del género masculino la concentración Valle (C min) suele ser más baja, hasta el momento no se ha demostrado que este hecho tiene alguna significancia clínica. El Raltegravir se une en un 83% a las proteínas plasmáticas y es un sustrato para la glicoproteína P. El Raltegravir se caracteriza por no afectar el metabolismo de otros fármacos, no obstante, su metabolismo si puede ser afectado por metabolismo de otros antirretrovirales, ya que éste es metabolizado a través de la enzima uridina difosfato glucuronil transferasa 1A1 (UGT1A1) (Warnke, D. *et al.*, 2007) (Lozano F. y Domingo P, 2011). La absorción del Raltegravir puede verse disminuida por antiácidos debido a su posible unión a cationes divalentes, sin embargo hasta el momento no se han reportado interacciones con los supresores de la producción de ácido gástrico tales como los inhibidores de la bomba de protones (ejemplo: omeprazol) y los antagonistas de receptores H2 (ejemplo: ranitidina).

En el caso del Elvitegravir, igual que con otros IP, se administra con dosis bajas de Ritonavir (100 mg) para reducir su metabolismo de primer paso y su depuración sistémica. La co-administración de ritonavir, produce un aumento de hasta 20 veces en la concentración plasmática y aumenta el tiempo de vida media hasta 10 a 13 horas. En cuanto a su metabolismo, el elvitegravir es biotransformado a través de CYP3A y UGT1A1/ UGT1A3 (Warnke, D. *et al.*, 2007) (Lozano F. y Domingo P, 2011).

Hasta el momento no se ha considerado necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, ya que menos del 7% de Elvitegravir se elimina por vía renal.

2.9.4. Inhibidores de la fusión.

Estos fármacos son la primera clase de antirretrovirales que afectan fase extracelular del ciclo de replicación del VIH, siendo estos una opción para pacientes que presentan altos índices de resistencia a otros tipos de antirretrovirales, estas características llevó a su rápida aprobación por la FDA en el año 2003, el único fármaco de esta clase aprobado a la fecha es la Enfuvirtida (T-20); sin embargo, esta clase de fármacos cuentan con la limitante de su alto costo de producción, lo cual impacta de manera directa el costo del tratamiento, lo cual ha limitado su cobertura en los programas dedicados a la distribución de medicamentos para el VIH. Una desventaja más de la Enfuvirtida es su modo de administración, ya que requiere de adiestramiento del usuario, dado que se administra mediante inyecciones subcutáneas. Los inhibidores de la fusión, como su nombre hace referencia, actúan de manera extracelular evitando la fusión del VIH con el linfocito T-CD4⁺ o algunas otras células diana. En el caso de la Enfuvirtida, esta bloquea el segundo paso en la ruta de fusión uniéndose a la glucoproteína 41(gp41) del VIH, específicamente a la región denominada HR1 lo cual obstaculiza la unión entre la región HR1 y HR2, impidiendo el cambio conformacional de gp41 requerido para completar el paso final en el proceso de fusión. En cuanto al metabolismo de la Enfuvirtida, hasta el momento no se conoce que impacte el metabolismo de los medicamentos concomitantemente metabolizados por el citocromo P450. En el caso de pacientes que padecen de insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada, no requieren ajuste de dosis, sin embargo, debido a la falta de información es necesario manejar con precaución a los pacientes descompensados (Warnke, D.*et al.*, 2007) (Lozano F. y Domingo P, 2011).

2.9.5. Antagonistas del receptor de quimiocinas.

En agosto del 2007, la FDA aprobó el primer medicamento incluido dentro de la clase de antirretrovirales conocidos como antagonistas del receptor 5 de las quimiocinas (CCR5). Esta clase de fármacos actúan inhibiendo la unión entre el VIH y el linfocito T-CD4⁺, Maraviroc se une de forma selectiva y reversible al co-receptor CCR5, bloqueando la interacción. Maraviroc es una molécula pequeña que se une de forma selectiva y reversible al co-receptor CCR5, bloqueando la interacción VIH-CD4 e inhibiendo la fusión con la membrana celular (Lozano F. y Domingo P, 2011).

En cuanto a las características farmacocinéticas de Maraviroc, el tiempo de vida media de eliminación oscila entre 15 a 30 horas y alrededor del 75% se une a proteínas, (principalmente a albúmina y a alfa₁ glucoproteína ácida). El Maraviroc es sustrato de la glicoproteína P y se metaboliza por la isoenzima CYP3A4.

2.10. Tratamiento del VIH.

Una de las estrategias para combatir el VIH consiste en el uso de terapias combinadas de 3 o más ARV, con lo cual se espera controlar la replicación del VIH, contribuyendo a evitar el deterioro del sistema inmunitario y la aparición de infecciones oportunistas (OMS 2013).

Previo al tratamiento, es de suma importancia que los pacientes diagnosticados con VIH reciban atención médica con el fin de poder evaluar si el paciente es candidato para iniciar su TAR, con el objetivo secundario de evitar que el virus se propague (OMS 2013).

2.10.1. Inicio del tratamiento Antirretroviral.

Un paciente que es candidato a iniciar el TAR, antes de iniciar la administración del mismo, debe ser informado sobre la posología, la programación del tratamiento, cuales son las reacciones adversas, así como también sobre la importancia de las consultas de seguimiento y de monitorización(OMS 2013).

Igualmente, para los pacientes próximos a iniciar su TAR es indispensable que se les realice una evaluación médica con el fin de obtener información que potencialmente pudiera modificar la respuesta farmacológica a los ARV; entre las evaluaciones más importantes a realizar, tenemos la evaluación nutricional, la presencia de co-morbididades para evitar

contraindicaciones, así como determinar si el paciente presenta tratamientos concomitantes para evitar interacciones farmacológicas importantes (OMS 2013).

2.10.2. Primeros meses con Tratamiento Antirretroviral .

Los meses iniciales del tratamiento antirretroviral son de suma importancia, ya que el paciente puede experimentar nuevas condiciones clínicas, propias de la Infección por VIH o de la exposición a los ARV. En condiciones habituales, los pacientes deben presentar una mejoría inmunológica, gracias al aumento de los conteos de Linfocitos T-CD4⁺, con lo cual disminuye el riesgo general de muerte, sin embargo, frecuentemente se presentan RAM dentro de los primeros tres meses de tratamiento (OMS 2013).

Una de las condiciones clínicas que se presentan con una frecuencia que oscila entre el 10% al 30% de las personas sometidas a TAR es el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunitaria (SIRI), el cual se manifiesta entre la semana 4 a 8 del tratamiento (OMS 2013).

2.10.3. Condiciones de inicio de Tratamiento Antirretroviral.

En los adultos, se debe de iniciar el TAR independientemente del estadio clínico de la OMS, y en toda persona infectada por VIH con un número de Linfocitos T-CD4⁺ > 350 células /mm³ y ≤ 500 células /mm³. También se debe de iniciar el TAR en todo aquel paciente que independientemente del estadio clínico de la OMS y de la cuenta de Linfocitos T-CD4⁺, presente TB activa, o en aquellos pacientes con infección concomitante de VHB con hepatopatía crónica grave. Igualmente deberán recibir el TAR, todas las mujeres que viven con VIH, y que se encuentren embarazadas o en periodo de lactancia. En el caso de pacientes infectados con pareja serodiscordante se debe de iniciar tratamiento con antirretrovirales (Profilaxis post-exposición) para reducir el riesgo de contagio (**Tabla 8**) (IMSS, 2017).

Tabla 8. Descripción de los motivos para iniciar el TAR

Condición	Razón/meta	Grado
Embarazo	Reducción del riesgo de transmisión materno-infantil.	recomendado
Cuenta de células CD4 ⁺ menor a 200 células/mm ³ y/o historia o presencia de una enfermedad definitoria de SIDA	Reducción del riesgo de morbi-mortalidad a corto y mediano plazos	recomendado
Nefropatía asociada a VIH	Mal pronóstico y rápido deterioro de la función renal.	recomendado
Deterioro neurocognitivo asociado al VIH	Mal pronóstico y rápido deterioro de la función neurológica.	recomendado
Primo-infección por VIH (particularmente en el síndrome retroviral agudo)	Posibilidad de: - Acortar tiempo de sintomatología. - Disminuir los reservorios celulares y orgánicos (santuarios) del VIH. - Minimizar deterioro inmune. - Minimizar evolución del VIH.	considerar

Adaptada de: (2017) Tratamiento Antirretroviral del paciente adulto con infección por el VIH. Guía de práctica clínica para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular. Descargado de: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/245GER.pdf%0Awww.cenetec.salud.gob.mx>

2.10.4. Terapia Antirretroviral Inicial.

En el caso de los pacientes que van iniciar la TAR se recomienda el uso de esquemas simplificados, con menos riesgo de toxicidad y de ser posible con formulaciones de combinaciones de dosis fijas (CDF) (IMSS, 2017).

El tratamiento antirretroviral inicial consiste en la administración de dos Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (Análogos Nucleosídicos), generalmente Abacavir con Lamivudina (ABC/3TC), o Tenofovir (TDF) mas Emtricitabina (FTC), además de un fármaco Inhibidor de la transcriptasa reversa (no nucleosídico) (TAR Basado en ITRNN), además un inhibidor de la proteasa, más un potenciador farmacocinético (TAR Basado en ITRNN) y últimamente se

ha recomendado incluir en la TAR un inhibidor de la integrasa (TAR Basado en IINS) (IMSS, 2017).

La **Tabla 9** muestra los Esquemas antirretrovirales para el inicio del tratamiento de acuerdo a la disponibilidad de Antirretrovirales en México (IMSS, 2017).

Tabla 9. Esquemas antirretrovirales para inicio de tratamiento de acuerdo a la disponibilidad de Antirretrovirales en México.

Tipo de esquema	Componentes	Observaciones
Preferido	Tenofovir/Emtricitabina + Efavirez	a) Se prefiere co-formulado ya sea en una o dos tabletas
	Abacavir/Lamivudina + Dolutegravir	a) Cuando no es posible usar Efavirez. b) Realizar la prueba para HLA-B*5701 previa al uso de Abacavir.
	Tenofovir/Emtricitabina + Dolutegravir	a) Cuando no es posible usar Efavirez. b) Información escasa en pacientes con CD4+
Alternativos	Basados en IP/r + 2 ITRAN : Atazanavir + Tenofovir/Emtricitabina ó Darunavir reforzado Con Ritonavir + Tenofovir/Emtricitabina ó Abacavir/Lamivudina (Si es Negativo el HLA-B*5701)	a) El uso combinado de IP potenciado y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad (La combinación ATZ/r + TDF, se debe evaluar riesgo-beneficio y monitorización estrecha de la función renal. b) Mayor potencial de interacciones que con otro tipo de esquemas.
Otras opciones terapéuticas	Si la CV es <100,000 Copias /ml y el HLA-B*5701 es negativo: Atazanavir/Cobicistat + Abacavir/Lamivudina ó Efavirez + Abacavir/Lamivudina ó Abacavir/Lamivudina + Raltegravir	a) ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo cardiovascular modificables. b) Evaluar posibles interacciones.

Adaptado de: (2017). Tratamiento Antirretroviral del paciente adulto con infección por el VIH. Guía de práctica clínica para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular. Descargado de: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/245GER.pdf>0Awww.cenetec.salud.gob.mx

2.11. Epidemiología mundial de VIH/SIDA al año 2017.

De acuerdo a las cifras publicadas por la ONUSIDA al cierre del año 2016, vivían en el mundo aproximadamente 36.7 millones (Intervalo de 30.8 millones a 42.9 millones) de personas con el VIH, de las cuales 34.5 millones (Intervalo de 28,8 millones a 40,2 millones) son adultos; 17.8 millones (Intervalo de 15.4 millones a 20.3 millones) son mujeres con edad mayor a 15 años y 2.1 millones (1.7 millones–2,6 millones) son niños menores de 15 años de edad. (ONUSIDA, 2017).

En el año 2016, 1.8 millones (Intervalo de 1.6 millones a 2.1 millones) de personas contrajeron la infección por el VIH en todo el mundo. En Asia y y la cuenca del Pacífico 5.1 millones (Intervalo de 3.9 millones a 7.2 millones) de personas vivían con VIH y un total de 270 000 (190 000–370 000) se infectaron con el VIH, sin embargo se ha observado un descenso de 13% en la cifra de nuevas infecciones por el VIH entre el año 2010 y el año 2016 (ONUSIDA, 2017).

En África oriental y meridional para este mismo año (2016), 19.4 millones (Intervalo de 17.8 millones a 21.1 millones) de personas vivían con el VIH y las mujeres y las niñas representaban más de la mitad del número total de personas que viven con el VIH en esta región (59%). En esta zona geográfica se registraron aproximadamente 790 000 (Intervalo de 710.000 a 870.000) lo cual representa el 43% del total de casos de nuevas infecciones por el VIH en ese año a nivel mundial, sin embargo desde el año 2010, se ha observado un descenso del 29% en la cifra de nuevas infecciones por el VIH en esta región (ONUSIDA, 2017).

En el caso de Europa oriental y Asia central un total de 1,6 millones (Intervalo de 1,4 millones a 1,7 millones) de personas vivían con el VIH; además se reportaron aproximadamente 190 000 (Intervalo de 160 000 a 220 000) nuevas infecciones por el VIH en la región observándose un aumento del 60% en el número de nuevas infecciones por el VIH entre el año 2010 y 2016 (ONUSIDA, 2017).

En América Latina un total de 1.8 millones(1.4 millones–2.3 millones) de personas vivían con el VIH durante el 2016, y se estima que aproximadamente 97 000 (Intervalo de 79 000 a 120 000) nuevas infecciones por el VIH; de tal manera que la cifra de nuevas infecciones por el VIH no sufrió ningún cambio entre 2010 y 2016 (ONUSIDA, 2017).

En la región de Oriente Medio y África septentrional para el año 2016, un total de 230 000 (160 000–380 000) personas vivían con el VIH y se reportaron aproximadamente 18 000 (Intervalo de 11 000 a 39 000) nuevas infecciones de tal forma que entre 2010 y 2016, el número de personas infectadas por el VIH aumentaron un 4% (ONUSIDA, 2017).

2.11.1. Mortalidad por causa del VIH/SIDA en el año 2016.

De acuerdo a los datos publicados por la ONUSIDA en el año 2016, a nivel mundial un total de 1,1 millones (Intervalo de 830 000 a 1.2 millones) de personas fallecieron por causas relacionadas con el SIDA; observándose una disminución de alrededor del 48% con respecto al año 2005 (ONUSIDA, 2017).

En Asia y la cuenca del Pacífico, en el año 2016 un total de 170 000 (130 000–220 000) personas fallecieron por causas relacionadas con el SIDA, en este caso se logró una disminución del 30% en el número de muertes relacionadas con el SIDA entre 2005 y 2016 (ONUSIDA 2017).

En África oriental y meridional las cifras de personas que fallecieron por causas relacionadas al SIDA disminuyó un 43% entre el año 2005 a 2016, de tal manera que para este último año (2016) un total de, 420 000 (Intervalo de 350 000 a 510 000) personas fallecieron por causas relacionadas con el SIDA (ONUSIDA 2017).

En el caso de Europa oriental y Asia central, el número de muertes relacionadas con el SIDA en la región ha aumentado en un 27% entre los años 2005 a 2016 de tal manera que en el año 2016 alrededor de 40 000 (intervalo de 32 000 a 49 000) personas fallecieron por causas relacionadas al SIDA (ONUSIDA 2017).

En América Latina, entre 2010 y 2016, el número de muertes relacionadas con el SIDA en la región disminuyó en un 12%, de tal forma que sólo 36 000 (Intervalo de 28 000 a 45 000) personas fallecieron por causas relacionadas con el SIDA en el año 2015. (ONUSIDA, 2017).

El Oriente Medio y África septentrional, al igual que en la zona de Europa oriental y Asia central entre 2010 y 2016, el número de muertes relacionadas con el SIDA en la región

aumentó en un 19%, dando un total de 11 000 (Intervalo de 7700 a 19 000) personas que fallecieron por causas relacionadas con el SIDA (ONUSIDA, 2017).

2.11.2. Acceso al tratamiento antirretroviral a nivel mundial en el año 2016.

Según datos de la ONUSIDA, al mes de junio de 2016, un total de 18.2 millones (Intervalo de 16.1 millones a 19.0 millones) de las personas que vivían con el VIH tuvieron acceso a la terapia antirretrovírica; en contraste, en el año inmediato anterior, la cifra con acceso a TAR, correspondió a un total de 15.8 millones, esta cifra indica que aproximadamente 46% de los pacientes con VIH tenía acceso a tratamiento Antirretroviral.

Resulta importante destacar, que en el grupo de las mujeres embarazadas cerca del 77% tuvo acceso al tratamiento antirretroviral, esto es importante ya que el TAR permite evitar la transmisión vertical; en el año 2010, el TAR solo cubrió a un total de 7.5 millones de pacientes con VIH.

El acceso al tratamiento antirretroviral según en la zona geográfica de Asia y la cuenca del Pacífico, alcanzó una cobertura del 41% (Intervalo de 35% al 47%), con respecto al total de personas que viven con VIH, no obstante, sólo un año antes cerca de 3 millones (Intervalo de 2.3 millones a 3.8 millones) de adultos no tuvieron acceso a la terapia antirretroviral en la región (ONUSIDA, 2017).

En África oriental y meridional, un total de 10,3 millones de personas tuvieron acceso a la terapia antirretroviral, representando el 54% (Intervalo del 50 al 58%) de todas las personas que viven con el VIH en la región de tal manera que 6 de cada 10 personas con VIH tienen acceso a antirretrovirales. En el año 2015, se logró aumentar la cobertura del TAR en esa región, ya que el 59% (Intervalo de 55% al 64%) de las mujeres adultas (Mayores de 15 años) y el 44% (Intervalo del 41 al 48%) de los hombres adultos tenían acceso a la terapia antirretrovírica (ONUSIDA, 2017).

En Europa oriental y Asia central la cobertura de antirretrovirales fue cercana a 21% (Intervalo del 20% al 23%) con respecto a todas las personas que viven con el VIH en dicha región. Por otro lado, en América Latina la cobertura de antirretrovirales en 2015 fue de alrededor del 55% (Intervalo del 47% al 64%) con respecto a todas las personas que viven con el VIH. En el caso de Oriente Medio y África septentrional, la cobertura del tratamiento en 2015 fue de un 17% (Intervalo del 12% al 24%) con respecto a todas las personas que viven con el VIH en esta zona geográfica. En la zona de África occidental y central, en

promedio 1,8 millones de personas tuvieron acceso a antirretrovirales, lo que constituye el 28% (Intervalo del 23% al 34%) de todas las personas que viven con el VIH en la región (ONUSIDA 2017).

2.12. Los primeros años de la infección con VIH/SIDA en México.

El VIH es un problema de salud pública en México desde inicios de la década de 1980, siendo en el año de 1983 cuando se empezaron a notificar los primeros casos de SIDA, lo que ha mantenido a las instituciones de salud ocupadas en la busca de alternativas para disminuir al máximo la incidencia de nuevos casos de VIH, así como el control de los pacientes en TAR, sin embargo, entre el año 1981 y 1984 los expertos en salud pública se centraron en describir la distribución y frecuencia de los casos de SIDA. Ya para el año de 1985 se empezó a determinar la prevalencia, los factores de riesgo y las incidencias poblacionales (Consejo Nacional para Prevenir la Discriminación, 2012).

Tras comprender los factores de riesgo y/o comportamiento epidemiológico del VIH/SIDA se pudo desarrollar el Programa Nacional de Prevención y Control del SIDA 1990-1994 y con ello medidas de intervención (Consejo Nacional para Prevenir la Discriminación, 2012).

Desde el inicio del abordaje epidemiológico del VIH/SIDA, fue sumamente importante tomar en consideración enfoques socio-culturales y evaluar factores cualitativos para entender la asociación de variables socio-epidemiológicas con la infección del VIH. Hoy en día los objetivos de la epidemiología del VIH/SIDA han evolucionado de tal manera que se sumó la evaluación de intervenciones y la medición de las intervenciones realizadas (Consejo Nacional para Prevenir la Discriminación, 2012).

2.13. Epidemiología del VIH/ SIDA en México al año 2017.

Hasta finales del año de 1994, la OMS había reportado 1 025 073 casos de SIDA a nivel mundial, en América Latina a fines de ese mismo año 111 770 casos de SIDA, ocupando México el décimo tercer lugar en el número de casos notificados a nivel mundial y el lugar 69 respecto a la tasa de incidencia acumulada. En México el número de casos de SIDA notificados entre el año 1983 a junio de 2017 suman 191 336, mientras que el número de casos notificados de VIH y de SIDA son en total: 144,223 (suma de Casos de VIH y SIDA Notificados), de este número 68 213 corresponden a VIH y 76 010 a SIDA. De la totalidad de

casos Notificados de SIDA, 156 957 casos se presentaron en hombres y 34,379 casos en el género femenino. Asimismo, el número de nuevos casos diagnosticados de VIH/SIDA al mes de junio del 2017, fue de 5598; en el caso de VIH se presentaron 3260 casos (CENSIDA, 2017).

2.14. Epidemiología de VIH/ SIDA en Baja California al año 2017.

En Baja California entre el año 1983 a junio de 2017 se notificó un total de 8 318 casos de SIDA, lo cual representa el 4.3% con respecto al total de casos registrados en el país. De los 8 318 casos de SIDA en el estado 6 725 casos se presentaron en hombres y 1 593 en mujeres. El número de casos registrados como seropositivos a VIH entre el año 1983 a junio del 2017 sumaron 2546, de los cuales 1776 se presentaron en hombres y 770 en mujeres, la incidencia de seropositivos de enero a junio del 2017 fue del 3.0% ([No. casos/población total] x 100,000 habitantes), de tal manera que en este mismo periodo se notificaron 109 casos (CENSIDA, 2017).

2.15. Objetivos propuestos para contribuir al fin de la epidemia de SIDA (90-90-90).

Terminar con la epidemia de la infección por VIH/SIDA se ha convertido en un compromiso histórico, que nos dará la oportunidad de poder disfrutar de un mundo más sano, justo y equitativo para las futuras generaciones, sin embargo, para lograr este compromiso es necesario actuar con solidaridad mundial, para lo cual es indispensable promover la colaboración multisectorial (ONUSIDA, 2014). Inicialmente, los objetivos de la epidemiología del VIH consistían en conseguir un incremento en el número de pacientes diagnósticos y en tratamiento. A partir del 2015 se fijaron metas que buscan lograr el fin de la epidemia de SIDA para el 2030 (ONUSIDA, 2014).

En el mes de diciembre del año 2013 la junta coordinadora del programa ONUSIDA propuso a la misma institución (ONUSIDA), respaldar los esfuerzos nacionales y regionales a fin de consensar y establecer objetivos en materia de tratamiento del VIH después del 2015. Como resultado de esta iniciativa, se fijaron nuevos objetivos para el tratamiento de la infección por VIH a escala mundial, entre estos el ambicioso proyecto 90-90-90, el cual consiste en tres objetivos principales:

OBJETIVO 1: Lograr para el año 2020 que el 90% de las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico respecto al VIH.

OBJETIVO 2: Lograr para el año 2020 que el 90% de las personas diagnosticadas con el VIH reciban TAR de manera continua.

OBJETIVO 3: Lograr para el año 2020 que el 90% de las personas que reciben terapia antirretroviral presenten supresión viral.

Con base a modelos epidemiológicos, si los objetivos previamente mencionados se lograran antes del 2020, será posible el terminar con la epidemia de SIDA para el año 2030. Ya que en caso de lograrse este triple objetivo, al menos el 73% de las personas que viven con VIH en todo el mundo lograrán la supresión viral, lo cual excede a las estimaciones actuales (ONUSIDA, 2014).

2.16. Resistencia al tratamiento antirretroviral.

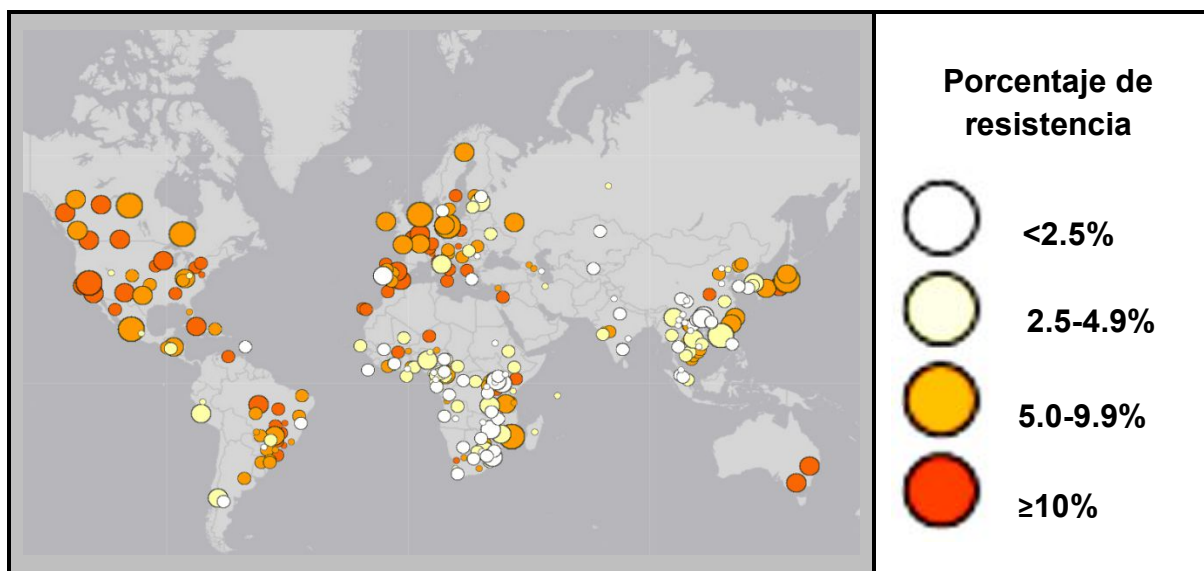
La resistencia es comúnmente una de las principales causas que explican el fracaso del tratamiento antirretroviral y se presenta por factores tales como: la falta de adherencia al tratamiento y la variabilidad en la farmacocinética y farmacodinamia de los antirretrovirales. El en caso de la farmacocinética como factor, la resistencia se puede presentar por la absorción inadecuada de los antirretrovirales (Vanegas *et al.*, 2014).

2.16.1. Cifras mundiales sobre resistencia antirretroviral.

Con base al Compendio de secuencias de VIH publicadas en 287 estudios (que incluye a 50,869 pacientes), y archivadas en la HIV DRUG RESISTENCE DATABASE (disponible en: <https://hivdb.stanford.edu/page/surveillance-map/>) de la Universidad de Stanford. En 46 estudios publicados entre 1997 a 2011 (que incluye a 6510 pacientes) para la región de África, el porcentaje promedio de resistencia a los ARV's fue de 4.25%; en la región de Asia, se publicó un total de 69 estudios entre 1996 a 2011 (que incluyeron a 12 136 pacientes) se observó que el promedio de resistencia a los ARV's fue de $4.12 \pm 3.19\%$; por otro lado, en Europa de un total de 42 estudios publicados (que incluyeron a 7465 personas) entre 1996 a 2011, la distribución porcentual de la resistencia a los ARV's fue de $10.23 \pm 6.0\%$. En tres estudios realizados (publicados entre 2000 y 2007) en poblaciones de la región de Europa-

Asia, el porcentaje de resistencia a los ARV fue de $9.23 \pm 0.81\%$. La resistencia a ARV's se presentó en $11.82 \pm 7.19\%$ de los pacientes que participaron en estudios realizados en la región de Norte y Centro América entre 1998 a 2010, de un total de 13,882 pacientes que participaron. En otros dos estudios, que incluyeron a pacientes de Norteamérica y Sudamérica el porcentaje de individuos resistentes a ARV fue del 12.1% (estudio publicado en 2006) en el primer estudio, no obstante, en el segundo estudio la resistencia antirretroviral no se presentó en ningún paciente de 71 que participaron (estudio publicado en 2001). En el caso de Sudamérica, la resistencia antirretroviral se presentó en el $7.99 \pm 4.82\%$ de un total de 2875 pacientes que participaron en 29 estudios publicados entre 1997 a 2009. En la región de Oceanía, solo se han realizado dos estudios: uno en el año 2006 donde participaron 421 pacientes, de los cuales el 21.9% presentó resistencia antirretroviral, el segundo se realizó en 2008 con un total de 209 pacientes de los cuales el 13.4% presentó resistencia a los ARV's.

Figura 5. Porcentaje de resistencia a los ARVs según la HIV DRUG RESISTENCE DATABASE.



Tomada de: <https://hivdb.stanford.edu/page/surveillance-map/>

2.16.2. Resistencia antirretroviral en México.

De acuerdo a la HIV DRUG RESISTENCE DATABASE (disponible en: <https://hivdb.stanford.edu/page/surveillance-map/>) de la universidad de Stanford. En México se han realizado tres estudios de Resistencia a ARV's, el primero se publicó en el año 2002, y participaron 100 pacientes, en los cuales el porcentaje global de resistencia fue del 15%.

En este mismo estudio, el 13% presentó resistencia a ITRAN, un 5% a ITRNN y no se presentó resistencia a IP. En un segundo estudio realizado con 36 pacientes, el porcentaje de resistencia fue de 2.8%, y exclusivamente a ITRAN. El tercer estudio se realizó en el año 2008, e incluyó a 1639 pacientes en los cuales el porcentaje global de resistencia fue del 6.7%, distribuyéndose ésta de acuerdo al tipo de ARV, como sigue: el 4.0% presentó resistencia a ITRAN, el 1.8% a ITRNN y de igual manera el 1.8% a IP.

2.17. Adherencia al tratamiento.

A la fecha no existe una definición universalmente consensada de Adherencia terapéutica, sin embargo, la OMS ha definido como adherencia: *el grado en que el comportamiento de una persona se ajusta a tomar los medicamentos, sigue un régimen alimentario y ejecuta cambios del modo de vida, en correspondencia con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria.*” (OMS, 2005).

Por otro lado el documento publicado por el grupo de estudio del SIDA (GESIDA) sobre el tratamiento antirretroviral del adulto define la adherencia al tratamiento antirretroviral como la capacidad del paciente para involucrarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del mismo a fin de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral (GESIDA, 2012).

La falta de adherencia o incumplimiento del tratamiento a largo plazo de las enfermedades crónicas tales como el VIH/SIDA se ha convertido en un problema de salud pública mundial. En este caso, los usuarios de los tratamientos antirretrovirales no obtienen los beneficios de los medicamentos (efectividad terapéutica), lo cual ha llevado al aumento de la morbilidad y mortalidad y por ende ha aumentando los costos de atención y disminuido la capacidad para cumplir con los objetivos estratégicos de salud. Así ha sido reconocido por el Dr. Eduardo Sabaté, oficial en jefe médico de la OMS.

Cabe mencionar que la adherencia es un proceso dinámico, ya que los niveles de adherencia cambian de manera continúa con respecto al tiempo y las circunstancias. La adherencia se ve influenciada por distintos factores lo que hace difícil su predicción y hasta el momento no se han podido determinar con toda precisión los factores estándares que

determinan su cumplimiento, lo cual hace necesaria la combinación de estrategias de medición (OPS, 2011).

2.17.1. Formas de no adherencia terapéutica.

Dentro de las principales formas de no adherencia al tratamiento, tenemos aquella donde el paciente omite la toma de una sola dosis de algún fármaco, hasta la omisión de múltiples dosis de un solo fármaco, o una o varias dosis de más de uno de los medicamentos prescritos. También existen ocasiones en que el paciente incumple el tratamiento omitiendo las dosis de varios días de tratamiento (Dilla T. *et al.*, 2009).

Otra de las formas de no adherencia se presenta cuando los pacientes se administran los fármacos sin apegarse a la pauta terapéutica, así, se presentan ocasiones en las que los pacientes no respetan los intervalos de dosificación ya sea aumentándolos o disminuyéndolos, o los casos en que los pacientes en tratamiento cumplen las instrucciones del protocolo de administración de los medicamentos, pero no cumplen las instrucciones relacionadas con las medidas nutricionales o dietéticas (Dilla T. *et al.*, 2009).

Se han realizado diversos estudios a nivel mundial, en los cuales se ha evaluado la distribución de la adherencia terapéutica de pacientes con enfermedades crónicas. En un estudio realizado y publicado por la OMS, titulado: Adherence to Long-Term Therapies. Evidence for Action (OMS, 2005) se reporta que en los países desarrollados la adherencia al tratamiento es de alrededor del 50%, infiriéndose que en los países en desarrollo la adherencia terapéutica sea aún menor. Se ha determinado la distribución de la adherencia terapéutica para diferentes tipos de patologías, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial solamente el 27% de los pacientes en Gambia cumplen con su tratamiento, mientras que en China y Estados Unidos de América la adherencia terapéutica para esta patología alcanza el 43 y 51 % respectivamente. En el caso de pacientes con depresión la distribución de la adherencia terapéutica oscila entre el 40% al 70%; en pacientes con asma, la adherencia terapéutica alcanza el 43% en los pacientes con tratamiento agudo, no obstante, disminuye hasta un 28% para aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento de

mantenimiento. En el caso de pacientes con VIH/ SIDA la adherencia terapéutica varía entre 37% al 83% de los pacientes en TAR. (OMS, 2003).

2.17.2. Componentes de la adherencia terapéutica.

De acuerdo con el documento publicado por Farmaindustria, titulado: PLAN DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO. USO RESPONSABLE DE LOS MEDICAMENTOS. La adherencia está conformada por tres componentes principales: iniciación, ejecución y discontinuación. El proceso comienza con la iniciación del tratamiento, cuando el paciente toma la primera dosis de los medicamentos prescritos por el profesional de la salud y continúa con la ejecución, en la cual el paciente deberá cumplir con las indicaciones reales emitidas por el médico, desde la primera hasta la última dosis. La discontinuación es la etapa del proceso que se caracteriza por marcar el final de la terapia; y esto puede ocurrir antes de finalizar el tratamiento prescrito, cuando se omite la siguiente dosis y el paciente no toma las dosis subsecuentes. Es importante tener en cuenta que la No Adherencia puede ocurrir en cualquiera de estas fases o en varias a la vez. La iniciación tardía, o la no iniciación del tratamiento y la interrupción temprana del tratamiento son ejemplos que también se podrían catalogar como No Adherencia (Farmaindustria, 2010).

2.17.3 Consecuencias de la No Adherencia al tratamiento.

En el caso de pacientes en tratamiento con antirretrovirales, la adherencia juega un papel importante, ya que no apegarse puede resultar en una supresión viral incompleta, lo cual asegura la destrucción continua de las células CD4⁺, hecho que puede impactar el status inmunológico del paciente, y por consiguiente la progresión de la enfermedad. En términos de salud pública, puede llevar a un aumento de la resistencia viral, lo cual limitaría eventualmente las opciones terapéuticas, aumentando consiguientemente los costos de atención (OPS, 2011).

2.17.4. Factores que influyen en la adherencia terapéutica.

La adherencia terapéutica se caracteriza por ser una variable multifactorial de tal manera que no existe un factor único que permita predecirla. Entre los principales factores que afectan la adherencia al TAR tenemos los siguientes (OMS, 2005):

a) Factores relacionados con el paciente.

Las características sociodemográficas como la edad, género, nivel socioeconómico, entorno cultural personalidad, características como disponer de un domicilio fijo, de soporte social o familiar son factores condicionantes del éxito terapéutico. Hasta la fecha, ninguno de estos factores han resultado ser predictores únicos de la adherencia terapéutica. Sin embargo, diversos estudios se han dado la tarea de describir la relación entre la adherencia con las características socioeconómicas de las personas en TAR. En el caso de las creencias, existen pacientes que no cumplen el tratamiento debido a sus creencias, como las religiosas, o debido a desconfianza ya que muchos de ellos creen no ser tratados de manera correcta (OMS,2005), (Dilla T *et al.*, 2009), (Farmaindustria, 2010) .

Otro factor común, es el olvido de la toma de las dosis, lo que condiciona el apego del paciente al tratamiento e impacta la efectividad terapéutica del mismo. Esta situación es muy común en pacientes de edad avanzada con deterioro cognitivo (que presentan por ejemplo la enfermedad de Alzheimer) (OMS, 2005), (Dilla T *et al.*, 2009), (Farmaindustria, 2010).

Otro factor común, pero que rara vez se toma en cuenta, es la accesibilidad al tratamiento. Ésta puede verse afectada por diversos motivos, entre estos las características económicas propias de cada paciente, las cuales pueden afectar su traslado para surtir el tratamiento, o el abastecimiento inadecuado de los medicamentos en los centros donde comúnmente los pacientes surten sus recetas. Tomando en cuenta el contexto mundial, alrededor del 90% de los personas con VIH viven en países subdesarrollados de tal manera que se se dificulta en ocasiones el abastecimiento, y esto impacta de manera directa la adherencia terapéutica (ONUSIDA,2004).

El metanálisis publicado en 2015 por Nacheга J *et al.*, encontró una asociación entre el estado laboral de pacientes con VIH y su adherencia terapéutica. Este estudio encontró una

asociación positiva entre el estado laboral del paciente y la adherencia terapéutica tanto en países de bajo y alto nivel socioeconómico.

Otro factor asociado al paciente que afecta la adherencia terapéutica, tiene que ver con la idiosincrasia del paciente en relación a las creencias, actitudes y prejuicios hacia la enfermedad, el tratamiento o el personal médico. La adherencia terapéutica también es afectada por las co-morbilidades del paciente asociadas con trastornos del estado de ánimo, ya que las alteraciones psicológicas son predictores negativos de la adherencia a la medicación en general y estas pueden presentarse entre el 15 a 60% de los pacientes VIH⁺, siendo más prevalentes entre las mujeres con edades de 30 a 32 años. El consumo de alcohol y drogas se han identificado también como predictores negativos de la adherencia terapéutica en pacientes sometidos a TAR (OMS,2005), (Dilla T. *et al.*, 2009), (Farmaindustria, 2010) (Hendershot C. *et al.*, 2010) (Duncan A. *et al.*, 2014).

b) Factores relacionados con la enfermedad.

La adherencia terapéutica tiene relevancia específica en la eficacia del tratamiento de enfermedades infecciosas por la necesidad de alcanzar los niveles de fármaco dentro del intervalo terapéutico. En el caso de la infección por VIH/SIDA, se ha observado una estrecha relación entre la gravedad de la infección y la adherencia terapéutica, esto se pudo determinar en el estudio publicado por Gao *et al.*, en el año 2000. En este estudio participaron 72 pacientes y relacionó la gravedad de la infección por VIH y el grado de Adherencia Terapéutica (AT). Encontrándose que los pacientes con VIH que se encontraban en el estadio clínico B ó C presentaron una mejor adherencia terapéutica que los pacientes en estadio clínico A. Los autores concluyeron que las experiencias adquiridas con el tiempo de la enfermedad juegan un papel importante en la adherencia terapéutica (Gao X. *et al.*, 2000).

c) Factores relacionados con el Tratamiento.

En diversos estudios se ha demostrado que la adherencia al tratamiento antirretroviral se ve disminuida entre más complicada sea la pauta terapéutica a seguir. El TAR presenta dos

componentes importantes que pueden dificultar la Adherencia Terapéutica (AT): el primer componente deriva de las características de la patología, ya que ésta requiere de tratamiento crónico, con un elevado número de tabletas y/o comprimidos que se administran en varias tomas por día, esto sin duda afecta la rutinas diarias de los pacientes bajo terapia. El segundo componente del tratamiento antirretroviral que afecta la AT, es que prácticamente todos los ARV's pueden producir RAM's afectando el bienestar de los pacientes con VIH. (OMS,2005), (Dilla T *et al.*, 2009), (Farmaindustria, 2010).

Una de las principales dificultades que presentan los TAR son los frecuentes cambios de esquemas de ARV's en los pacientes. Éstos se pueden presentar por dos causas principales: la ocurrencia de RAM's, siendo algunas de las más frecuentes la pancreatitis, los cólicos nefríticos de repetición y las neuropatías. La segunda causa en el TAR es la misma AT. (OMS,2005), (Dilla T *et al.*, 2009), (Farmaindustria, 2010)

De acuerdo a la gama de antirretrovirales, los IP son los fármacos que presentan la mayor incidencia y severidad de RAM,s; por tanto, la educación sanitaria relacionada a los medicamentos que se administra al paciente, es fundamental para que éste mejore la adherencia, ya que de esta manera el paciente estará informado sobre las RAM esperadas. La educación del paciente respecto a su terapia, lo ayudará a sobrellevar las condiciones relacionadas con el uso de TAR.(OMS, 2005),(Dilla T. *et al.*, 2009),(Farmaindustria, 2010), (Zhou G. *et al.*, 2017).

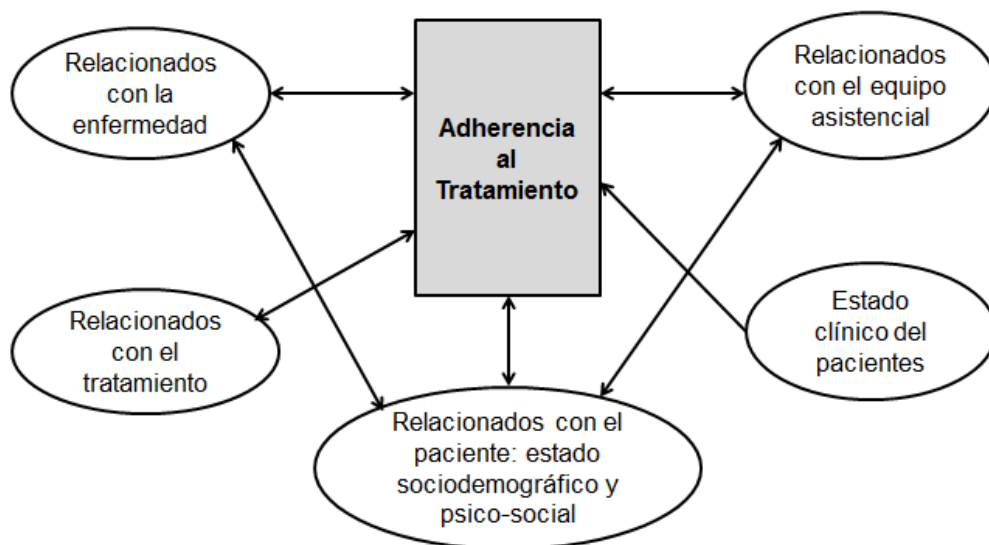
Como previamente se ha mencionado, uno de los factores que dificultan la TAR consiste en la dificultad para cumplir con el tratamiento por el número de tabletas y/o tomas por día que se requieren. A la fecha algunos adelantos en la tecnología han contribuido a mejorar la AT(Terapia Antirretroviral= Antiretroviral Therapy), gracias al desarrollo de nuevos fármacos cuya administración se caracteriza por requerir un número menor de tomas por día, como es el caso del Atazanavir. Igualmente, otros adelantos tecnológicos han permitido también reducir el número de unidades farmacéuticas a tomar por día, como lo ilustra el uso del Fosamprenavir. Los avances mencionados han ayudado a mejorar las cifras de adherencia. (OMS, 2005), (Dilla T. *et al.*, 2009), (Farmaindustria, 2010). La co-formulación de antirretrovirales en una misma tableta ha contribuido a mejorar la adherencia terapéutica, los medicamentos co-formulados más comúnmente utilizados: Lamivudina/Zidovudina, Abacavir/Lamivudina, Tenofovir/Emtricitabina(TDF/FTC), Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz,

Lamivudina/Zidovudina/Abacavir. Se han realizado estudios con el fin de evaluar el impacto del número de tabletas en la AT, observándose una mejoría en la AT en pacientes sometidos a TAR de dosis única diaria. Otro factor relacionado con el tratamiento que impacta directamente la adherencia terapéutica, es el incremento del precio de los fármacos, ya que esto se traduce en un aumento en el costo del tratamiento para el paciente, lo cual se convierte en una barrera para el cumplimiento. (OMS, 2005), (Dilla T. *et al*, 2009), (Farmaindustria, 2010), (Nachega, J. *et al*, 2014).

d) Factores relacionados con el equipo asistencial.

La falta de comunicación entre el médico y el paciente, y las dificultades en la comunicación dentro del equipo asistencial, pueden crear barreras para el cumplimiento cabal del régimen terapéutico al que se encuentre sometido un paciente, y generar un ambiente de desconfianza entre los pacientes y el personal médico (OMS, 2005) (OPS, 2011).

Figura 7. Esquema de los factores asociados a la adherencia terapéutica.



2.17.5. Métodos de Medición de la Adherencia terapéutica.

La evaluación de la adherencia terapéutica debería de incluirse en la práctica clínica de manera habitual y con mayor énfasis en tratamientos prolongados (crónicos) como la TAR, ya que es fundamental la medición y/o evaluación de la adherencia para poder planificar y lograr tratamientos antirretrovirales efectivos. Hasta la fecha no existe un método estándar para medir la adherencia terapéutica que cuente con todos los atributos deseables a la vez, tales como ser de bajo costo, altamente específico, sensible, que permita la medición cuantitativa, continua, reproducible y rápido (OPS,2011). A la fecha existen distintos métodos para la evaluación de la adherencia terapéutica entre los principales métodos tenemos (OPS 2011) (Rodríguez Chamorro M. Á. *et al.*, 2009):

a) Cuestionarios auto-referidos.

Estos se caracterizan por ser métodos sencillos y económicos, sin embargo de ser posible se recomienda utilizarlos combinados con otros métodos. Esta metodología consiste en que el paciente reporte su propia adherencia, estos reportes pueden ser dentro de los últimos 24 a 48 horas, cuatro días, una semana, 30 días o que el paciente recuerde haber omitido alguna dosis (OPS 2011) (Rodríguez Chamorro M. Á. *et al.*, 2009).

En el caso de pacientes con VIH, en diversos estudios se ha demostrado una correlación entre la adherencia auto-referida y la efectividad antirretroviral, sin embargo la sensibilidad de estos estudios suele ser más baja si se compara con métodos más objetivos.

Dentro de las desventajas de estas metodologías, tenemos que comúnmente el paciente suele sobrestimar su observaciones relacionadas con la adherencia, sin embargo, si el paciente presenta buen acercamiento y/o confianza al equipo asistencial los cuestionarios de auto informe presentan una mayor utilidad; una ventaja que se puede observar en este tipo de metodologías de evaluación es la alta gama de cuestionarios pre-diseñados, sin embargo las limitaciones que constantemente se pueden presentar en estos métodos son la subjetividad de los mismos como la falta de adaptación a la población que va ser objeto de estudio.

Dentro de los cuestionarios autos referidos tenemos:

- **Test de Haynes-Sackett.** Este test pregunta al paciente sobre su nivel de cumplimiento al tratamiento y está conformado por dos partes. En la primera, se

procura no interrogar de manera directa al paciente sobre la toma de medicamentos, en esta parte el proveedor de salud se encarga de crear un ambiente de conversación, para que éste toque el tema relacionado con la dificultad para tomar el tratamiento utilizando la frase: *«la mayoría de pacientes tienen dificultades para tomar todos sus comprimidos»*; una vez iniciada la conversación referente a la dificultad en la toma de medicación, la segunda parte del test consiste en realizar la pregunta: *«¿tiene usted dificultades en tomar los suyos?»*. Si el paciente afirma dificultad en la toma de los medicamentos el paciente se considerará no adherente, sin embargo en el caso de que el paciente responda que no presenta dificultades para la toma cabe la posibilidad que no esté diciendo la verdad, de tal manera que en este caso se realiza la pregunta: *«¿cómo los toma?»*: todos los días, muchos días, algunos días, pocos días o rara vez. Y se termina con la pregunta de acuerdo a la siguiente reflexión *«Muchas personas tienen dificultad en seguir los tratamientos, ¿por qué no me comenta cómo le va a usted?»*.

- **Test de Morisky-Green.** Este método consiste en un cuestionario de respuesta dicotómica (SI/NO) y validado para diversas enfermedades crónicas, fue desarrollado originalmente por Morisky, Green y Levine para valorar la adherencia de pacientes con hipertensión arterial. Las ventajas que presenta este test con respecto a otros es que proporciona indicios de las causas por las cuales el paciente no se adhiere a su tratamiento, el cuestionario se centra en valorar si el paciente adopta actitudes correctas con relación con el tratamiento para su enfermedad de tal manera que se considera como no adherente el paciente que presenta actitudes incorrectas.

El paciente es considerado como cumplidor, si responde de forma correcta a las 4 preguntas del test, es decir, No/Sí/No/No. Sin embargo, Existe otra variante, en la cual se modifica la segunda pregunta para permitir que la respuesta correcta sea «no», y de esta forma se define que para ser cumplidor se tenga que responder a las 4 preguntas de la misma forma: No/No/No/No. La pregunta es: ¿Olvida tomar los medicamentos a las horas indicadas?

El cuestionario que se utiliza para realizar la conversación entre el profesional de la salud y el paciente, es el siguiente:

Tabla 10. Test de Morisky-Green

Test de Morisky-Green		SI	NO
1	¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?		
2	¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?		
3	Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?		
4	Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?		

- **Test de la comprobación fingida o «*bogus pipeline*».** Este test tiene la peculiaridad de que se le solicita al paciente que traiga una muestra de orina, indicándole que es para cuantificar los niveles del medicamento tomado. Si el paciente ofrece dificultades para su realización y manifiesta que no toma la medicación se trata de un paciente incumplidor (Rodríguez Chamorro M. Á. *et al.*, 2009).
- **Test de Batalla (Test de conocimiento del paciente sobre la enfermedad).** Este test consiste en una serie de preguntas que se realizan con el fin de evaluar el grado de conocimiento de la enfermedad, de tal manera que se asume que el paciente que presenta mayor conocimiento presenta mayor cumplimiento, este es un test muy utilizado, para evaluar a pacientes con Hipertensión arterial, una peculiaridad de este cuestionario es que presenta una alta sensibilidad, considerándose como no adherente aquel paciente que falle en una de las preguntas. Las preguntas del test se pueden adecuar para otras enfermedades crónicas; el cuestionario es el siguiente (Rodríguez Chamorro M. Á. *et al.*, 2009):

Tabla 11. Test de Batalla.

Test de Batalla.	
1	¿Es la HTA una enfermedad para toda la vida?
2	¿Se puede controlar con dieta y medicación?
3	Cite 2 o más órganos que pueden dañarse por tener la presión arterial elevada.

- **Test de Herrera Carranza.** Este test consiste en cuatro preguntas con el fin de que los pacientes contribuyan a mejorar la adherencia terapéutica en la farmacia comunitaria. El cuestionario es el siguiente:

Tabla 12. Test de Herrera Carranza.

Test de Herrera Carranza.	
1	¿Sabe para qué su médico le ha prescrito tal(es) medicamento(s)?
2	Me gustaría conocer cómo se siente después de terminar por completo su tratamiento.
3	¿Sabe cómo tiene que tomar su medicación?
4	¿Ha hecho del conocimiento de su médico que ha terminado el tratamiento?

- **Test de cumplimiento SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire).** Este es un cuestionario que consta de 6 preguntas, siendo una de ellas semi-cuantitativa (pregunta 5), y fue validado en una población española con SIDA. En este test se considera como no adherente si el paciente responde en la pregunta 1, sí; en la 2, no; en la 3, sí; en la 4, sí; en la 5, C, D o E, y en la 6, más de 2 días. El cuestionario es dicotómico, por tanto, cualquier respuesta en el sentido de no adherencia se considera incumplimiento. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa, asignándose un porcentaje de adherencia según la respuesta: A, 95-100% de adherencia; B, 85-94% de adherencia ; C, 65-84% de adherencia ;D, 30-64% de adherencia y E, menos del 30% de adherencia . (Knobel, H. *et al.*, 2002).

Tabla 13. Test SMAQ.

Test SMAQ.		SI	NO
1	¿Alguna vez olvida tomar la medicación?		
2	¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?		
3	¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal?		
4	¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?		
5	En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?	A: ninguna B: 1-2 C: 3-5 D: 6-10 E: >10	
6	Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?		

- **Escala simplificada para detectar problemas de cumplimiento (ESPA) con el tratamiento antirretroviral.**

La escala simplificada para detectar problemas de cumplimiento (ESPA) es un instrumento que consiste de 6 preguntas de respuesta dicotómica, en las cuales por cada respuesta positiva supone 1 punto y cada respuesta negativa 0 puntos. La ESPA se utiliza en pacientes con VIH con el fin de detectar problemas de adherencia al tratamiento antirretroviral. Debido a su comodidad, es posible considerarla como una herramienta adecuada para detectar a los pacientes que no cumplen con su TAR (Ventura-Cerdá *et al.*, 2006).

b) Concentraciones plasmáticas de fármaco.

El cuantificar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en cuestión es el método más objetivo para poder determinar el grado de adherencia terapéutica sin embargo es un método que al momento es costoso debido a los requerimientos técnicos (OPS 2011) (Rodríguez Chamorro M. Á. *et al.*, 2009) (Muños N, 2002).

c) Evolución clínica con parámetros de efectividad.

El realizar determinaciones de laboratorio o auxiliares de diagnóstico es un método indirecto que ayuda a determinar si se están cumpliendo los objetivos terapéuticos de los fármacos, de tal manera que en el caso de pacientes con VIH la evolución clínica, la carga viral y el estado inmunológico son parámetros que se deben tomar en cuenta cuando se plantea evaluar la adherencia a la TAR, sin embargo debe de utilizarse como consecuencia de la falta de adherencia no como un método diagnóstico (OPS, 2011) (Muños N, 2002).

d) Sistemas de control electrónico de apertura de los envases (MEMS, del inglés *Medication Event Monitoring System*).

Estos son dispositivos que son capaces de registrar el momento en que un envase de medicamentos es abierto (día, hora) siendo a la fecha uno de los métodos indirectos más confiables y objetivos para determinar el grado de adherencia terapéutica he incluso se ha utilizado como método de referencia, debido que ha presentado una alta correlación con la efectividad del tratamiento (Rodríguez Chamorro M. Á. *et al.*, 2009).

La limitante de este método es el alto costo de adquisición del sistema y la dificultad para poder utilizarlo en todo tipo de envases (Rodríguez Chamorro M. Á. *et al.*, 2009).

Otra cuestión que se señala como desventaja del MEMS es que esta metodología solamente registra la extracción del medicamento del envase que se utiliza sin embargo, se vuelve imposible el conocer si realmente el paciente se administró el medicamento (Rodríguez Chamorro M. Á. *et al.*, 2009) (OPS 2011).

e) Recuento del medicamento.

Este es un método indirecto especialmente útil para enfermedades crónicas, el cual consiste en evaluar el grado de adherencia en términos de porcentajes de acuerdo al número de unidades prescritas. La fórmula para evaluar el porcentaje de adherencia se calcula de la siguiente manera (OPS 2011) :

$$\% AT = \frac{\text{Número de unidades dispensadas} - \text{Número de unidades no utilizada}}{\text{Número de unidades prescritas}}$$

Sin embargo, al igual que todas las metodologías presenta limitantes por cuestiones técnicas durante la aplicación rutinaria, debido al requerimiento de tiempo y de personal. Otra desventaja que presenta es la fácil manipulación ya que el paciente podría no mostrar (podría haberlas desechar previo al recuento) la totalidad de unidades no utilizadas (No administradas) y también la limita el requerir la colaboración de los pacientes (OPS 2011) (Rodríguez Chamorro M. Á. *et al.*, 2009) .

2.17.6. Importancia de la Adherencia al tratamiento antirretroviral.

La adherencia terapéutica óptima es fundamental para el éxito de cualquier tipo de tratamiento farmacológico entre ellos en TAR. En el contexto de la infección por el VIH, el control de la replicación del virus depende de varios factores, sin embargo, uno de los factores primordiales es la presencia de concentraciones plasmáticas de antirretrovirales que sean capaces de inhibir la replicación del VIH. En pacientes con adherencia terapéutica sub-óptima se presenta el fracaso terapéutico caracterizado por un deterioro inmunológico, lo cual aumenta el riesgo de mortalidad. Este fenómeno se deriva de las características propias al VIH, ya que a concentraciones sub-óptimas de antirretrovirales el VIH puede continuar su

ciclo de replicación e incluso desarrollar resistencia (OPS 2011). De acuerdo a un meta-análisis publicado por Bezabhe y colaboradores en 2016, el cual incluyó 43 estudios (27 905 participantes) de 26 países distintos, se determinó que el 63.4% de los pacientes presentó adherencia óptima, y se pudo demostrar que los pacientes con adherencia optima ($\geq 98-100\%$, $\geq 95\%$, $\geq 80-90\%$) presentaron menor riesgo de fracaso virológico), los resultados de este meta-análisis sugiere un punto de corte “menos estricto” que el utilizado actualmente ($>95\%$ de adherencia). (Bezabhe *et al.*, 2016).

El incumplimiento terapéutico o la adherencia terapéutica sub-óptima, tienen consecuencias económicas, debido a que no se cumplen los objetivos de salud lo cual lleva al aumento de los costos de atención: aumento de hospitalizaciones o el número de visitas a centros de atención e incluso a la sala de urgencias, aumentando así el número de pruebas diagnósticas, número de dosis o fármacos para tratar el nuevo padecimiento. En el caso de EE.UU, se ha estimado un costo adicional de 100,000 millones de dólares por año como consecuencia del uso incorrecto de los medicamentos, de esta cantidad una cuarta parte del costo corresponde a ingresos hospitalarios y 70,000 millones derivado de la pérdida de productividad y/o muerte prematura (Bezabhe *et al.*, 2016).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falta de adherencia al tratamiento de las enfermedades crónicas es un problema de salud pública a nivel mundial sumamente alarmante. En los países desarrollados las tasas de adherencia al tratamiento alcanzan apenas un promedio del 50%, sin embargo, en los países en desarrollo las tasas de adherencia son aún menores (OMS, 2005).

Los problemas con la adherencia terapéutica, pueden comprometer la efectividad esperada para un tratamiento, afectando por ende el estado de salud poblacional, la calidad de vida e impactando directamente los costos económicos.

En el caso de la infección por VIH, la adherencia terapéutica se convierte en una estrategia para lograr la efectividad terapéutica, en términos de supresión viral. A raíz de la instrumentación de programas de cobertura para tratamientos antirretrovirales, se observaron resultados favorables para el control de la infección por VIH (OPS, 2011).

La organización mundial de la salud instrumentó estrategias relacionadas con el VIH, a fin de controlar la epidemia de VIH/SIDA formulando tres metas principales la primera consiste en aumentar al 90% la proporción de personas con VIH que conoce su diagnóstico, la segunda meta, consiste en aumentar al 90% la proporción de personas bajo tratamiento antirretroviral y la tercera meta consiste en aumentar al 90% la proporción de personas bajo tratamiento se encuentren en estado de supresión viral. En el caso de México, al año 2016 un total de 210 000 personas viven con VIH y 127 000(60.47%) se encuentran en TAR, de las cuales solo 106 000 personas han logrado la supresión viral representando el 83.46%.

En Baja California, al año 2016 alrededor de 1720 personas se encontraban en TAR, de éstas sólo 1000 lograron tener carga viral menor a 400 copias representando un 58.14% de efectividad, siendo ésta menor a la media descrita para el resto del país; estos resultados nos indican que aún con una alta cobertura de tratamiento antirretroviral, si no se logra una tasa óptima de adherencia terapéutica no es posible el control del estado virológico de la mayoría de los pacientes que viven con VIH (CENSIDA,2016).

HIPÓTESIS

CAPÍTULO IV.

HIPÓTESIS.

4.1. Hipótesis Alternativa.

En migrantes con VIH que viven en la Frontera Internacional Tijuana (MEX)-San Diego (EE. UU), la adherencia a la terapia antirretroviral es un factor determinante del estado virológico del paciente, impactando en términos farmacoeconómicos.

4.2. Hipótesis Nula.

En migrantes con VIH que viven en la Frontera Internacional Tijuana (MEX)-San Diego (EE. UU), la adherencia a la terapia antirretroviral **no** es un factor determinante del estado virológico del paciente, no impactando en términos farmacoeconómicos.

OBJETIVOS

5.1. Objetivo general.

El objetivo principal de la presente investigación es evaluar el impacto de la adherencia al TAR en el estado de salud (en términos virológicos), económico (en términos de Razón costo-efectividad) y en la mortalidad de migrantes VIH+ de la frontera Internacional Tijuana (MEX)-San Diego (EE. UU).

5.2. Objetivos específicos.

5.2.1. Objetivo específico 1. Describir y evaluar con la prueba estadística de Razón de Momios cuales factores sociodemográficos se asocian a la adherencia al TAR en migrantes VIH+ de la frontera Internacional Tijuana (MEX)-San Diego (EE. UU).

5.2.2. Objetivo específico 2. Describir y evaluar con la prueba estadística de Razón de Momios cuales factores socioculturales se asocian a la adherencia al TAR en migrantes VIH+ de la frontera Internacional Tijuana (MEX)-San Diego (EE. UU).

5.2.3. Objetivo específico 3. Describir y evaluar con la prueba estadística de Razón de Momios cuales hábitos de utilización de medicamentos se asocian a la adherencia al TAR en migrantes VIH+ de la frontera Internacional Tijuana (MEX)-San Diego (EE. UU).

5.2.4. Objetivo específico 4. Determinar utilizando la Razón de Momios (OR) si la presencia o ausencia de adherencia terapéutica se asocia con un mayor riesgo de co-infección con tuberculosis, VHC e Infecciones de Transmisión Sexual en migrantes VIH+ bajo Terapia con Antirretrovirales en la frontera Internacional Tijuana (MEX)-San Diego (EE. UU).

DESARROLLO EXPERIMENTAL

CAPÍTULO VI.

DESARROLLO EXPERIMENTAL.

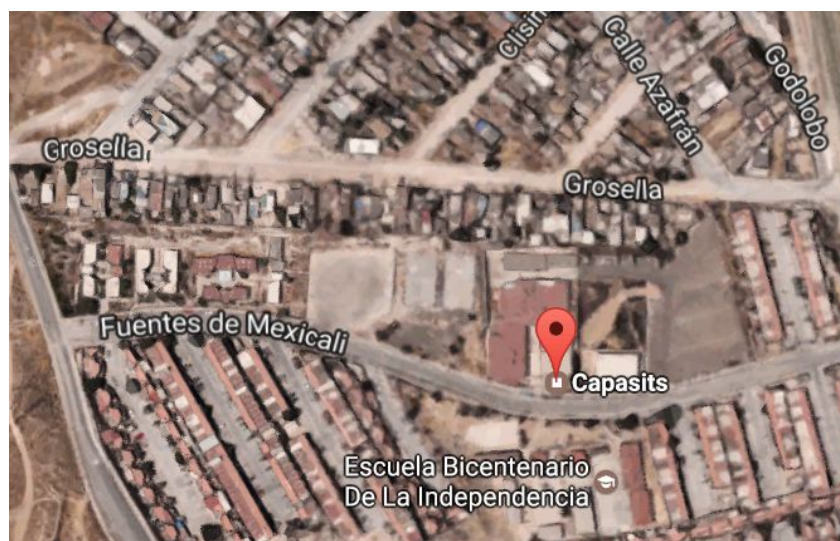
6.1. Diseño del estudio.

Estudio prospectivo, observacional y transversal.

6.2. Sitio de reclutamiento de pacientes.

El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo durante el periodo que comprende el mes de Junio de 2014 a diciembre de 2016; en el Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual (CAPASITS) de la ciudad de Tijuana B.C ubicado en la calle Fuentes de Mexicali, sin número. CAPASITS Tijuana, limita al norte con la colonia Francisco Villa Segunda Sección al este con la colonia Vista palmillas I, al oeste con Fideicomiso el Florido y al sur con Hacienda Santa María.

Figura 8. Localización geográfica del sitio de reclutamiento de pacientes.



6.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Para la realización de este estudio, se definieron los criterios de selección para los pacientes que participaron. Siendo los siguientes:

6.3.1. Criterios de inclusión.

Se definieron como criterios de inclusión:

- Pacientes migrantes, de ambos sexos, mayores de 18 años con prevalencia serológica de VIH.
- Pacientes sometidos a algún esquema antirretroviral con un tiempo mínimo de tratamiento de 1 mes al inicio del estudio.
- Los pacientes seleccionados deben presentar al menos una determinación de CV (Carga Viral) en el Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de ARV (SALVAR) en un lapso de 3 meses antes del inicio del ensayo.
- Pacientes que acepten la aplicación del Instrumento de recolección de datos y de la evaluación de adherencia terapéutica.

6.3.2. Criterios de exclusión.

Se definieron como criterios de exclusión:

- Pacientes que se nieguen a firmar el consentimiento informado.
- Pacientes que se nieguen a responder la totalidad de las preguntas del instrumento de recolección de datos.
- Pacientes que se nieguen a responder al menos una pregunta del instrumento de evaluación de Adherencia Terapéutica.

6.3.3. Criterios de eliminación.

- Pacientes tratados en otros centros de atención médica (Diferentes al CAPASITS).
- Paciente que no cuente con expediente en el SALVAR.

Los individuos excluidos o eliminados no fueron tomados en cuenta en el análisis estadístico de los resultados.

6.4. Variables.

Las **variables dependientes** e independientes se describen en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Variables incluidas en el Estudio.

Variable Dependiente	Variable Independiente
Fallo Viroológico	Edad
Mortalidad	Género
Razón Costo efectividad.	Preferencia sexual
Adherencia Terapéutica	Grado de escolaridad
Porcentaje de adherencia	Tener hijos
Abandono terapéutico	Historial penitenciaria
	Región de procedencia
	Relaciones sexuales de Riesgo (RSR)
	Tiempo viviendo con VIH
	Trabajo sexual
	Consumo de Drogas
	Número de drogas que consume
	Presencia de trastorno psicológico
	Tipo de tratamiento antirretroviral
	Interacciones Farmacológicas Potenciales
	Polimedicación
	Tener terapia concomitante
	Automedicación

6.5. Recoleccion de datos.

Para los tres componentes del estudio, se realizó la recolección de datos de acuerdo a cinco secciones principales:

6.5.1. Datos sociodemográficos.

Esta sección se obtuvo entrevistando al paciente y su objetivo fue registrar datos sociodemográficos tales como:

- Edad (años cumplidos al inicio del estudio),
- Género (Femenino, Masculino),
- Preferencia sexual (Homosexual, bisexual y heterosexual),
- Último grado de escolaridad (Analfabetismo, primaria, secundaria, carrera técnica, bachillerato y estudios de licenciatura),
- Tener Hijos (Si/No),
- Número de Hijos,
- Hijos con VIH (Si/No)
- Historial de reclusión penitenciaria,
- Región de procedencia.

6.5.2. Hábitos socioculturales.

Estos datos se obtuvieron de manera autoreferida en la entrevista con el objetivo de documentar hábitos socioculturales y factores de riesgo, los factores documentados para cada paciente fueron:

- Tener relaciones sexuales de riesgo (RSR),
- Dedicarse al trabajo sexual.
- Consumo actual de alcohol
- Hábitos consumo de drogas.
- Usuario de drogas inyectables (UDI).
- Hábito de compartir jeringas no estériles.

6.5.3. Determinación de las Características psicológicas.

Las características psicológicas fueron recogidas de las notas del servicio de psicología de CAPASITS Tijuana con el fin de documentar los trastornos psicológicos (baja autoestima, ansiedad, angustia, depresión y neurosis), en caso de presentarse en alguno de los pacientes incluidos en el estudio. Los trastornos psicológicos fueron clasificados con base al Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales versión 4 (en inglés, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, abreviado DSM-IV), el cual es editado por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (en inglés, *American Psychiatric Association* abreviado APA).

6.5.4. Características Farmacoterapéuticas.

Estos datos se obtuvieron del historial clínico de los pacientes y se corroboraron en entrevista; dentro de los datos obtenidos fueron el tipo de Terapia antirretroviral, número de tabletas de antirretrovirales que toma, tratamiento concomitante, Número y tipo de Fármacos concomitantes.

6.6. Evaluación de la adherencia terapéutica y porcentaje de Adherencia terapéutica.

Para evaluar la adherencia se utilizó el test SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*) conformado por 6 preguntas, de las cuales 4 son dicotómicas (preguntas 1 a la 4), una pregunta (la pregunta 5) tiene carácter semicuantitativo y la pregunta número 6 es abierta para registrar el número de días que el paciente omitió su terapia antirretroviral (Tabla 13).

El Test SMAQ clasifica a los pacientes como paciente No Adherente (o con adherencia sub-óptima), si los pacientes responden el test de acuerdo a los siguientes criterios:

- Paciente que responde en la pregunta 1, Si;
- en la pregunta 2, no;
- en la pregunta 3, sí;
- en la pregunta 4, sí;
- en la pregunta 5, C, D ó E, y
- en la pregunta 6, mayor a 2 días.

El porcentaje de adherencia terapéutica (%AT) se obtuvo utilizando la pregunta 5 del test SMAQ, la cual tiene un carácter semicuantitativo y considera una %AT entre 95-100% si la respuesta es A, 85-94% si la respuesta es B, 65-84% si la respuesta es C, de 30-64% si la respuesta es D y menor al 30% si la respuesta es E.

Se considera como adherente aquel paciente que tenga un %AT entre 95% y 100% y paciente no adherente, al que presente una %AT menor a 95%.

6.7. Determinación de pacientes con abandono terapéutico.

Se consideró paciente con historial de abandono terapéutico, a todo aquel paciente que por cualquier circunstancia suspendió la administración continua de su TAR por más de 30 días.

6.8. Determinación de hábitos de automedicación.

Para la determinación de los hábitos de automedicación se entrevistó al paciente y se definió como paciente con hábitos de automedicación a todo aquel que se administra medicamentos sin una prescripción y/o supervisión médica previa. Incluyendo fármacos que toman por recomendaciones de familiares amigos y/o empleados de farmacia.

6.9. Determinación de la polimedicación.

Para la determinación de polimedicación utilizaron cuatro criterios:

1. El primero corresponde al de la OMS (OMS,2004) el cual considera como paciente poli medicado aquel que tome 3 o más medicamentos.
2. El segundo criterio corresponde al publicado por Rollason y Vogt (Rollason y Vogt, 2003) el cual en pacientes ambulatorios se considera polimedicado si toma 4 fármacos y en pacientes Institucionalizados si toma 5 fármacos distintos. Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron considerados como pacientes ambulatorios.
3. El tercer criterio de polimedicación evaluado fue el de Monane y colaboradores (monane et al.,1997) en el cual se clasifica como paciente poli medicado aquel que presenta terapia con cinco o más fármacos.

4. El cuarto criterio de clasificación fue el de Bjerrum y colaboradores (Bjerrum et al., 1997) el cual consiste en tres niveles de polimedición:

- Polimedición Menor: 2-3 fármacos
- Polimedición Moderada: 4-5 fármacos
- Polimedición Mayor: >5 fármacos.

Por tanto, se consideró a un paciente como polimedicado si cumplía con los cuatro criterios (OMS (OMS,2004); Rollason y Vogt (Rollason y Vogt, 2003); Monane y colaboradores (monane et al.,1997); Bjerrum y colaboradores (Bjerrum et al., 1997) (pacientes con polimedición Moderada a Mayor).

6.10. Definición del tipo de Interacciones farmacológicas Potenciales.

La clasificación de las interacciones farmacológicas potenciales se llevó a cabo de acuerdo a la siguiente tabla:

Tabla 15. Clasificación de las interacciones farmacológicas potenciales.

Clasificación	Observación
Mayor	Todas aquellas interacciones potenciales que son Clínicamente significativas y en las cuales es necesario evitar tales combinaciones de fármacos; El riesgo de la interacción supera el beneficio.
Moderada	Todas aquellas interacciones potenciales que son de manera moderada clínicamente significativas . De tal manera que puede ser necesarios evitar tales combinaciones o usarlas sólo bajo circunstancias especiales.
Menor	Todas aquellas interacciones potenciales que son Mínimamente significativos clínicamente . Siendo necesario considerar minimizar el riesgo y evaluando el riesgo y considerar un medicamento alternativo, tomar medidas para eludir el riesgo de interacción y / o establecer un plan de monitoreo.

6.11. Determinación de la Carga Viral.

En este estudio consideramos al menos dos determinaciones de Carga Viral (CV) reportadas en copias de RNA-VIH-1/ml; éstas se obtuvieron del registro de cada paciente (en el historial clínico) y se utilizaron las determinaciones más cercanas a la fecha de inclusión en el ensayo (sin sobrepasar 4 semanas) y la determinación final deberá tener un espacio temporal con respecto a la primera de al menos 48 semanas, pudiendo existir determinaciones intermedias.

6.12. Definición de pacientes en control virológico.

En este estudio se consideró como paciente en control virológico a todo aquel que presentó una CV (Carga Viral) menor o igual a 50 Copias de RNA-VIH-1/ml de manera continua y persistente.

6.13. Definición de paciente en fallo virológico.

En este estudio se consideró como paciente con fallo virológico a todo aquel que presentó una CV (Carga Viral) repetidamente por encima de 1000 copias ARN/mL después de haber iniciado la TAR.

6.14. Porcentaje de Reducción de Carga Viral.

Para conocer el cambio en el número de Copias de RNA-VIH-1/mL en los pacientes incluidos en el estudio se calculó el porcentaje de reducción de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\%R_{CV} = \left[\frac{\text{Log}CV_{Final} - \text{Log}CV_{inicial}}{\text{Log}CV_{inicial}} \right] \times 100\%$$

6.15. Determinación de los costos de la terapia antirretroviral.

Para el análisis de costos se utilizó la lista de precios de medicamentos disponibles para el programa de Acceso Gratuito a Tratamiento a Personas con VIH sin seguridad social, publicados en el portal del Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el SIDA

(CENSIDA). Para cada uno de los pacientes, se determinó los antirretrovirales que se les proporcionó en el CAPASITS Tijuana, a fin de calcular el costo Mensual del TAR.

El impacto económico fue medido en términos de salarios mínimos, utilizando el salario mínimo vigente para el año 2016 según la lista Histórica de salarios mínimos del Sistema de Administración Tributaria (SAT), fijándolo en \$ 73.04 para la zona única.

6.16. Cálculos Farmacoeconómicos.

En el estudio también se determinó la Razón costo-efectividad (R_{c-e}), utilizando como parámetro de efectividad el lograr una carga viral (CV) <50 copias de ARN de VIH/ml por al menos 48 semanas; la fórmula utilizada fue la siguiente:

$$R_{c-e} = \frac{\sum \text{Costo Mensual de TAR}}{\text{No. Pacientes con CV} < 50 \text{ copias ARN} / \text{mL}}$$

Para estimar los costos de la terapia antirretroviral se utilizó la lista de precios vigente de Medicamentos disponibles para el programa de **Acceso Gratuito a Tratamiento a Personas con VIH sin seguridad social**, adquiridos por el Fondo de Gastos Catastróficos del Seguro Popular. Los costos se describen en el **ANEXO 3**.

6.17. Análisis estadístico.

En el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva para (distribución de frecuencias y/o porcentual) para las variables cualitativas tales como: género del paciente, preferencia sexual, escolaridad, estado civil, tener hijos, región de procedencia, estado migratorio, hábitos sexuales, consumo de alcohol, y fármacos de abuso, uso de drogas inyectables, estado psicológico, tipo de TAR, número de tabletas de ARV por día, tener terapias concomitantes, polimedicación, interacciones farmacológicas, adherencia terapéutica, porcentaje de adherencia, tiempo viviendo con VIH (TVV), presencia de fallo virológico, ITS, co-infección con tuberculosis, co-infección con el Virus de hepatitis C (VHC), co-infección con sífilis, co-infección con chancro, co-infección con gonorrea.

También se utilizaron medidas de tendencia central (Media, Desviación estándar y/o valor máximo y mínimo) para variables continuas como: edad, carga viral, porcentaje de reducción de carga viral, costo total de la TAR, costo mensual de la TAR, costo de la TAR/día. En las

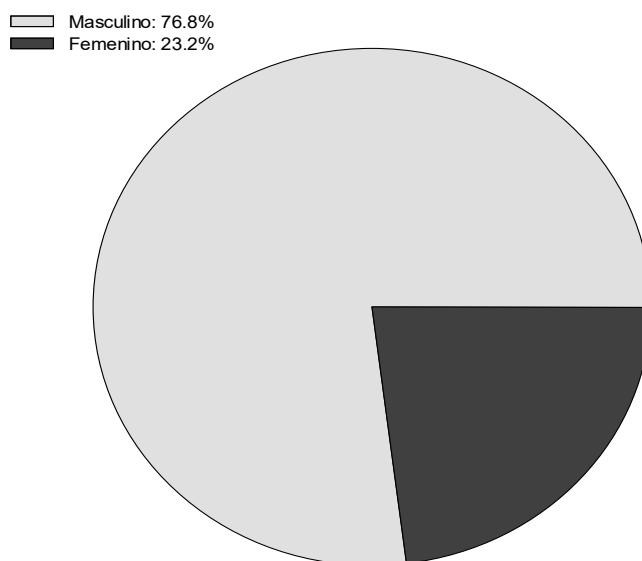
medidas de asociación entre variables a evaluar, la asociación de variables con la adherencia terapéutica y fallo virológico (FV), se utilizó el intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

7.1. Datos sociodemográficos.

En el centro de atención se trataron 186 pacientes migrantes con infecciones de transmisión sexual y SIDA de los cuales solo 99 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron del género masculino representando el 76.8%(n=76) y el género femenino solo representó 23.2% (n=23), (**Figura 9**).

Figura 9. Distribución porcentual del género en los pacientes incluidos(n=99).



7.1.1. Edad.

La edad promedio de los pacientes incluidos en este estudio fue de $38,82 \pm 9$ años (media \pm desviación estándar), siendo la edad máxima 66 años, el tiempo promedio de estos pacientes viviendo con VIH fue de $6,01 \pm 5,53$ años (media \pm desviación estándar).

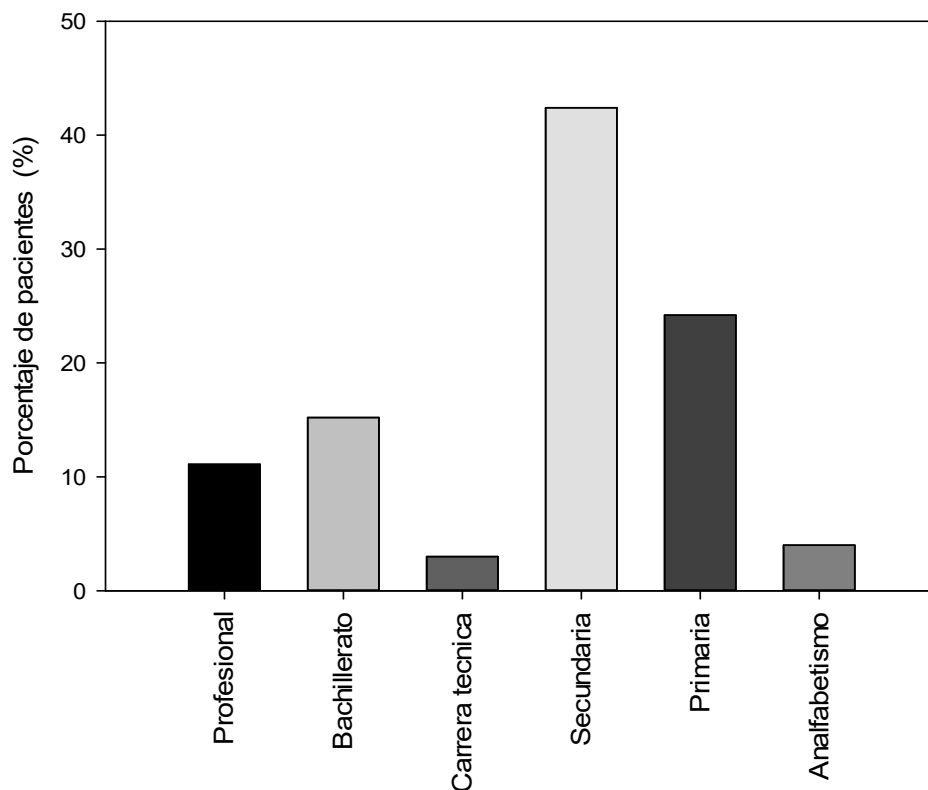
7.1.2. Preferencia Sexual.

En cuanto a la preferencia sexual, la más frecuente fue de carácter heterosexual (70.7%), el 6.1% (n=6 pacientes) bisexual y 23.2%(n=23 pacientes) homosexual.

7.1.3. Escolaridad.

Con respecto grado de escolaridad el 4% (n=4 pacientes) de los pacientes refirieron ser analfabetas, en el 24.2% (n=24 pacientes) su último grado de escolaridad fue la primaria, el 42.4% (n=42 pacientes) estudió la secundaria, el 3% (n=3 pacientes) estudió una carrera técnica, el 15.2% (n=15 pacientes) estudió el bachillerato, mientras que el 11.1% (n=11 pacientes) terminó una carrera profesional (**Figura 10**).

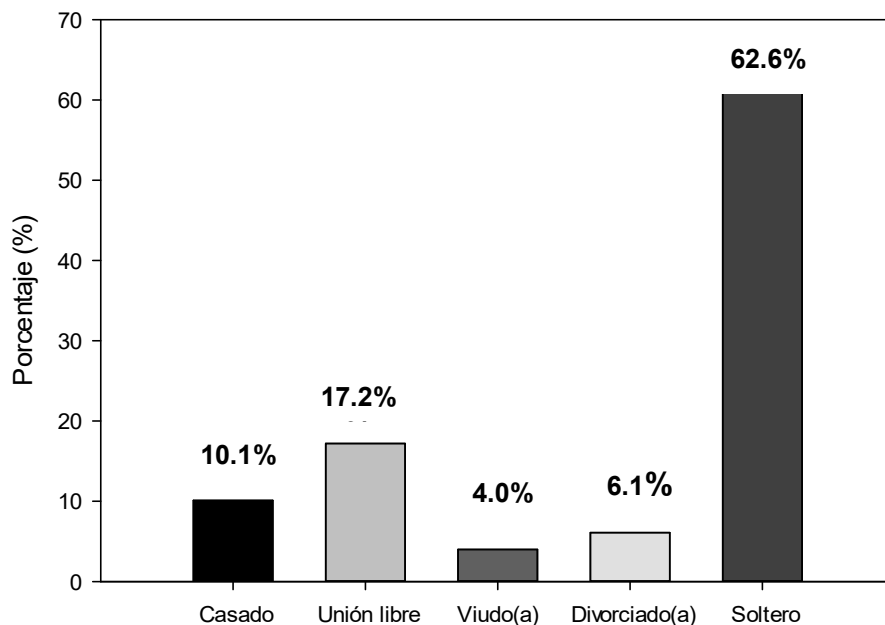
Figura 10. Distribución porcentual del último grado de escolaridad (n=99).



7.1.4. Estado civil.

Más de la mitad de los pacientes incluidos eran solteros (62.6%), 17 estaban en unión libre (17.2%), 10 pacientes (10.1%) estaban casados, 6 pacientes (6.1%) se encontraban divorciados y 4 pacientes (4.0%) eran viudos (**Figura 11**).

Figura 11. Distribución porcentual del estado civil (n=99).



7.1.5. Hijos.

El 56.57% (n=56 pacientes) de los pacientes tienen hijos, la media de hijos por paciente fue de 1.54, el número máximo de hijos por paciente fue de 7 y se presentó en un paciente femenino, el 46.1% de los pacientes (n=35 pacientes) de género masculino tienen hijos, mientras que sólo el 37.5% de los pacientes del género femenino (n=21 pacientes) tienen al menos un hijo. Del total de los pacientes que tenían hijos (n= 56 pacientes), el 10.56% tienen al menos un hijo que vive con VIH/SIDA, siendo principalmente del género masculino, con un porcentaje total de 7.14% (**Tabla 10**).

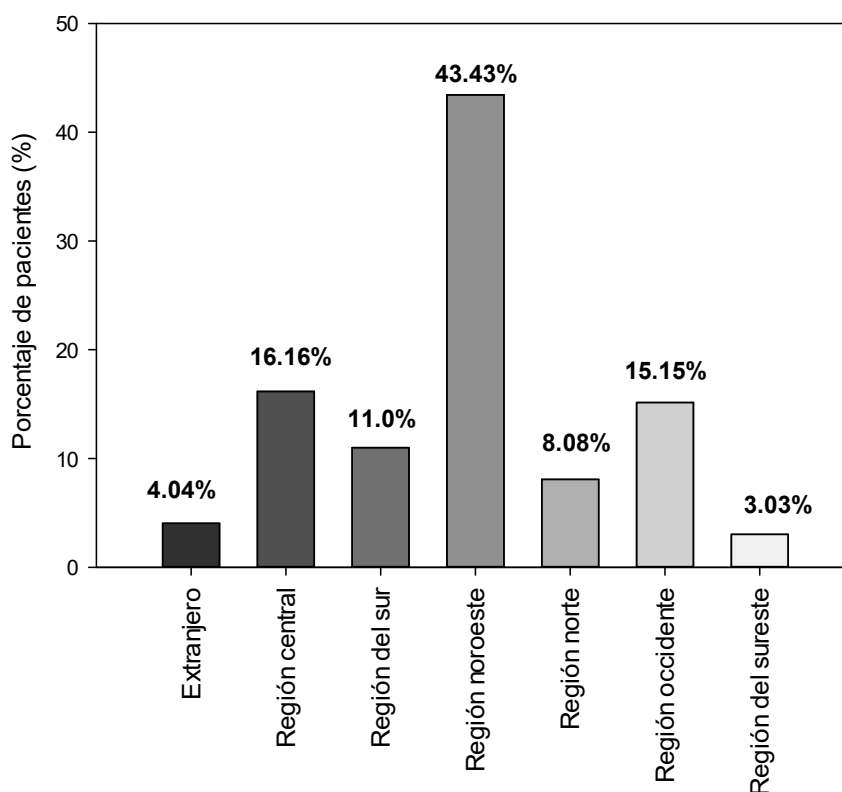
Tabla 16. Número de pacientes con hijos (con base al género).

Género	Tiene Hijos		Total
	NO	SI	
Femenino	2	21	23
Masculino	41	35	76
Total	43	56	99

7.1.6. Región de procedencia.

La región de procedencia de los pacientes incluidos en este estudio, se distribuyó de la siguiente manera: 4.04% de los pacientes procedía del extranjero (2 pacientes de Estados Unidos, 1 paciente de Colombia y 1 de Honduras), el 16.16% de la región central del país, el 3.03% de la región sureste, el 11.0% de la región del sur del país, el 43.43% procedía del noroeste del país, el 8.08% de la región del norte y 15.15% del occidente del país (**Figura 12**).

Figura 12. Distribución porcentual por región de procedencia (n=99).



7.1.7. Estado Migratorio.

Solo el 5.05% de los pacientes incluidos pueden cruzar legalmente a Estados Unidos; el 80.81% no piensa regresar a su ciudad de origen, el 47.47% residió en Estados Unidos, de

los cuales el 32.32% fueron deportados a México y el 13.13% piensa cruzar ilegalmente a Estados Unidos (**Tabla 17**).

Tabla 17. Estado Migratorio (n=99).

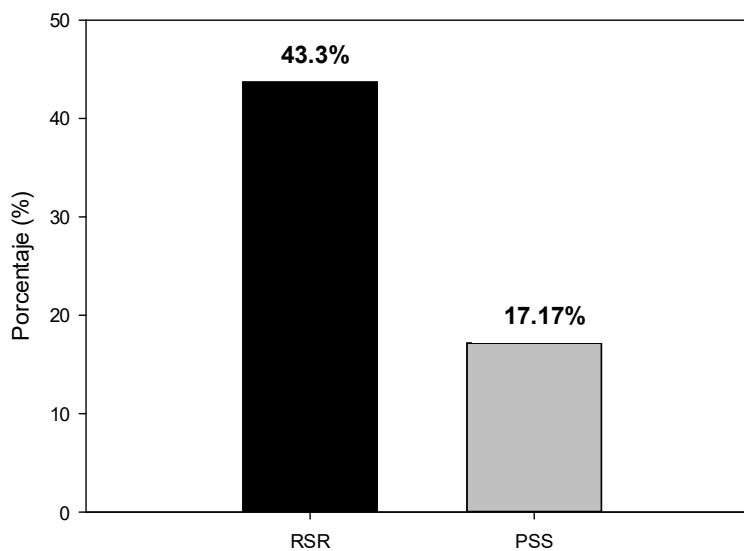
Estado migratorio	
Piensa regresar a Estados Unidos	Si: 19 pacientes (19.19%) No: 80 pacientes (80.81%)
Residió en Estados Unidos	Si: 47 (47.47%); pacientes Deportados: 15(32.32%) No: 52 (52.53%)

7.2. Factores de riesgo.

7.2.1. Hábitos sexuales.

Del total de los pacientes que participaron en el estudio, el 43.4% reportó haber tenido Relaciones Sexuales de Riesgo (RSR) y el 17.17% de los pacientes han tenido empleo como prestador de servicios sexuales (PSS) (**Figura 13**).

Figura 13. Distribución de hábitos sexuales (n=99).

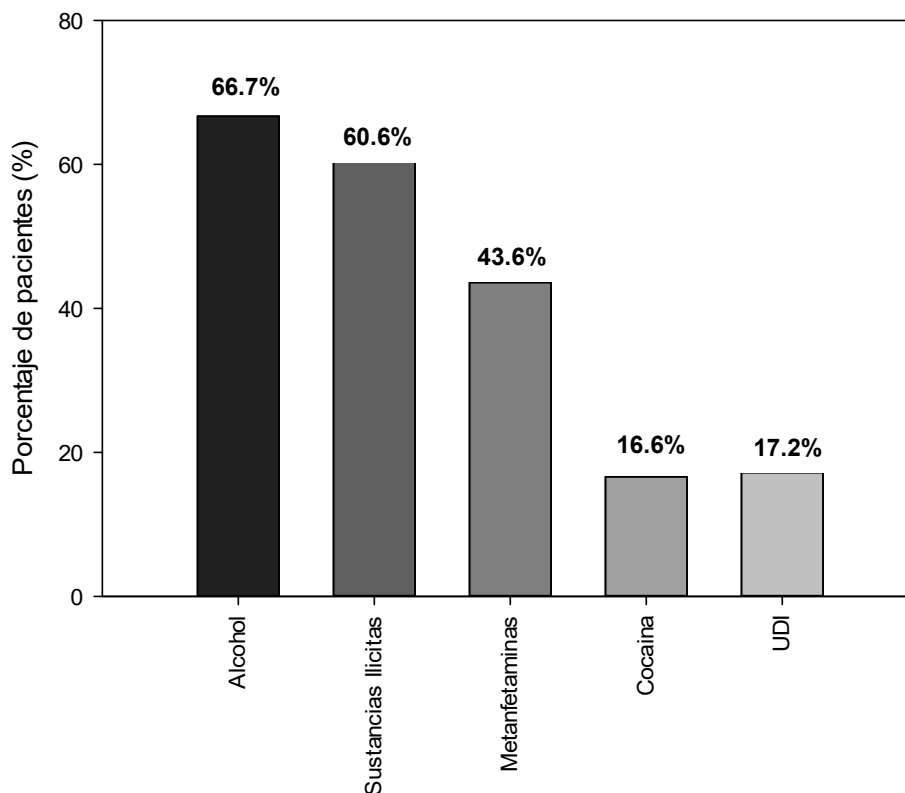


PSS: Prestador de servicios sexuales; RSR: Relaciones Sexuales de Riesgo

7.2.2. Consumo de Alcohol y sustancias ilícitas.

El 66.7% de los pacientes del estudio reportó consumir alcohol, mientras el 60.6% utilizaba al menos un fármaco de abuso, de este universo de pacientes, el 43.6% consumía metanfetaminas, el 16.6% cocaína, el 17.2% eran Usuarios de Drogas Inyectables (UDI), de los cuales sólo el 1% compartió jeringas no estériles (Figura 14).

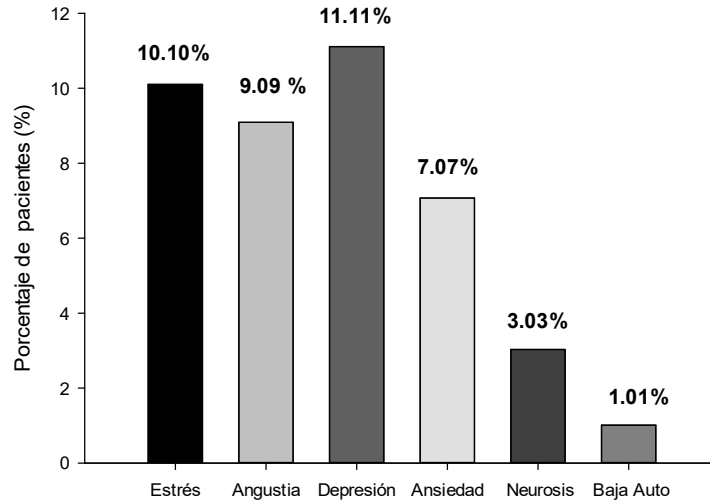
Figura 14. Distribución porcentual del Consumo de Alcohol y fármacos de abuso (n=99).



7.3. Estado psicológico.

De acuerdo a los trastornos psicológicos evaluados en el centro de atención, el 10.10% padecía estrés, el 9.09% angustia, 11.11% depresión, 7.07% ansiedad, 3.03% neurosis y 1.01% baja autoestima. (Figura 15).

Figura 15. Distribución porcentual del estado psicológico de los pacientes (n=99).

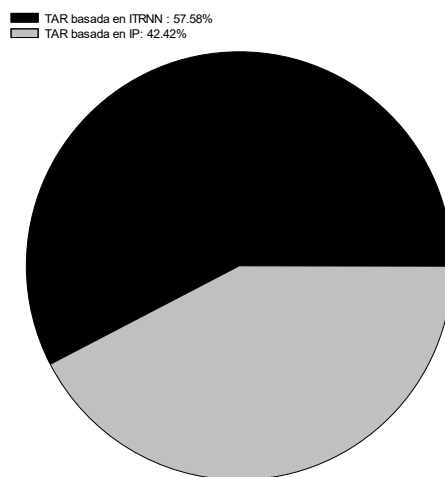


7.4. Características Farmacoterapéuticas.

7.4.1. Esquemas Antirretrovirales.

El 57.58% de los pacientes incluidos estaba sometido a TAR basada en Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósidos (ITRNN), y en el 42.42% su TAR incluía Inhibidores de la Proteasa (IP), (Figura 16).

Figura 16. Tipo de Terapia antirretroviral (n=99).



TAR: Tratamiento antirretroviral; ITRNN: Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleosídicos.

El 79.80% de los pacientes se encontraban en TAR de primera línea, el 19.19% en un esquema de ARV's alternativo y solamente el 1.01% presentaba un esquema antirretroviral no recomendado (ABC+(SQV/r)). La **Tabla 18** muestra la distribución los esquemas de TAR.

Tabla 18. Esquemas antirretrovirales de la muestra (n=99).

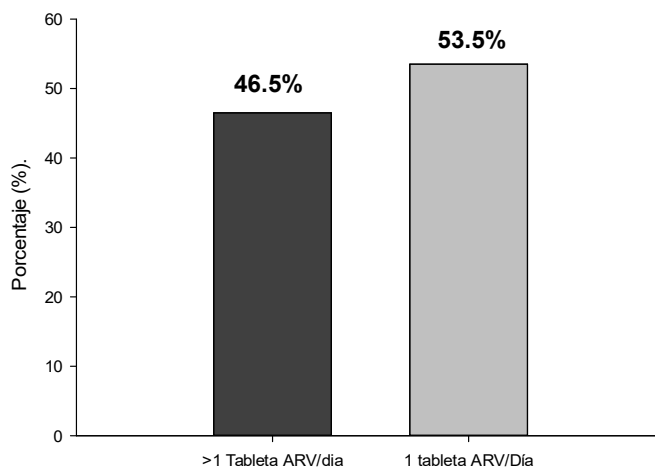
Tipo de tratamiento antirretroviral	Esquema de Antirretrovirales	Numero de pacientes (n)	Porcentaje pacientes (%)
Basado en IP (n=42)	3TC+AZT+(LPV/r) (n=1)	1	2.4
	ABC+ ddl+(LPV/r) (n=3)	3	7.1
	ABC+(SQV/r) (n=1)	1	2.4
	ABC+3TC+(ATV/r) (n=1)	1	2.4
	ABC+3TC+(LPV/r) (n=2)	2	4.8
	ABC+3TC+(SQV/r) (n=3)	3	7.1
	ABC+ddl+(SQV/r) (n=1)	1	2.4
	ABC+TDF+(LPV/r) (n=1)	1	2.4
	AZT+3TC+(LPV/r) (n=1)	1	2.4
	FTC+TDF+(ATV/r) (n=5)	5	11.9
	FTC+TDF+(LPV/r) (n=12)	12	28.6
	FTC+TDF+(SQV/r) (n=7)	7	16.7
	TDF+AZT+(LPV/r) (n=1)	1	2.4
	TDF+ddl+(LPV/r) (n=3)	3	7.1
	TOTAL	42	100.0
Tipo de tratamiento antirretroviral	Esquema de Antirretrovirales	Numero de pacientes (n)	Porcentaje pacientes (%)
Basada en ITRNN (n=57)	3TC+ZDV+EFV (n=1)	1	1.8
	ABC+3TC+EFV (n=1)	1	1.8
	ABC+ddl+EFV (n=1)	1	1.8
	FTC+TDF+EFV (n=54)	54	94.7
	TOTAL	57	100.0

ABC: Abacavir ; AZT: Zidovudina; ATV:atazanavir/Ritonavir; ddl: Didanosina; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabina; LPV/r: Loponavir/Ritonavir; 3TC: Lamivudina; TDF: Tenofovir ; SQV/r: Saquinavir/Ritonavir; IP: inhibidor de proteasa; ITRNN: Inhibidor de la transcriptasa inversa (no nucleósido).

7.4.2. Número de tabletas de TAR diarias.

El 46.5% de los pacientes toma más de una tableta por día como parte de su TAR, con un promedio 3.03 tabletas de ARV's/día. La tabla **Figura 17** Muestra la distribución de pacientes según el número de tabletas que tomaban.

Figura 17. Número de tabletas de ARV tomadas por día.

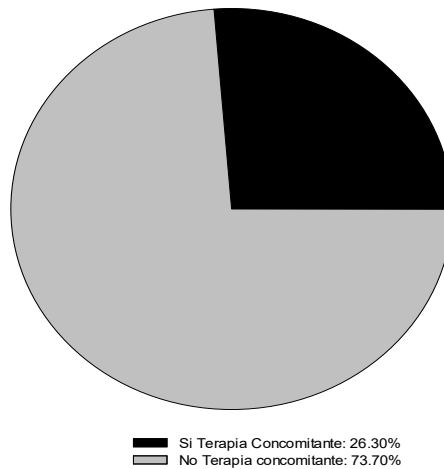


ARV: antirretroviral.

7.4.3. Terapias concomitantes.

El 26.3% de los pacientes tenían terapias concomitantes a su TAR, de las cuales el 65.38% era con antibióticos, el 50% con analgésicos, el 26.92% con antimicóticos, el 11.53% con antivíricos, el 23.07% con antihistamínicos, el 42.30% con fármacos del sistema gastrointestinal, el 11.53% con fármacos para el aparato respiratorio, mostrando la misma distribución porcentual para los antiepilépticos (11.53%). La media de fármacos co-medicados fue de 4.37 ± 3.25 Fármacos/persona. (**Figura 18**).

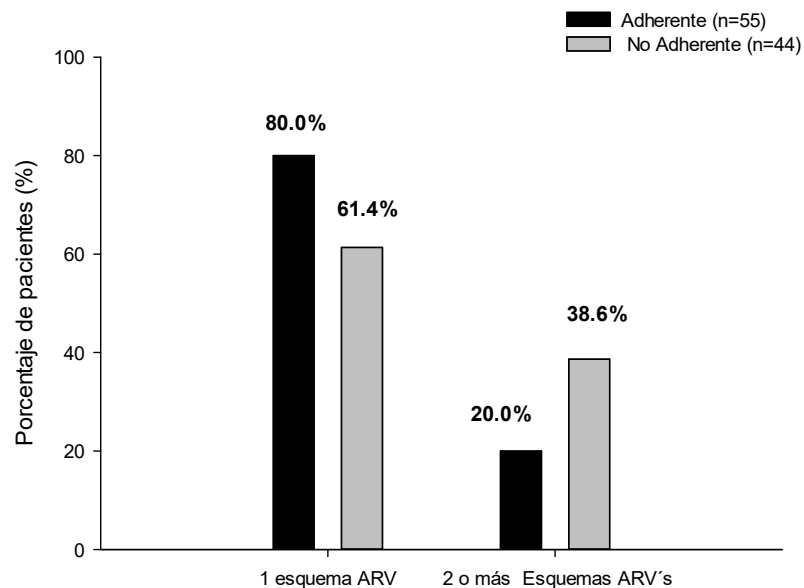
Figura 18. Distribución porcentual de pacientes que presentan terapia concomitante.



7.4.4. Número de esquemas Antirretrovirales.

En pacientes Adherentes, el 80% (n=44 pacientes) presentó un sólo esquema antirretroviral en comparación con los pacientes no adherentes a la TAR, en estos sólo el 61.4%(n= 27 pacientes) usó un solo tipo de TAR en el curso de la enfermedad por VIH, en pacientes adherentes a la TAR el 20.0% (n= 11 pacientes) se les había sometido previamente a 2 ó más TAR's distintas, y en los pacientes no adherentes al TAR, el 38.6% (n= 17 pacientes), habían sido sometidos previamente a 2 ó más esquemas diferentes con ARV's (**Figura 19**).

Figura 19. Distribución del número de esquemas Antirretrovirales según Adherencia terapéutica.



ARV: antirretroviral.

7.5. Polimedición.

Según los criterios de la OMS un total de 46 pacientes (46.46%) cumplían con criterios de polimedición, de acuerdo a los criterios de Rollason y Vogt, el 50.50% de los pacientes se encontraban polimedificados; con base a los criterios de Monane y colaboradores, solo el 35.35% de los pacientes cumplían con los criterios de polimedición, en cambio de acuerdo en los criterios de Bjerrum y colaboradores, el 13.13% de los pacientes presentaban polimedición menor, el 21.21% polimedición moderada y el 24.24% de los pacientes polimedición mayor. El 36.36% de los pacientes presentaron polimedición de acuerdo a los 4 criterios evaluados, (**Tabla 19**).

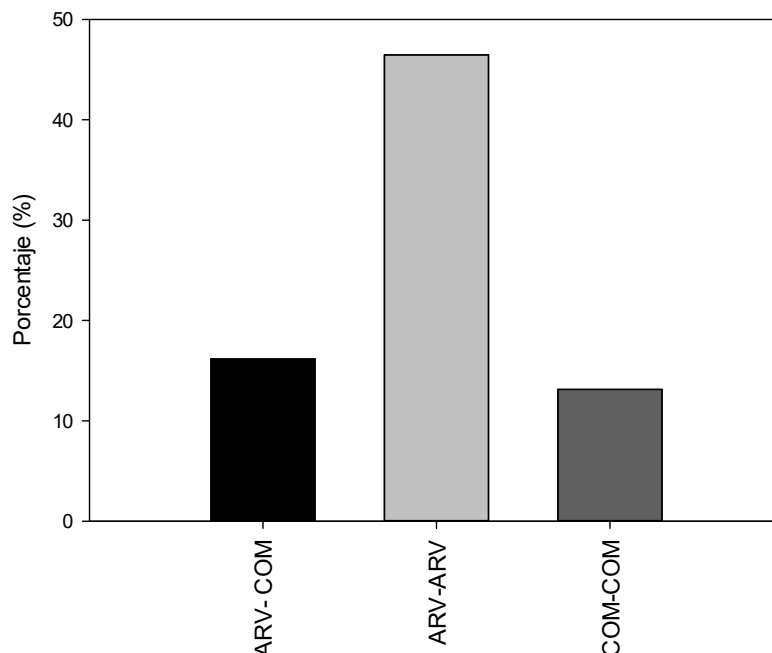
Tabla 19. Polimedición de acuerdo a los criterios evaluados.

Criterio evaluado		Polimedición n (%)
Organización Mundial de la Salud	≥3 medicamentos	No: 53 Pacientes (53.54%) Si: 46 Pacientes (46.46%)
Rollason y Vogt	4 fármacos Pacientes ambulatorios 5 fármacos Pacientes Institucionalizados	No: 49 Pacientes (49.50%) Si: 50 Pacientes (50.50%)
Monane y colaboradores.	≥5 Fármacos	No: 64Pacientes (64.65%) Si: 35 Pacientes (35.35%)
Bjerrum y colaboradores.	Polimedición menor: 2-3 Fármacos Polimedición Moderada: 4-5 Fármacos Polimedición Mayor: >5 fármacos	No: 41 Pacientes (41.41%) Menor: 13 Pacientes (13.13%) Moderada: 21Pacientes (21.21%) Mayor: 24 Pacientes (24.24%)
Polimedición Global	Presentaron polimedición de acuerdo a los criterios de: la OMS, <i>Rollason y Vogt</i> , <i>Monane et al.</i> <i>Bjerrum y et al</i> (<i>polimedición moderada-Mayor</i>)	Si: 36 Pacientes (36.36%) No: 63 Pacientes (63.64%)

7.6. Interacciones farmacológicas potenciales (IFP's).

El 55.5% (n= 55 pacientes) presentaron al menos una interacción farmacológica potencial. El 16.16% de las interacciones se presentaron entre un ARV y la co-medicación, un 46.46% de interacciones potenciales se dieron entre los mismos ARV que conforman el TAR, un 13.13% de interacciones potenciales se observaron entre las co-medicaciones.

Figura 20. Distribución porcentual de IFP's (n=99).

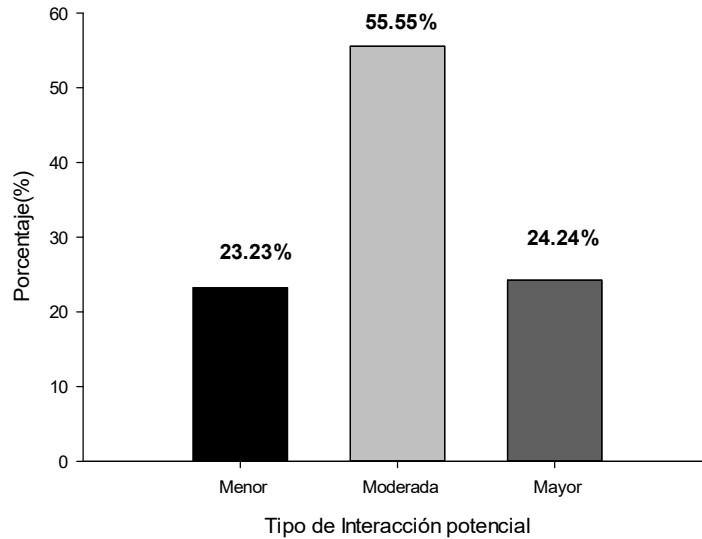


ARV-COM: Antirretroviral-Co-medicación; ARV-ARV: Antirretroviral-Antirretroviral; COM-COM: Co-medicación-Co-medicación.

7.6.1. Clasificación de las IFP's.

En la clasificación de las interacciones farmacológicas potenciales el 23.23% (n= 23 pacientes) de los pacientes presentaron interacciones potenciales de tipo menor, el 55.55% moderada y el 24.24% mayor.

Figura 21. Distribución del tipo de IFP's (n=99).

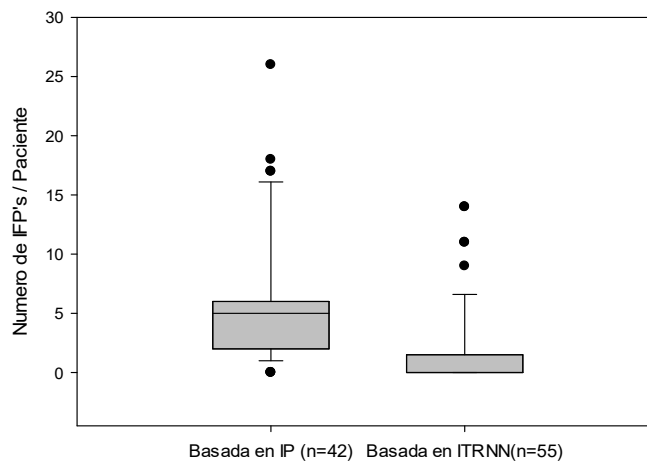


IFP's: Interacciones Farmacológicas Potenciales.

7.6.2. Número de IFP's/ paciente según el tipo de TAR.

En pacientes con TAR basada en IP la media de IFP's por paciente fue de 5.88 ± 5.41 (media \pm D.E) y en pacientes con TAR basada en ITRNN la media de IFP's fue de 1.68 ± 3.55 (media \pm D.E). La Figura 22 muestra la dispersión de IFP's según el tipo de TAR, (**Figura 22**).

Figura 22. Distribución de Número de IFP's/ paciente según el tipo de TAR (n=99).

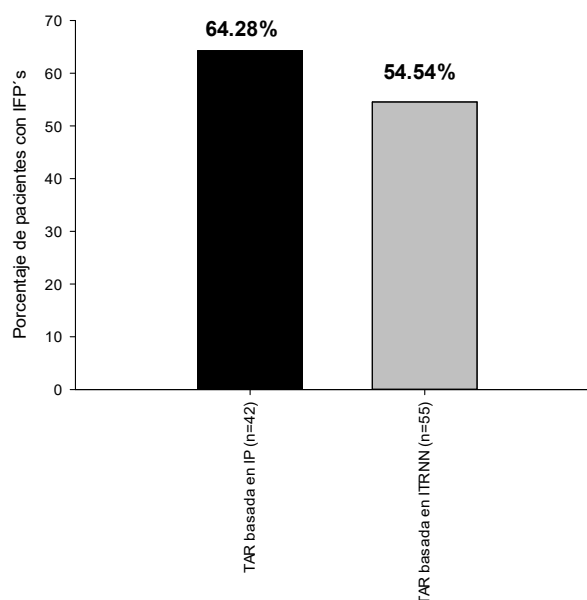


IFP's: Interacciones Farmacológicas Potenciales; TAR: Tratamiento antirretroviral; IP: Inhibidores de la proteasa; ITRNN: Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleosídicos; Inhibidores de la proteasa.

7.6.3. Asociación entre el Tipo de TAR y presencia de IFP's.

En pacientes sometidos a TAR basado en IPs la distribución de pacientes que presentaron IFP's fue del 64.28% (27/42 pacientes), y en pacientes con TAR basada en ITRNN, el porcentaje de IFP's fue de 54.54% (30/57 pacientes). Ver **Figura 23**.

Figura 23. Distribución de IFP's según el tipo de TAR (n=99).



IFP's: Interacciones Farmacológicas Potenciales; TAR: Tratamiento antirretroviral; IP: Inhibidores de la proteasa; ITRNN: Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleosídico; Inhibidores de la proteasa.

Se calculó la razón de momios para determinar que TAR mostraba mayor asociación con la presencia de IFP's, y en los pacientes con TAR basada en IP se asoció positivamente a la presencia de IFP's (OR=1.620; IC.95%: 0.715-3.670) y en pacientes con TAR basada en ITRNN se observó una asociación negativa (OR=0.617; IC.95%: 0.272-1.398), (**Tabla 20**).

Tabla 20. Asociación entre el tipo de TAR y la presencia de IFP's (n=99).

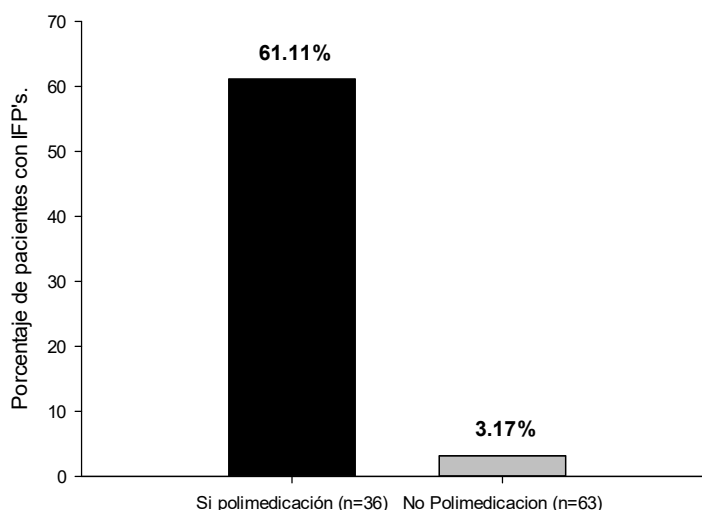
Tipo de TAR	Si IFP's	No IFP's	OR	IC 95%	p
TAR basada en IP (n=42)	27	15	1.620	0.715-3.670	0.340
TAR basada en ITRNN (n=57)	30	27	0.617	0.272-1.398	

TAR: Tratamiento antirretroviral; IP: Inhibidores de la proteasa; ITRNN: Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleosídicos; Inhibidores de la proteasa.
IFP's : Interacciones Farmacológicas Potenciales; OR: Odds Ratio; IC.95%: Intervalo de confianza al 95%.

7.6.4. Asociación entre la polimedición y la presencia de IFP's.

En pacientes polimedificados, la distribución de pacientes que presentaron IFP's fue del 61.11% (22/36 pacientes) y en pacientes No polimedificados fue de 3.17% (n=2 pacientes), (Figura 24).

Figura 24. Distribución de IFP's según polimedición (n=99).



IFP's: Interacciones Farmacológicas Potenciales

En este estudio se observó un mayor riesgo de presentar IFP's en pacientes con prácticas de polimedición en contraste con los no polimedificados, (Tabla 21).

Tabla 21. Asociación entre la polimedición y la presencia de IFP's (n=99).

	Si IFP's	No IFP's	OR	IC. 95%	P
Polimedición (n=36)	22	14	47.929	10.074-228.018	≤0.001
No polimedición (n=63)	2	61	0.0209	0.00439-0.0993	

IFP's : Interacciones Farmacológicas Potenciales; OR: Odds Ratio; IC.95%: Intervalo de confianza al 95%.

7.6.5. Distribución de IFP's que disminuyen la respuesta farmacológica de ARV's.

El 37.4% de los pacientes presentaron IFP's que disminuyen el efecto de los ARV. En pacientes con TAR basada en IP la distribución fue del 40.4% (n=17 pacientes) y en el caso de pacientes sometidos a TAR basada en ITRNN fue del 35% (n=20 pacientes), (**Tabla 22**).

Tabla 22. Asociación entre el tipo de TAR y la presencia de IFP's que disminuyen la respuesta de ARV's (n=99).

Tipo de TAR	Si IFP's	No IFP's	OR	IC. 95%	P
TAR Basada en IP (n=42)	17	25	1.258	0.553-2.862	0.736
TAR Basada en ITRNN (n=57)	20	37	0.795	0.349-1.808	

TAR: Tratamiento antirretroviral; IP: Inhibidores de la proteasa; ITRNN: Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleosídicos; Inhibidores de la proteasa. IFP's: Interacciones Farmacológicas Potenciales; OR: Odds Ratio; IC.95%: Intervalo de confianza al 95%.

7.6.6. Distribución de IFP's que aumentan el riesgo de RAM.

El 50.5% (50 pacientes) de los pacientes presentaron IFP's que aumentan el riesgo de RAM. En el caso de pacientes con TAR basada en IP la distribución de pacientes con IFP's que aumentan el riesgo de RAM fue de 59.5% y en pacientes con TAR basada en ITRNN la distribución fue del 43.8%. La **Tabla 23** muestra la asociación entre el tipo de TAR y la presencia de IFP's que aumentan el riesgo de RAM.

Tabla 23. Asociación entre el tipo de TAR y la presencia de IFP's que aumentan el riesgo de RAM (n=99).

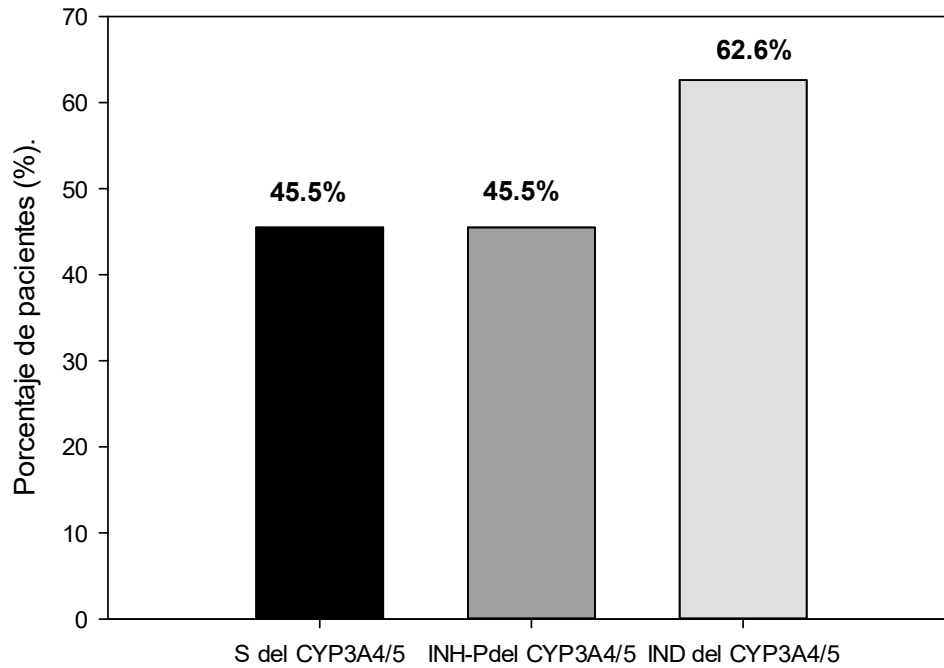
Tipo de TAR	Si	No	OR	IC 95%	P
TAR Basada en IP (n=42)	25	17	1.788	0.839-4.224	0.181
TAR Basada en ITRNN (n=57)	25	32	0.531	0.237-1.192	

TAR: Tratamiento antirretroviral; IP: Inhibidores de la proteasa; ITRNN: Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleosídicos; Inhibidores de la proteasa. IFP's: Interacciones Farmacológicas Potenciales; OR: Odds Ratio; IC.95%: Intervalo de confianza al 95%.

7.6.7. Distribución de pacientes medicados con Sustratos, Inhibidores potentes e Inductores del CYP3A4/5.

De la totalidad de pacientes del estudio, el 45.5% (n= 45 pacientes) de los pacientes tomaron al menos un sustrato del CYP3A4/5, observándose la misma distribución para los Inhibidores potentes del CYP3A4/5 (45.5%). El 62.6% (n=62 pacientes) de los pacientes tomó al menos un inductor del CYP3A4/5.

Figura 25. Distribución de pacientes medicados con Sustratos, Inhibidores potentes e Inductores del CYP3A4/5 (n=99).

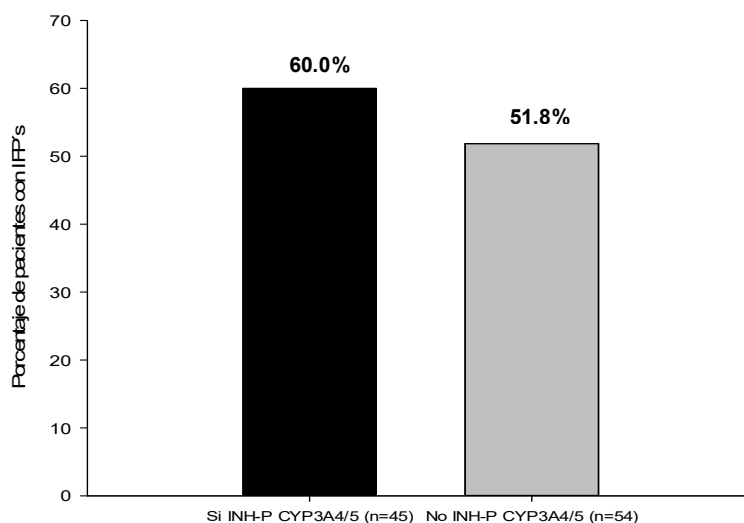


S: Sustrato; INH-P: Inhibidor(es) potente(s); IND: Inductor(es) CYP3A4/5; Citocromo P-450 isoenzima 3A 4/5

7.6.8. Asociaciones entre la medicación con Inhibidores potentes del CYP3A4/5 y las IFP's.

El 60% (n=27 pacientes) de los pacientes que estaban medicados con Inhibidores potentes del CYP3A4/5 presentaron IFPs, mientras que en pacientes que no se encontraban medicados con Inhibidores potentes del CYP3A4/5 la distribución porcentual de IFPs fue menor (51.8%). (**Figura 26**).

Figura 26. Distribución de IFP's de acuerdo a la presencia de Inhibidores del CYP3A4/5 (n=99).



INH: Inhibidor (es); CYP3A4/5: Citocromo P-450 isoenzima 3A 4/5, IFP's: Interacciones farmacológicas potenciales.

Los resultados de la asociación entre ser paciente medicado con inhibidores potentes del CYP3A4/5 y la presencia de IFP's se observan en la **Tabla 24**.

Tabla 24. Asociación entre la medicación con Inhibidores potentes del CYP3A4/5 y la presencia de IFP's (n=99).

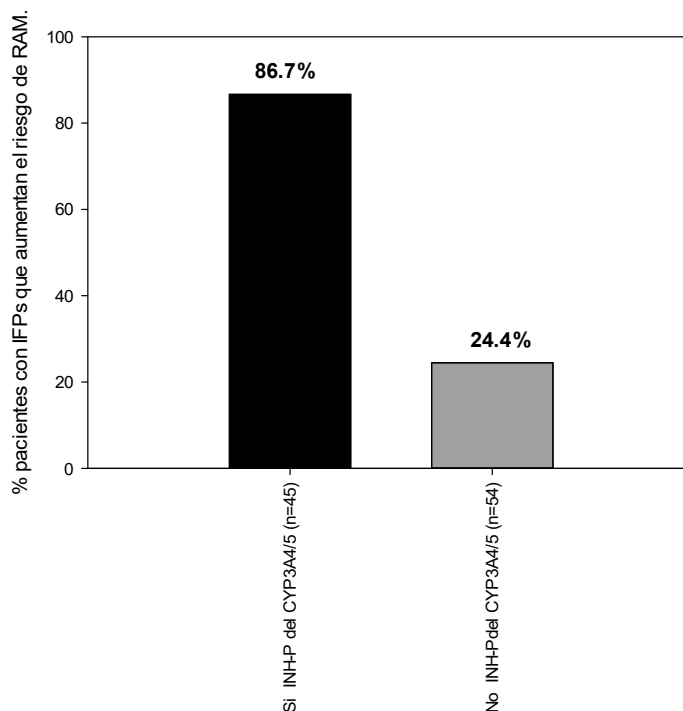
Factor de asociación	Si IFP's	No IFP's	OR	IC.95%	P
Si medicado con INH-P del CYP3A4/5 (n=45)	27	18	1.396	0.626-3.101	0.542
No medicado con el INH-P del CYP3A4/5 (n=54)	28	26	0.718	0.322-1.598	

CYP3A4/5: Citocromo P-450 isoenzima 3A 4/5; IFP's: Interacciones farmacológicas potenciales; OR: Odds Ratio; IC.95%: Intervalo de confianza al 95% P: Probabilidad.

7.6.9. Asociación entre la medicación con inhibidores potentes del CYP3A4/5 y la presencia de IFP's que aumentan el riesgo de RAM.

En pacientes medicados con inhibidores potentes del CYP3A4/5 se observó que el 86.7% (n=39 pacientes) presento IFP's que aumentan el riesgo de RAM, en cambio en pacientes no medicados con inhibidores potentes del CYP3A4/5 la distribución de la presencia de IFP's que aumentan el riesgo de RAM fue sólo del 24.4% (n=11 pacientes), (**Figura 27**).

Figura 27. Distribución de IFP's que aumentan el riesgo de RAM, por la medicación con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (n=99).



RAM: Reacciones Adversas al Medicamento; INH: Inhibidor (es); CYP3A4/5: Citocromo P-450 isoenzima 3A 4/5.

Los resultados de la asociación entre ser paciente medicado con Inhibidores potentes del CYP3A4/5 y la presencia de IFP's que aumentan el riesgo de RAM se observan en la **Tabla 25**.

Tabla 25. Asociación entre la medicación con inhibidores potentes del CYP3A4/5 y la presencia de IFP's que aumentan el riesgo de RAM (n=99).

Factor de asociación	Si	No	OR	IC. 95%	P
Si medicado con INH-P del CYP3A4/5 (n=45)	39	6	25.409	8.585-75.199	≤0.001
No medicado con INH-P del CYP3A4/5 (n=54)	11	43	0.0394	0.0133-0.116	

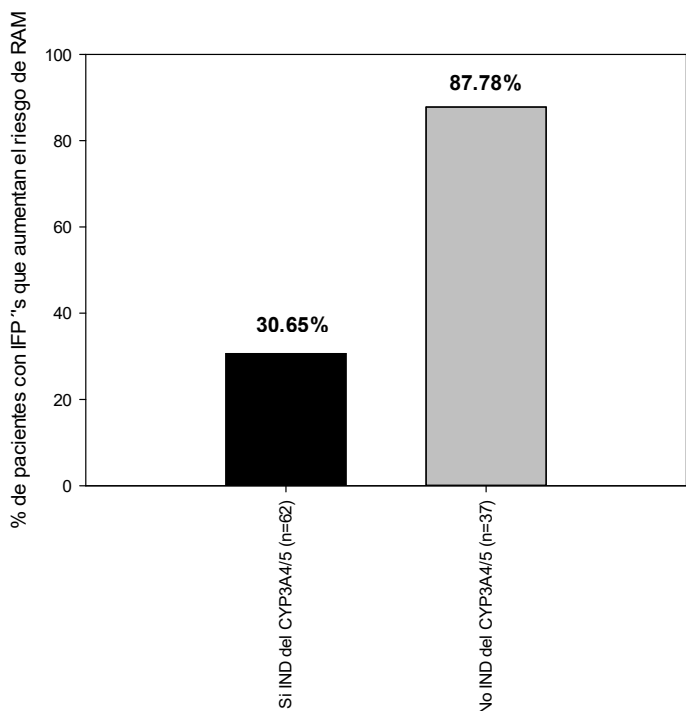
INH-P: Inhibidor(es) potente(s); CYP3A4/5: Citocromo P-450 isoenzima 3A 4/5; IFP's: Interacciones farmacológicas potenciales; RAM: Reacciones Adversas al Medicamento; OR: Odds Ratio; IC.95%: Intervalo de confianza de 95%; P: Probabilidad.

7.6.10. Asociación entre la medicación con Inductores del CYP3A4/5 y las IFP's que aumentan el riesgo de RAM.

En el caso de pacientes medicados con Inductores del CYP3A4/5 sólo el 30.65% (n=19 pacientes) presentaron interacciones que podrían aumentar el riesgo de RAM y los que no

estaban en tratamiento con Inductores del CYP3A4/5, el 87.78% presentaron IFP's que aumentan el riesgo de RAM, (ver **Figura 28**).

Figura 28. Distribución de IFP's asociadas a la medicación con Inductores del CYP3A4/5 (n=99).



RAM: Reacciones Adversas al Medicamento; IND: Inductor(es); CYP3A4/5: Citocromo P-450 isoenzima 3A 4/5.

La **Tabla 26** muestra la asociación entre la medicación con Inductores metabólicos del CYP3A4/5 y presencia de IFP's que aumenten el riesgo de RAM.

Tabla 26. Asociación entre la medicación con Inductores del CYP3A4/5 y presencia de IFP's que aumentan el riesgo de RAM.

Factor de asociación	Si	No	OR	IC 95%	P
Si medicado con IND del CYP3A4/5 (n=62)	19	43	0.0855	0.0306-0.239	≤0.001
No medicado con IND del CYP3A4/5 (n=37)	31	6	11.693	4.185-32.670	

IND: Inductor(es); CYP3A4/5: Citocromo P-450 isoenzima 3A 4/5; OR: Odds Ratio; IC.95%: Intervalo de confianza al 95% P: Probabilidad.

7.6.11. Asociación entre medicación con Inhibidores metabólicos potentes del CYP3A4/5 y la presencia de Fallo Viroológico.

En pacientes medicados con inhibidores potentes del CYP3A4/5 se observó que el 28.88% (n=13 pacientes) presento fallo virológico y en pacientes no medicados con inhibidores potentes del CYP3A4/5 la distribución de fallo virológico fue del 46.30%(n=25 pacientes). (Ver **Tabla 27**).

Tabla 27. Asociación entre medicación con inhibidores metabólicos potentes del CYP3A4/5 y la presencia de Fallo Viroológico.

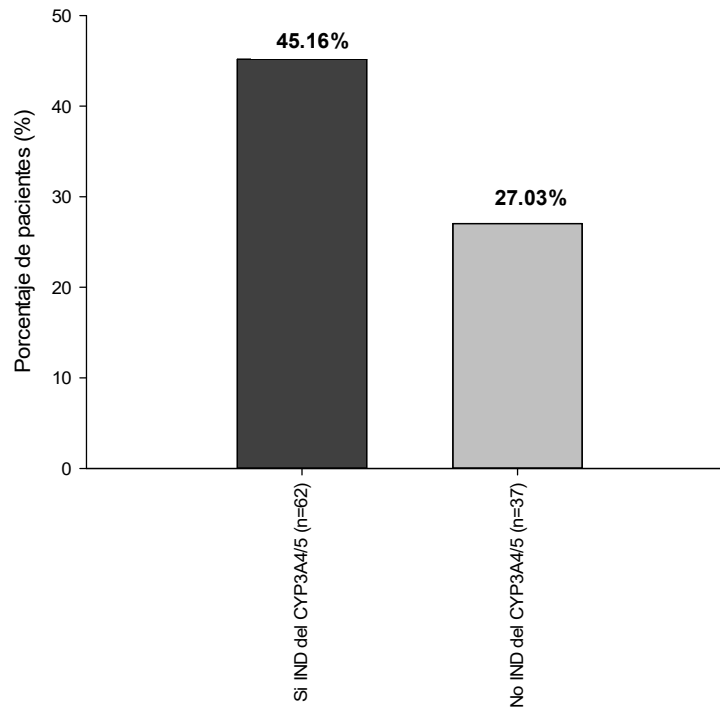
Factor de asociación	Si FV	No FV	OR	IC 95%	P
Si medicado con INH-P del CYP3A4/5 (n=45)	13	32	0.471	0.204-1.089	0.117
No medicado con INH-P potentes CYP3A4/5 (n=54)	25	29	2.122	0.918-4.904	

INH: Inhibidor(es); CYP3A4/5: Citocromo P-450 isoenzima 3A 4/5; FV: Fallo Viroológico; OR: Odds Ratio; IC.95%: Intervalo de confianza al 95%; P: Probabilidad.

7.6.12. Asociación entre la medicación con Inductores metabólicos del CYP3A4/5 y la presencia de Fallo Viroológico.

En pacientes No medicados con inductores metabólicos del CYP3A4/5 se observó que el 27.03% (n=10 pacientes) de los pacientes presentaron Fallo Viroológico (FV) y en los pacientes medicados con inductores del CYP3A4/5 (n=28 pacientes) la distribución porcentual del Fallo Viroológico fue del 45.16%.

Figura 29. Distribución de Fallo Viroológico(FV) en pacientes medicados con Inductores metabólicos del CYP3A4/5 (n=99).



CYP3A4/5: Citocromo P-450 isoenzima 3A 4/5; IND: Inductor/es; FV: Fallo Viroológico.

Los resultados de la asociación entre la medicación con Inductores del CYP3A4/5 y La presencia de Fallo Viroológico se observa en la **Tabla 28**.

Tabla 28. Asociación entre medicación con inhibidores potentes del CYP3A4/5 y la presencia de Fallo Viroológico.

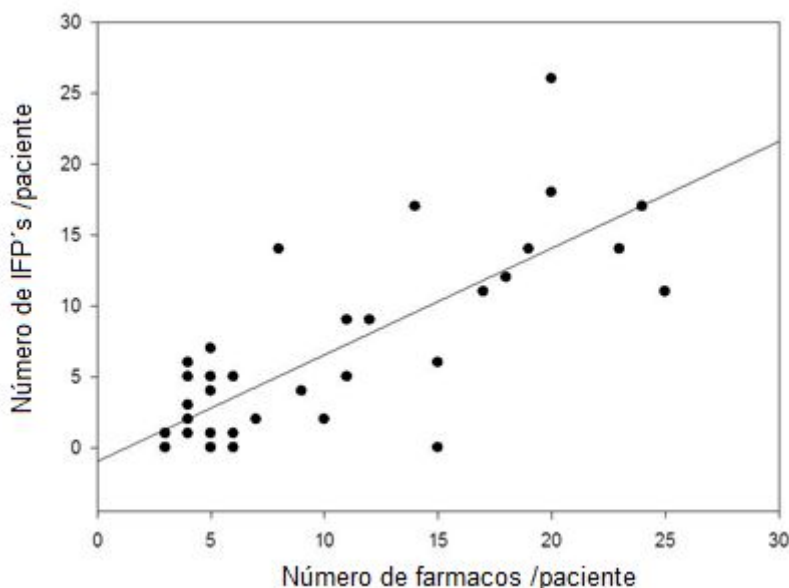
Factor de asociación	Si FV	No FV	OR	IC 95%	P
Si medicado con IND del CYP3A4/5 (n=62)	28	34	2.224	0.925-5.367	0.114
No medicado con IND del CYP3A4/5 (n=37)	10	27	0.450	0.186-1.086	

IFP's: Interacciones farmacológicas potenciales; IND: Inductor(es); CYP3A4/5: Citocromo P-450 isoenzima 3A 4/5; OR: Odds Ratio; IC.95%: Intervalo de confianza al 95%.

7.7. Correlación entre el número de fármacos co-medicados y Número de IFP's.

En el análisis de correlación entre el número total de fármacos (ARV+COM) y el número de IFP's por pacientes se obtuvo una correlación débil con una $R = 0.788$, la $R^2 = 0.621$, y una R^2 Ajustada = 0.617 con una desviación estándar estimada de 3.047 y una $P < 0.001$. El intercepto (I) fue igual a -0.959 ($P = 0.042$), la pendiente fue igual (m) 0.751 (Fórmula: Número de IFP's/paciente = -0.959 + [0.751 x No. de Fármacos/paciente; $P < 0.001$), (Ver **Figura 30**).

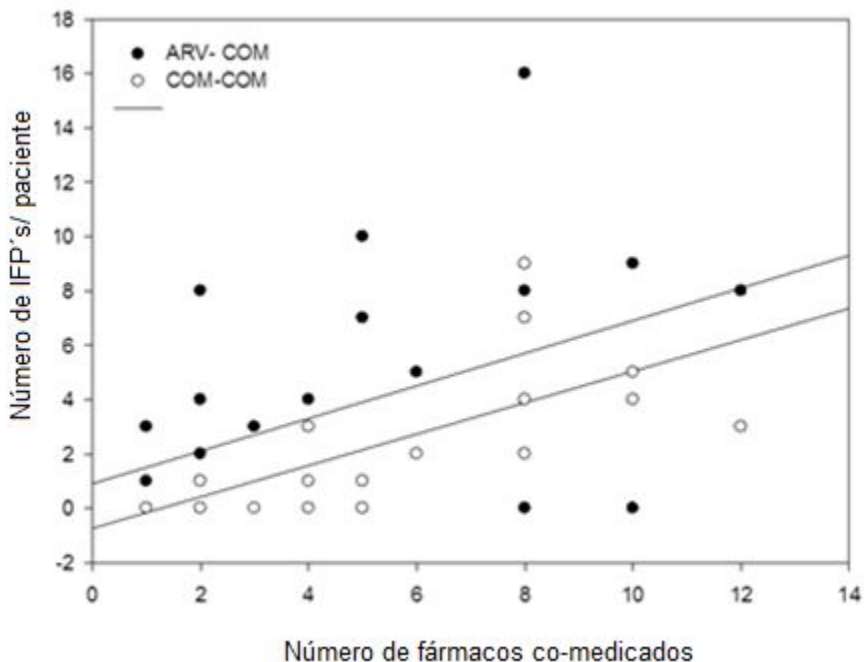
Figura 30. Diagrama de dispersión que relaciona el número de IFP's/paciente con el Número total de fármacos administrados/paciente.



IFP's: Interacciones Farmacológicas Potenciales.

En el análisis de correlación entre el número de fármacos co-medicados y número de IFP's entre Antirretrovirales y fármacos co-medicados (ARV-COM), se observó un alto grado de dispersión con una R de Pearson = 0.486, y una $R^2 = 0.236$, con un error estándar de 3.060 (Fórmula: No de IFP's en ARV-COM = 0.911 + [0.600 x No. de fármacos co-medicados]; $P = 0.010$), en la correlación entre el número de fármacos co-medicados y el número de interacciones entre los fármacos co-medicados (COM-COM), se observó una correlación lineal positiva débil con una $R = 0.762$, una $R^2 = 0.762$ y una DE estimada = 1.718 (Fórmula: No. de IFP's en COM-COM = 0.911 + [0.600 x No. de fármacos co-medicados]; $P = 0.010$).

Figura 31. Diagrama de dispersión del número de IFP's/paciente asociado con el tipo de fármacos.

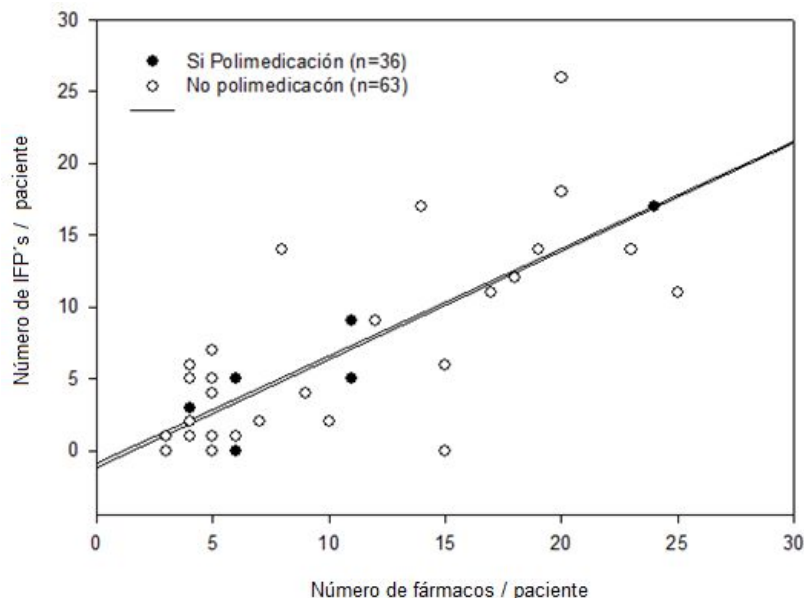


ARV-COM: Antirretroviral-Comedicación; COM-COM: co-medicación-co-medicación

7.7.1. Correlación entre el Número de Fármacos y la presencia de IFP's de acuerdo al grado de polimedicación.

En el análisis de correlación entre el número de fármacos y la presencia de IFP's en pacientes polimedicados la R= Pearson fue igual a 0.801, con una R² de 0.642 y una desviación estándar del 2.181 (Fórmula: Número de IFP's/persona= -1.107 + (0.751 * No. Fármacos/persona; P<0.001). En pacientes no polimedicados la R de Pearson fue igual a 0.779, la R² de 0.606 y la desviación estándar del 3.477 (Fórmula: Número de IFP's/persona = -0.845 + (0.747 * No. Fármacos/persona; P<0.001), (**Figura 32**).

Figura 32. Correlación entre el Número de Fármacos y la presencia de IFP's de acuerdo a la polimedición.



IFP's: Interacciones Farmacológicas Potenciales.

7.8. Co-morbilidad No Infecciosa.

El 6.6% (6 pacientes) de los pacientes presentaban co-morbilidades no infecciosas, de las cuales en pacientes adherentes al TAR representó el 3.63% (2 pacientes) y en pacientes no adherentes al TAR el 9.09% (n=4 pacientes), de los 6 pacientes: 1 paciente presentó 3 comorbilidades, un paciente 2 y el resto una co-morbilidad (n=4 pacientes), (**Tabla 29**).

Tabla 29. Distribución de frecuencias de co-morbilidad no infecciosa (n=99).

Comorbilidad	(n/%)
Hipertensión arterial sistémica	1 /1.01
Hipertrigliceridemia	1/1.01
Hipercolesterolemia	2/2.02
Diabetes	1/1.01
Epilepsia	2 /2.02
Hipotiroidismo	1/1.01
Reflujo gastroesofágico	1/1.01

n=número de pacientes; %: porcentaje de pacientes.

7.9. Hábitos de automedicación e historial de abandono.

De los 99 pacientes incluidos el 17.17% (n=17 pacientes) contaba con hábitos de automedicación y el 56.0% (n=56 pacientes) de los pacientes refirió en alguna ocasión haber abandonado su TAR por más de un mes.

7.10. Adherencia terapéutica.

El 55,6% (n=55 pacientes) de los pacientes fueron Adherentes y el 44.4% (n=44 pacientes) presentaron adherencia terapéutica deficiente. Los adherentes tomaban en promedio 2,91 tabletas de ARV/día y los pacientes no adherentes al TAR un promedio de 3.19 tabletas de ARV/día. El 56.5% de los pacientes del género femenino fueron adherentes mientras en el género masculino el 55.3% fue adherente (**Tabla 30**).

Tabla 30. Distribución porcentual del grado de adherencia de acuerdo al género.

	Porcentaje de Adherencia				
	<30%	30-64%	65-84%	85-94%	95-100%
Femenino (%)	4.3	0.0	8.7	30.4	56.5
Masculino (%)	10.5	5.3	5.3	23.7	55.3
Total	9.1	4.04	6.1	25.3	55.6

7.10.1. Adherencia terapéutica de acuerdo a la edad.

En los pacientes Adherentes, un total de 27 pacientes (49.09%) tenían menos de 40 años y 28 pacientes (50.91%) fueron mayores a 40 años. En los pacientes No adherentes, 25 pacientes (56.82%) fueron menores de 40 años y 19 pacientes (43.18%) mayores de 40 años (**Tabla 31**).

Tabla 31. La edad de los pacientes y su relación con la adherencia terapéutica.

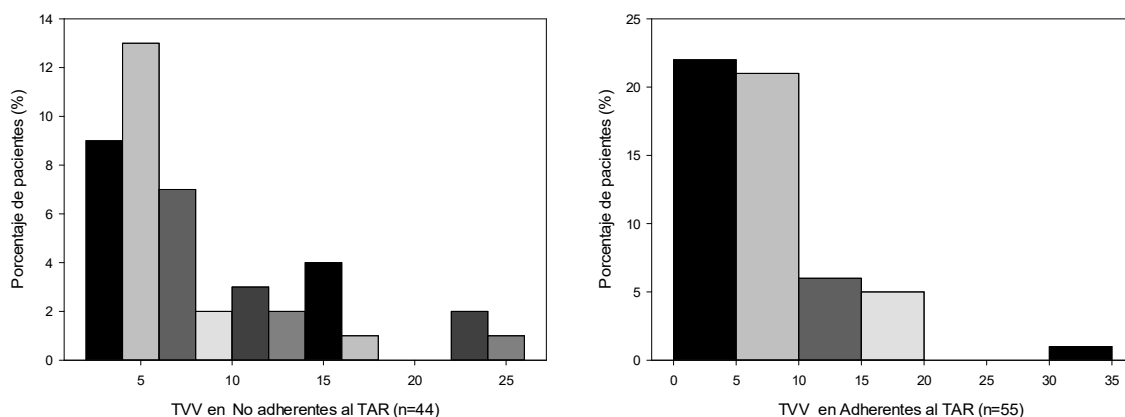
	Edad <40 años (n / %)	Edad >40 años (n / %)	Total
Adherente (n=55)	27/49.09	28/50.91	55/100
No Adherente (n=44)	25/56.81	19/43.19	44/100

n=número de pacientes; %: porcentaje de pacientes.

7.10.2. Adherencia terapéutica de acuerdo al tiempo viviendo con VIH.

El 40.0% (n=22 pacientes) de los pacientes adherentes al TAR tenían viviendo con VIH por lo menos 5 años y el 60% restante (n=33 pacientes) había vivido con VIH por más de 5 años; en los pacientes identificados como no adherentes al TAR el 25.0% (n=11 pacientes) tenían viviendo con VIH por menos de 5 años y el 75% restante (n=33 pacientes) habían vivido con VIH por más de 5 años, (**Figura 33**).

Figura 33. Distribución de la adherencia terapéutica relacionada con el tiempo de estar viviendo con VIH (n=99).



Tiempo viviendo con VIH	Adherente (n=55)	No adherente (n=44)
TVV <5 años (n/%)	22/40.0	11/25.0
TVV >5 años(n/%)	33/60.0	33/75.0

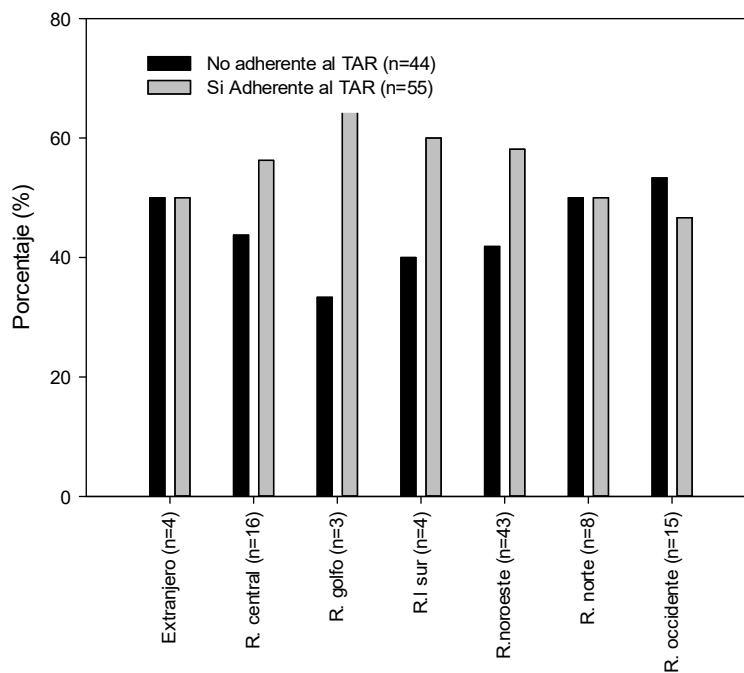
TVV: Tiempo Viviendo con VIH.

7.10.3. La Adherencia terapéutica asociada al lugar de procedencia.

La distribución de no adherencia al TAR según el lugar de procedencia fue del 50% (n=2 pacientes) para los provenientes del extranjero (n=4 pacientes), 43.75% (n=7 pacientes) para los que su lugar de origen fue la región central del país (n=16 pacientes), 33.33% (1 paciente) para los de la región del golfo (n=3 pacientes), 40.0% (n=4 pacientes) para los provenientes de la región del sur del país (n=10 pacientes), 50.00% (4 pacientes) para los que provenían del norte del país (n=4 pacientes), el 53.33% (n=8 pacientes) para pacientes originarios de la región occidente (n=15 pacientes), y el 50.00% de los provenientes de la región noroeste (n=43 pacientes) fueron no adherentes al TAR. La distribución de adherentes al TAR según la región de procedencia, fue del 50.0% (n=2 pacientes) para

pacientes del extranjero, 56.25%(n=9 pacientes), para los provenientes de la región central, del 66.66% (n=2 pacientes) para pacientes provenientes de la región del golfo, el 60.00%(n=6 pacientes) para los que provienen de la región del sur, el 50.00%(n=4 pacientes) para los originarios del norte del país, del 46.66% (n=7 pacientes) para los que provienen del occidente del país, y finalmente para los pacientes de la región del noroeste el 58.13% (n=25 pacientes) fueron adherentes al TAR, (**Figura 34**).

Figura 34. Distribución porcentual de adherencia al TAR según región de procedencia (n=99).

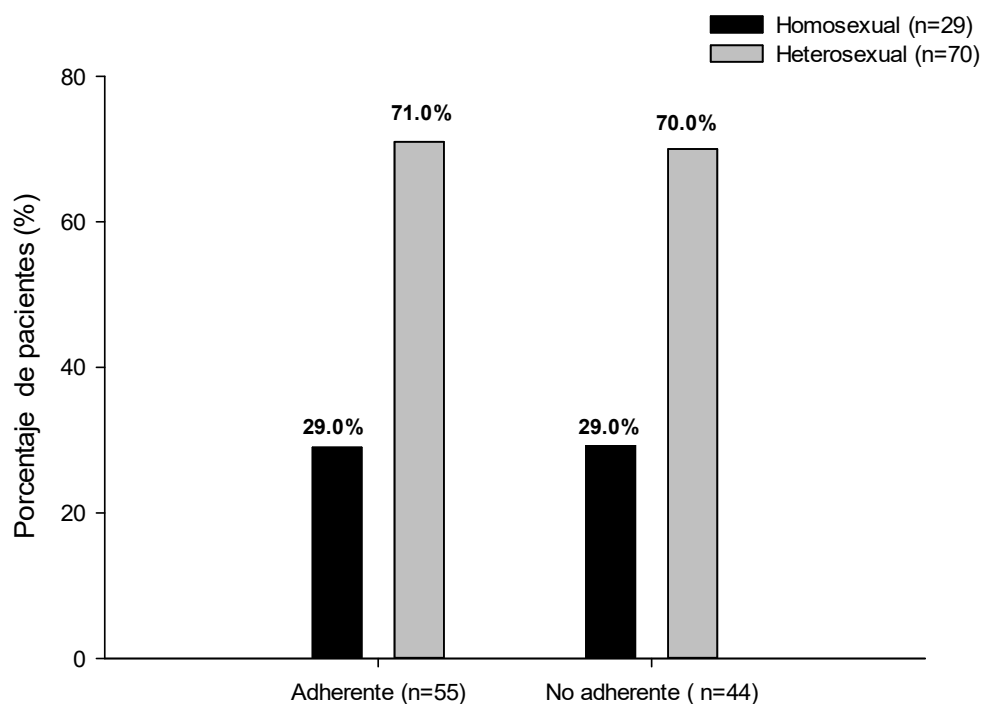


TAR: Tratamiento antirretroviral

7.10.4. Adherencia terapéutica asociada con la preferencia sexual.

La distribución de pacientes homosexuales y heterosexuales fue muy similar tanto en adherentes como en no adherentes al TAR, en el caso de los adherentes al TAR el 71%(n=39 pacientes) de los pacientes su preferencia sexual fue de tipo heterosexual y el 29%(n=16 pacientes) su preferencia sexual fue de tipo homosexual; en los pacientes no adherentes al TAR la distribución de heterosexuales fue del 70%(n= 31pacientes) y la de homosexuales del 30%(n=13 pacientes), (**Figura 35**).

Figura 35. Adherencia terapéutica de acuerdo a la preferencia sexual(n=99).

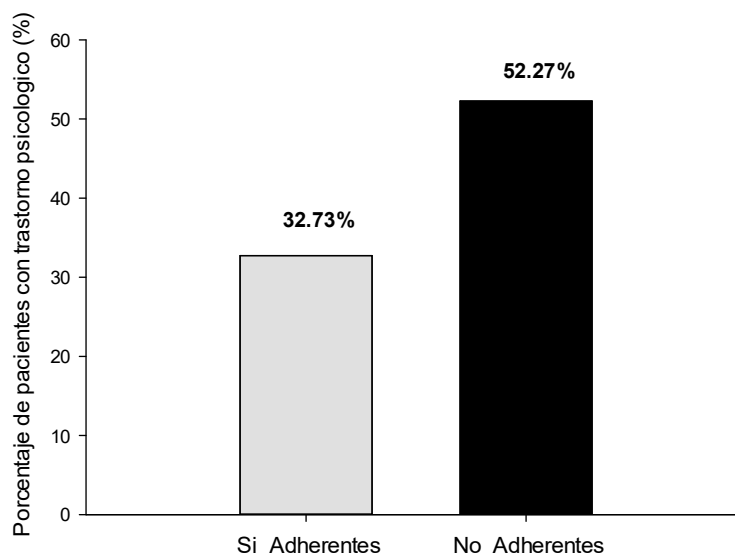


TAR: Tratamiento Antirretroviral; n=número de pacientes; %: porcentaje de pacientes.

7.10.5. Adherencia terapéutica asociada con el estado psicológico.

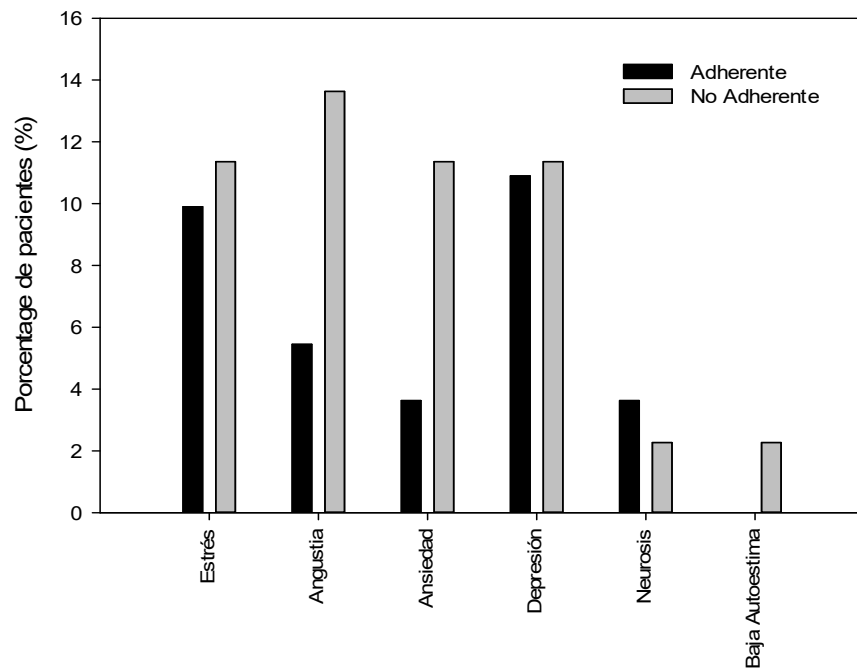
Fue más frecuente que los pacientes no adherentes al TAR presentaran algún trastorno psicológico. El 52.27% (n=23 pacientes) de los no adherentes al TAR presentaban algún trastorno psicológico, por otro lado, en pacientes adherentes al TAR solo el 32.73% presentaron algún trastorno psicológico (n=18 pacientes), (**Figura 36**).

Figura 36. La adherencia Terapéutica asociada con los trastornos psicológicos (n=99).



En los pacientes adherentes al TAR el 9.9% (n=5 pacientes) presentó síntomas de algún trastorno psicológico, mientras que en los pacientes No adherentes al TAR fue del 11.36% (n=5 pacientes). El 5.45% (n=3 pacientes) de los adherentes presentaron síntomas de angustia, mientras que en los no adherentes la angustia se presentó en el 13.63 % (n= 6 pacientes). Los síntomas de ansiedad se presentaron en el 3.63% (n= 2 pacientes) de los pacientes adherentes al TAR y en el 11.36% de los no adherentes (n= 5 pacientes). Los síntomas de depresión estuvieron presentes en el 10.90% de adherentes al TAR (n= 6 pacientes) y en el 11.36% (n= 5 pacientes) de los no adherentes al TAR. La neurosis se observó en el 3.63% (n=2 pacientes) de los adherentes al TAR, y en los no adherentes la distribución fue del 2.27% (n=1 paciente). Los síntomas de baja autoestima no se presentaron en adherentes al TAR (0.0%), sin embargo en no adherentes al TAR la distribución fue del 2.27% (n= 1 paciente),(Figura 37).

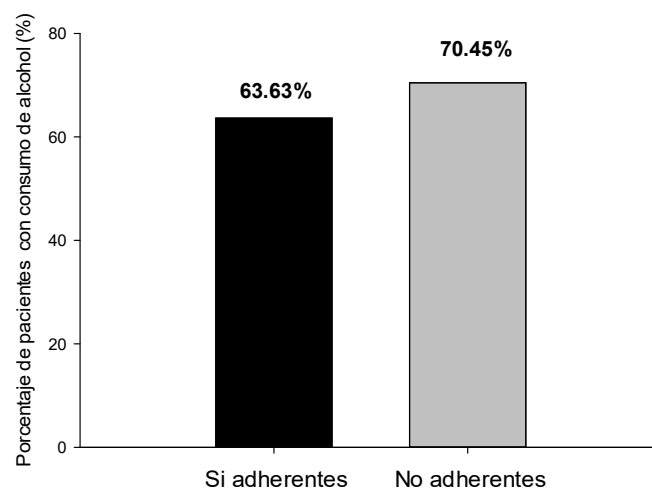
Figura 37. La adherencia al TAR asociada con los trastornos psicológicos (n=99).



7.10.6. Adherencia terapéutica y consumo de alcohol.

En los pacientes adherentes, un total de 35 individuos (de 55 totales), reconocieron ser consumidores actuales de alcohol, representando el 63.63%; en cambio, en pacientes no adherentes al TAR, 31 de los 44 pacientes reconocieron consumir alcohol, lo cual representa el 70.45%, (**Figura 38**).

Figura 38. Pacientes adherentes y no adherentes que consumen alcohol.



7.10.7. Adherencia terapéutica y tipo de tratamiento antirretroviral.

El 78.18% de los pacientes adherentes estaban en TAR de primera línea, el 21.82% en un esquema alternativo; por otro lado, el 81.82% de los no adherentes tomaba la TAR de primera línea, el 15.91% recibía un esquema alternativo y el 2.27% tomaba un esquema de ARV's no recomendado.

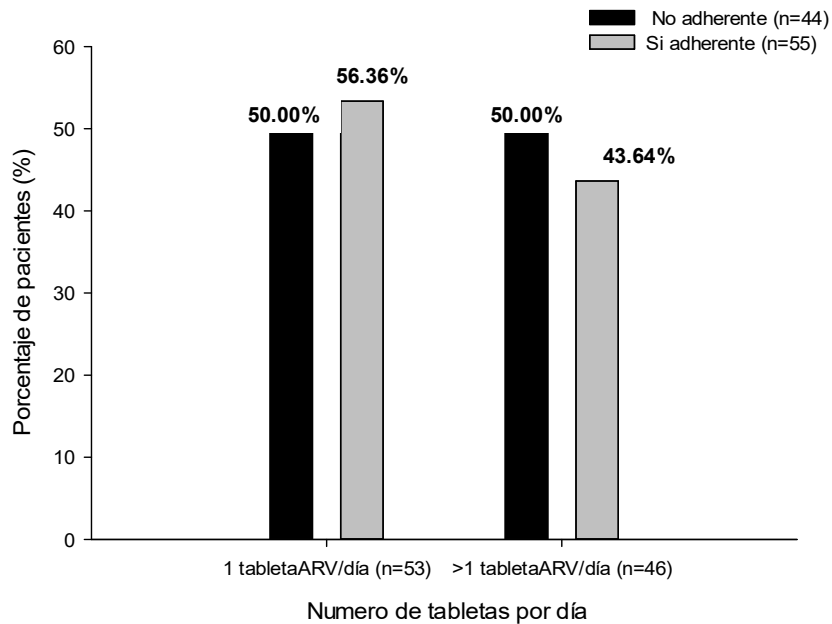
7.10.8. La Adherencia terapéutica asociada con el número de esquemas distintos de TAR que los pacientes han usado.

En pacientes adherentes al TAR el 80 % (n=44 pacientes) se encuentran en su primer esquema con antirretrovirales y el 20% restante de los adherentes se habían sometido a más de un TAR distinto (11 pacientes). En el caso de los no adherentes al TAR sólo el 61.36% (n=27 pacientes) se han sometido a un solo TAR; mientras que el 38.64% (n=17 pacientes) ha estado expuesto a más de un esquema con ARV's desde el inicio de su infección.

7.10.9. La Adherencia terapéutica relacionada con el Número de tabletas de ARV/día.

El 56.36% (n=31 pacientes) de los pacientes adherentes al TAR toman solo una tableta de ARV/día y el 43.64% toman más de una tableta de ARV/día; mientras que en los pacientes no adherentes al TAR, el 50.0% (n=22 pacientes) tomaba una sola tableta de ARV/día, **(Figura 39)**.

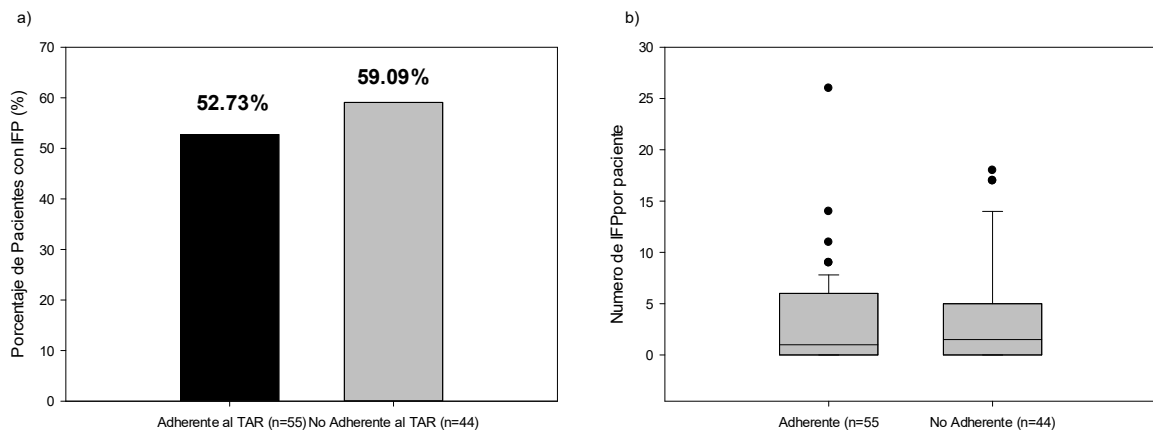
Figura 39. Adherencia al TAR de acuerdo al número de tabletas de ARV/día (n=99).



7.10.10. Adherencia Terapéutica e Interacciones Farmacológicas Potenciales.

En pacientes adherentes al TAR la distribución de IFP fue del 52.73% (29 pacientes) y en no Adherentes al TAR fue del 59.09% (26 pacientes). En adherentes al TAR la media de IFP por paciente fue de 3.18 ± 4.59 (media \pm D.E); en no adherentes al TAR la media 3.82 ± 5.24 (media \pm D.E), (Figura 40).

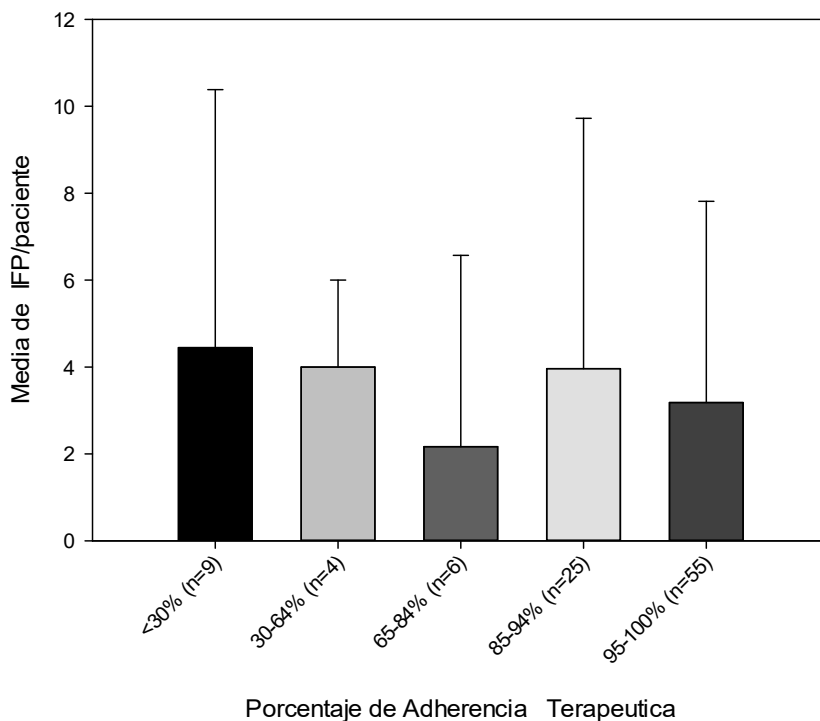
Figura 40. Asociación de la Adherencia Terapéutica con las IFPs(n=99).



El grafico a) muestra la distribución porcentual de IFP según la adherencia terapéutica y el grafico b) muestra la media de IFP's/ paciente según la adherencia terapéutica.

De acuerdo al porcentaje de adherencia, la media de IFPs en pacientes con un %AT<30% fue de 4.4 ± 5.9 (media \pm D.E) IFP/paciente, en pacientes con un %AT de 30-64% la media fue de 4.0 ± 2.0 IFP/paciente (media \pm D.E), en pacientes con un %AT de 65-84% la media fue de 2.2 ± 4.4 IFP/paciente (media \pm D.E), en los pacientes con un %AT de 85-94% la media fue de 4.0 ± 5.8 IFP/paciente (media \pm D.E) y en pacientes con un %AT entre 95-100% la media fue de 3.2 ± 4.6 IFP/paciente (media \pm D.E), (**Figura 41**).

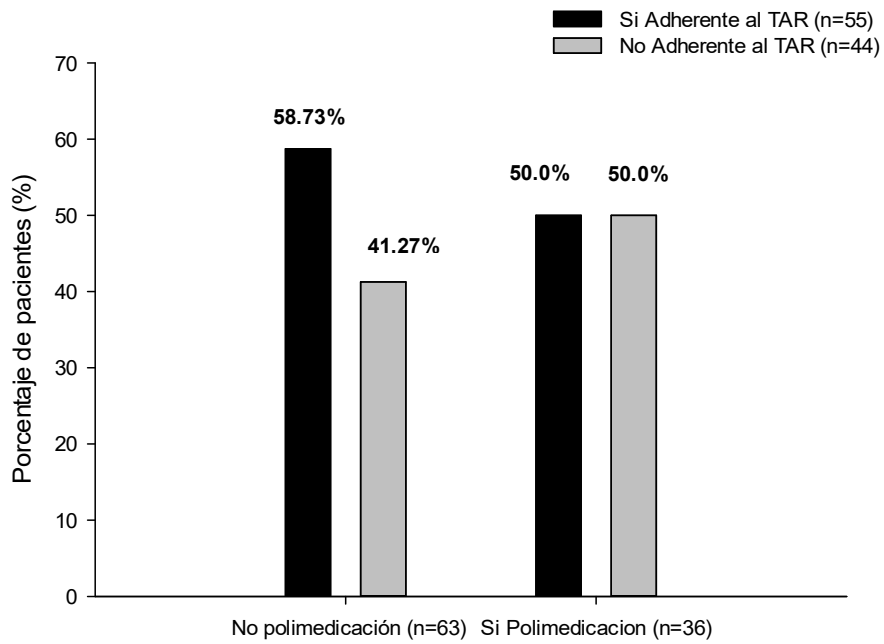
Figura 41. Distribución de las IFP/paciente asociadas con la adherencia terapéutica (n=99).



7.10.11. La Adherencia terapéutica y la polimedición.

En pacientes no polimedcados el 58.73% (37 pacientes) fueron adherentes al TAR y el 41.27% no adherentes al TAR (n= 26 pacientes); en los pacientes polimedcados el 50% (n= 18 pacientes) fueron no adherentes al TAR , (**Figura 42**).

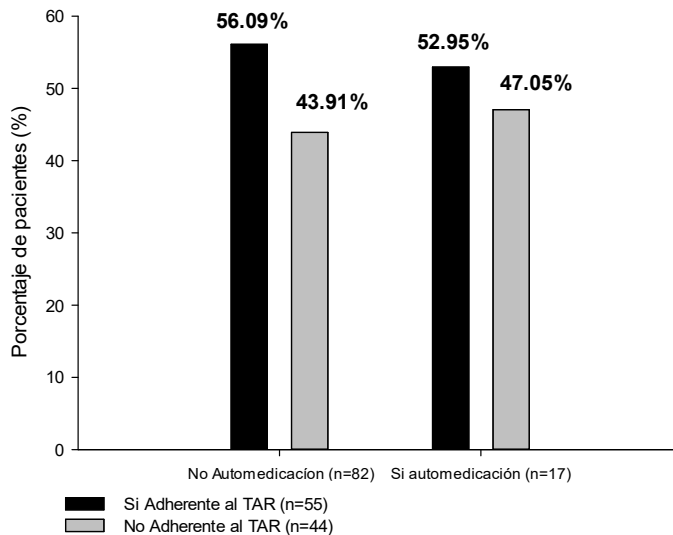
Figura 42. Relación entre la adherencia terapéutica a la TAR y la polimediación.



7.10.12. Relación entre la Adherencia terapéutica y la automedicación.

Los pacientes sin hábitos de automedicación mostraron una distribución porcentual de pacientes adherentes al TAR de 56.09% (n= 46 pacientes) y de no adherentes al TAR del 43.91%; en pacientes con hábitos de automedicación el 47.05% (n=8 pacientes) fue no adherente al TAR y el 52.95% (n= 9 pacientes) si adherentes al TAR, (Figura 43).

Figura 43. La relación entre la Adherencia al TAR y la automedicación (n=99).



7.11. Factores asociados a la adherencia terapéutica.

Los pacientes del género femenino presentaron una mayor asociación con la adherencia a la TAR (OR: 1.478; IC95%: 0.662-3.302) en contraste con el género masculino (OR: 0.676; IC95%: 0.303-1.511). Para la edad se observó asociación positiva en pacientes menores a 40 años (OR: 1.365; IC 95: 0.615-3.028), El tener menos de 5 Años viviendo con VIH presentó asociación positiva con la adherencia (OR: 2.000; IC95%:0.838-4.773), en contraste los pacientes que han vivido con VIH por más de 5 años. Se observó una asociación positiva entre el grado de escolaridad y la adherencia terapéutica en los casos siguientes: en pacientes con analfabetismo (OR: 2.481; IC95%: 0.249-24.71), en pacientes con Bachillerato (OR: 1.733; IC95%: 0.546-5.507) y en pacientes con carrera técnica (OR: 1.623; IC95%: 0.142-18.504).

En relación con asociación entre la adherencia terapéutica y el número de TAR distintos, se observó una asociación positiva entre los pacientes adherentes que se han sometido a 1 solo esquema antirretroviral (OR= 2.519; IC 95%:1.027-6.177).

El uso de sustancias ilícitas también mostró repercusiones en la adherencia al TAR, de tal manera que los pacientes que habitualmente utilizan este tipo de sustancias (drogas) no presentaron asociación con la adherencia al TAR (OR= 0.772; IC 95%: 0.347-1.720), sin embargo, los pacientes que no usan drogas presentaron una asociación positiva con la práctica de la adherencia al TAR (OR: 1.295; IC 95%: 0.581-2.885).

Aquellos pacientes que no presentaron trastornos psicológicos, mostraron una asociación positiva con su adherencia al TAR (OR: 2.251; IC.95%: 0.995-5.095), mientras que los pacientes que padecían de trastornos psicológicos mostraron una asociación negativa con la adherencia al TAR (OR: 0.444; IC95%: 0.196-1.005).

Los trastornos psicológicos que presentaron una asociación negativa con la adherencia al TAR fueron: el Estrés (OR= 0.780; IC95%: 0.211-2.886), la Angustia (OR= 0.365; IC 95%: 0.0859-1.554), la ansiedad (OR= 0.284; IC95: 0.0523-1.538) y la Depresión (OR=0.95;IC 95%: 0.271-3.364).

La **Tabla 32** muestra la asociación entre la adherencia al TAR y los factores sociodemográficos, socioculturales y hábitos de utilización de medicamentos

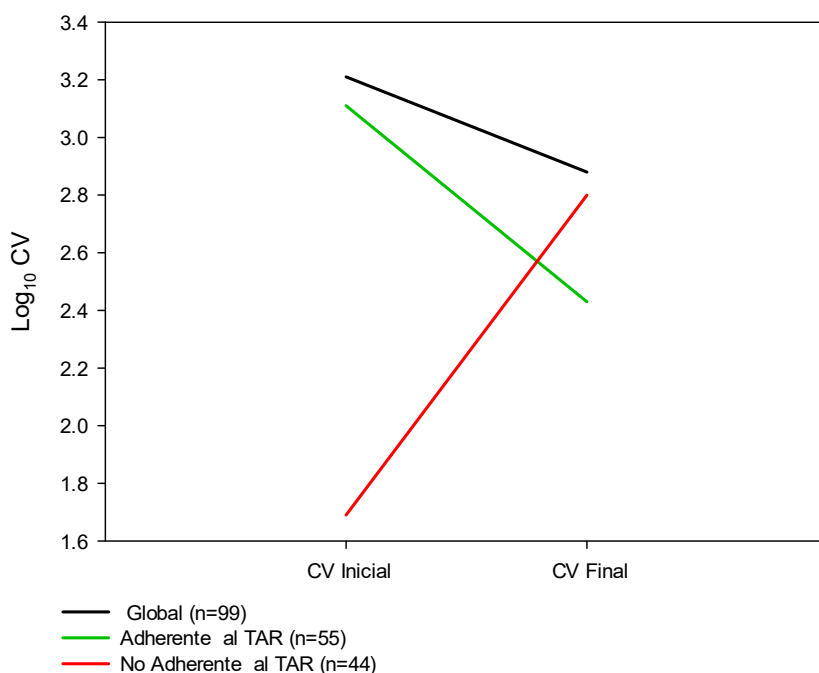
Tabla 32. Asociación entre los factores sociodemográficos y la adherencia al tratamiento antirretroviral.

Factor	Adherente (n=55)	No Adherente (n=44)	Adherente a TAR (n=55)		
			OR	IC 95%	P
Edad					
Edad >40 años (n=52)	27	25	0.733	0.330 - 1.626	0.574
Edad <40 años(n= 47)	28	19	1.365	0.615 – 3.028	
Género					
Femenino (n=42)	21	21	1.478	0.662-3.302	0.453
Masculino (n=57)	23	34	0.676	0.303-1.511	
Tiempo viviendo con VIH					
TVV >5 años (n=66)	33	33	0.500	0.210-1.193	0.174
TVV< 5 años (n=33)	22	11	2.000	0.838-4.773	
Grado de escolaridad					
Analfabetismo (n= 4)	3	1	2.481	0.249- 24.71	0.627
Primaria (n=24)	13	11	0.929	0.369-2.338	0.937
Secundaria (n=42)	21	21	0.676	0.303-1.511	0.453
Carrera técnica (n=3)	2	1	1.623	0.142-18.504	1.000
Bachillerato (n=15)	10	5	1.733	0.546-5.507	0.510
Profesional (n=11)	6	5	0.955	0.271-3.364	1.000
Preferencia sexual					
Heterosexual (n=70)	39	31	1.022	0.428-2.441	0.863
Homosexual(n=29)	16	13	0.978	0.410-2.337	
# de TAR distintas					
1 TAR (n=71)	44	27	2.519	1.027-6.177	0.069
≥2 TAR (n= 28)	11	17	0.397	0.162 - 0.974	
# de tableta de ARV					
1 tableta de ARV/día (n =53)	31	22	1.292	0.583-2.862	0.669
> 1 tableta de ARV/día (n=46)	24	22	0.774	0.349-1.716	
Polimedicación					
No polimedicación (n=63)	37	26	1.423	0.624-3.243	0.528
Si polimedicación(n=36)	18	18	0.733	0.308-1.601	
Automedicación					
No automedicación (n=86)	46	36	1.136	0.398-3.238	0.976
Si automedicación (n=17)	9	8	0.880	0.309-2.510	
Terapia antirretroviral					
Basada en IP (n=42)	21	21	0.676	0.303-1.511	0.453
Basada en ITRNN (n=57)	34	23	1.478	0.662-3.302	
Consumo de alcohol					
No consumo (n=33)	20	13	1.363	0.583-3.186	0.617
Si consumo(n=66)	35	31	0.734	0.314-1.716	
Uso de sustancias ilícitas					
No uso (n=44)	26	18	1.295	0.581-2.885	0.667
Si uso (n=55)	29	26	0.772	0.347-1.720	
Trastornos psicológicos					
No	37	21	2.251	0.995-5.095	0.079
Si	18	23	0.444	0.1963-1.053	

7.12. Carga Viral.

El Log_{10} de la CV inicial global (n=99 pacientes) fue de 3.21 ± 1.58 Copias de ARN/mL y el Log_{10} de CV final global fue de 2.88 ± 1.45 Copias de ARN/mL (Media \pm D.E). En pacientes adherentes al TAR el Log_{10} de la CV inicial fue de 3.11 ± 1.49 Copias de ARN/mL (Media \pm D.E) y el Log_{10} de la CV final fue de 2.43 ± 1.26 Copias de ARN/mL (Media \pm D.E). En cambio, en pacientes No adherentes el Log_{10} de la CV inicial fue de 1.69 ± 6.82 Copias de ARN /mL y el Log_{10} de la CV final fue de 2.80 ± 1.38 Copias de ARN/mL (Media \pm D.E), (Figura 44).

Figura 44. Asociación de la CV inicial y final con la Adherencia al TAR (n=99).

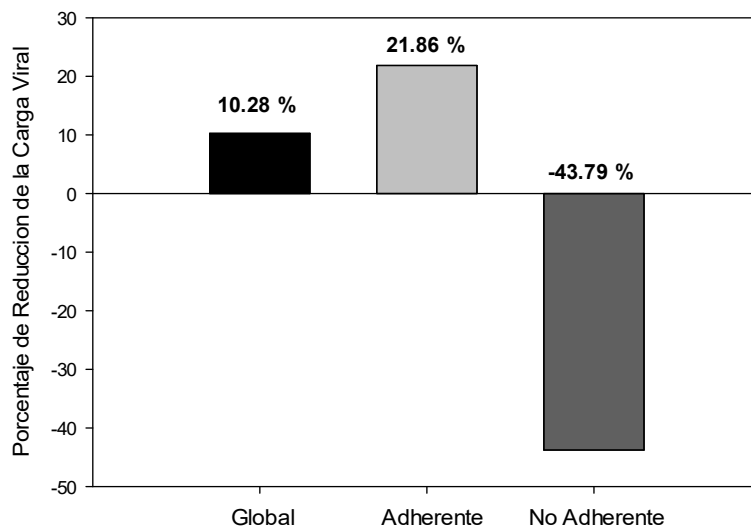


CV: Carga Viral; TAR: Terapia Antirretroviral.

7.13. Porcentaje de reducción de la Carga Viral.

El porcentaje de la reducción de la Carga Viral global fue de 10.28%, en pacientes Adherentes fue de 21.86%, mientras en los pacientes no Adherentes la Carga Viral aumentó en un 43.79% (Figura 45).

Figura 45. Distribución del Porcentaje de reducción de la carga viral (n=99).



7.14. Fallo Viroológico (FV).

En este estudio, el 38.88% de los pacientes (n=38 pacientes) presentaron Fallo Viroológico (FV). El 43.47% de los pacientes del género femenino presentaron FV, en el caso de los pacientes del género masculino el 36.87% presentó FV. El 46.15% de los pacientes menores de 40 años presentaron FV, y los pacientes mayores de 40 años de edad, el 29.78% presentó FV. De acuerdo a la región de procedencia, la distribución porcentual de FV fue: 0.0% en migrantes del extranjero; 59.26% en migrantes que proceden de la región central del país el, 66.66% para migrantes los procedentes del golfo, 30.00 % para aquellos procedentes de la región sur, 41.86% para los procedentes de la región noroeste, y 25.0%, para los migrantes procedentes de la región norte.

En la asociación entre la adherencia al TAR y la presencia de FV se observó un menor riesgo de presentar FV en adherentes al TAR (OR= 0.584; IC 95%:0.258-1.323) de tal manera que en no adherentes al TAR el riesgo de presentar FV es mayor (OR=1.713; IC. 95%: 0.756-3.882), (**Tabla 33**).

Tabla 33. Asociación entre la adherencia terapéutica y el Fallo Viroológico.

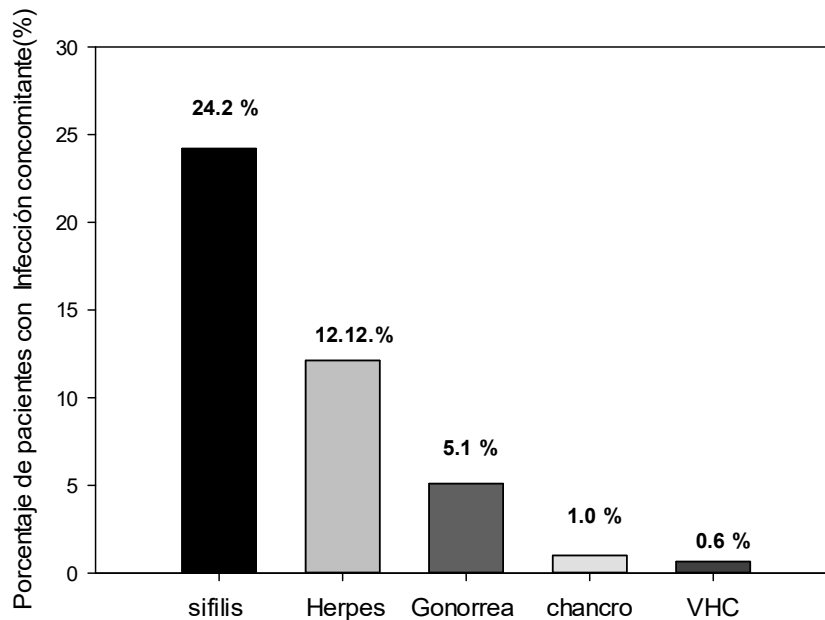
Adherencia terapéutica	No FV (n)	Si FV (n)	Odds Ratio	IC.95%	P
No adherente al TAR (n=44)	24	20	1.713	0.756 - 3.882	0.277
Si Adherente al TAR (n=55)	37	18	0.584	0.258 - 1.323	

7.15. Infecciones concomitantes.

7.15.1. Infecciones de Transmisión Sexual.

En cuanto a Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) del total de los pacientes incluidos en el estudio el 24.2% tenía historial de co-infección con sífilis, el 12.12% presentó infección por herpes, el 5.1% con gonorrea, el 1.0% presentó historial de co-infección de clamidia y solo el 0.66% con el VHC. En promedio, el número de ITS fue de 0.40 calculada con respecto al total de los pacientes (**Figura 46**).

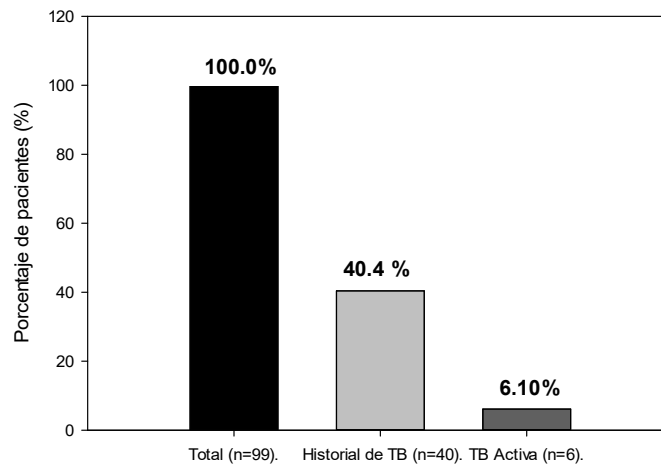
Figura 46. Distribución porcentual de infecciones concomitantes (n=99).



7.15.2. Co-infección con tuberculosis pulmonar.

De los 99 pacientes incluidos el 40.4% (n=40 pacientes) contaba con historial de co-infección con tuberculosis y el 6.1% (n= 6 pacientes) presentaba tuberculosis pulmonar activa (**Figura 47**).

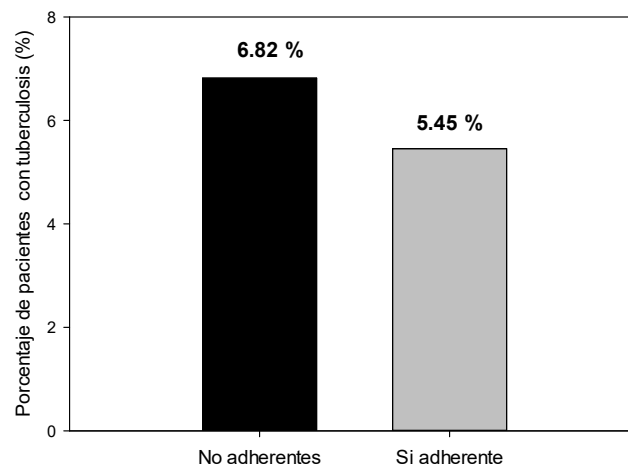
Figura 47. Co-infección con tuberculosis (n=99).



7.15.2.1 Asociación entre la Tuberculosis pulmonar activa y la Adherencia Terapéutica.

La presencia de tuberculosis activa fue más frecuente en pacientes no adherentes a su TAR, con una distribución porcentual del 6.82% (3 pacientes) y en pacientes adherentes también 3 pacientes presentaron infección activa de tuberculosis sin embargo solo representó el 5.45% de este estrato poblacional, (Figura 48).

Figura 48. Prevalencia de Tuberculosis activa y la Adherencia Terapéutica(n=99).



7.15.3. Asociación entre adherencia terapéutica y la presencia de co-infecciones.

La No adherencia mostró asociación positiva con la aparición de co-infecciones tales como Tuberculosis Activa (OR= 1,268; IC95%: 0,243-6,616), infección con Clamidia (OR= 1,643; IC95%: 0,182-14,799), Herpes (OR=1,289; IC95%: 0,385-4,317), Gonorrea (OR=1,939; IC95%: 0,309-12,149), Sífilis (OR= 1,344; IC 95%:0,535-3,378), y el Virus de la Hepatitis C (VHC) (OR= ∞ ; IC95%: ∞), (Tabla 34).

Tabla 34. Asociación entre adherencia terapéutica y la presencia de co-infecciones.

Virus de Hepatitis C (n=6)					
Adherencia terapéutica	Si VHC	No VHC	OR	IC.95%	P
No adherente al TAR (n=44)	6	38	∞	∞	0.006
Si Adherente al TAR (n=55)	0	55	0.000	0.000-0.000	
Herpes (n=12)					
Adherencia terapéutica	Si Herpes	No Herpes	OR	IC.95%	P
No adherente al TAR (n=44)	6	38	1.289	0.385-4.317	0.918
Si Adherente al TAR (n=55)	6	49	0.776	0.232-2.596	
TB activa (n=6)					
Adherencia terapéutica	Si TB activa	No TB activa	OR	IC.95%	P
No adherente al TAR (n=44)	3	41	1.268	0.243-6.616	1.000
Si Adherente al TAR (n=55)	3	52	0.788	0.151-4.113	
Chancro (n=1)					
Adherencia terapéutica	Si chancro	No chancro	OR	IC.95%	P
No adherente al TAR (n=44)	1	44	∞	∞	0.455
Si Adherente al TAR (n=55)	0	54	0.000	0.000-0.000	
Gonorrea (n=5)					
Adherencia terapéutica	Si gonorrea	No gonorrea	OR	IC.95%	P
No adherente al TAR (n=44)	3	41	1.939	0.309-12.149	0.653
Si Adherente al TAR (n=55)	2	53	0.516	0.0823-3.231	
Sífilis (n=24)					
Adherencia terapéutica	Si Sífilis	No Sífilis	OR	IC.95%	P
No adherente al TAR (n=44)	12	32	1.344	0.535-3.378	0.694
Si Adherente al TAR (n=55)	12	43	0.744	0.296-1.871	

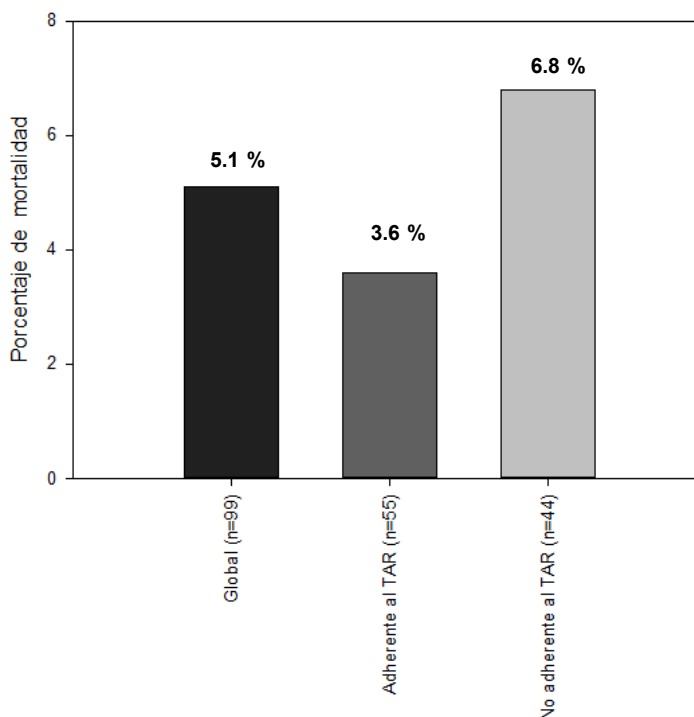
TAR: Tratamiento antirretroviral; TB: Tuberculosis; OR: Razón de Odds, IC95% Intervalo de confianza al 95%.

7.16. Distribución de la mortalidad.

La media del tiempo viviendo con VIH en los pacientes que fallecieron fue de 5.4 ± 3 años (Media \pm D.E), y una edad promedio de 32 ± 12 años (Media \pm D.E). De los 99 pacientes incluidos en el estudio, un total de 5 pacientes fallecieron durante el desarrollo del estudio,

representando el 5.1% de los pacientes totales del estudio, en el caso de pacientes adherentes fallecieron 2 representando el 3.6% de los adherentes y en no adherentes fallecieron 3 pacientes representando el 6.8%. Cuatro de los cinco fallecidos fueron del género masculino. De los 5 pacientes fallecidos, un total de 4 pacientes presentaron Fallo Viroológico (FV) (**Figura 49**).

Figura 49. Mortalidad y adherencia terapéutica (n=99).



7.17. Factores asociados a la mortalidad.

En este estudio se observó que el ser no adherente al TAR y presentar Fallo Viroológico aumentan el riesgo de mortalidad (**Tabla 35**).

Tabla 35. Factores asociados a mortalidad (n=99).

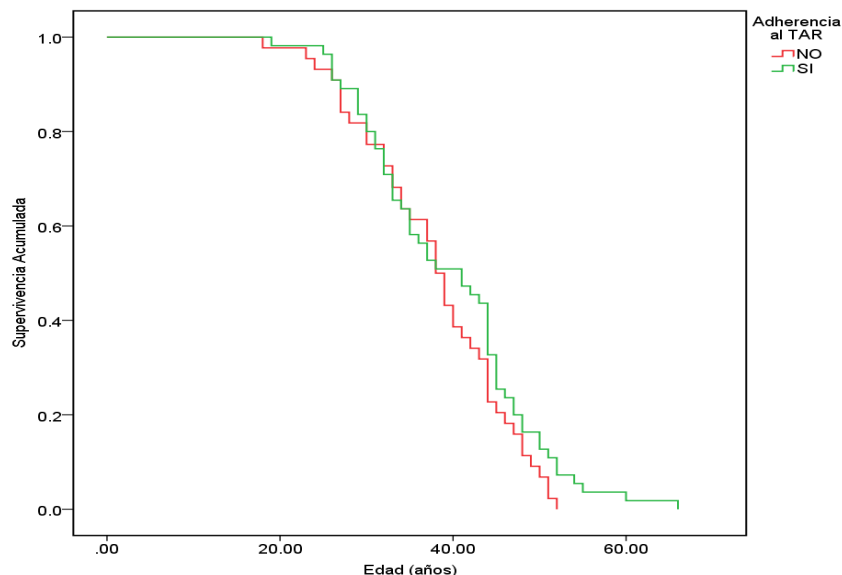
Adherencia terapéutica					
Factor	SI Fallece	NO Fallece	OR	IC 95%	P
No adherente al TAR (n=44)	3	41	1.939	0.309-12.149	0.653
Si Adherente al TAR (n=55)	2	53	0.516	0.0823-3.231	
Fallo Viroológico					
Adherencia terapéutica	SI Fallece	NO Fallece	OR	IC 95%	P
Si Fallo virológico (n=38)	4	34	7.059	0.758-65.733	0.070
No Fallo virológico (n=61)	1	60	0.142	0.0152 - 1.319	

OR: Odds Ratio (Razón de Momios), IC95% Intervalo de confianza al 95%;P:probabilidad

7.18. Edad de supervivencia estimada de acuerdo a la Adherencia terapéutica.

En pacientes adherentes al TAR (n=55 pacientes) la edad promedio estimada de supervivencia fue 39.582 ± 1.324 años (Media \pm D.E) con un IC.95%: 36.987-42.177, en no adherentes al TAR el tiempo promedio estimado de supervivencia fue de 37.886 ± 1.390 (Media \pm D.E) y un IC.95%: 35.370-40.403. La mediana de edad estimada de supervivencia en pacientes no adherentes al TAR fue de 38.000 ± 1.106 años (Mediana \pm D.E) y un IC.95: 35.833-40.167. En adherentes al TAR, la mediana fue de 41.000 ± 3.703 años (Mediana \pm D.E) con un IC.95%: 35.957-42.043. En el análisis de similitud de supervivencia de LogRank (Mantel-Cox) de acuerdo a la adherencia al TAR se mostró una $\chi^2 = 1.647$ con 1 grado de libertad y una P=0.199, (Figura 50).

Figura 50. Curva de supervivencia de tipo Kaplan-Meier utilizando como factor la Adherencia al TAR (n=99).



7.19. Costo promedio de la TAR.

El Costo Promedio Mensual (CPM) de la TAR para cada uno de los 99 pacientes fue de \$3,733.33±1,608.55 MXP, lo cual representa 51.3±22.1 salarios mínimos (Salario Mínimo vigente en

2016). Y el CPM en pacientes con esquemas terapéuticos que incluyen IP, el costo promedio fue de \$5,301.05±1,049.2 MXP representando 72.58±14.40 salarios mínimos; el CPM para pacientes en esquemas basados en ITRNN fue de \$2,578.16±733.08 MXP representando 35.30±10.04 salarios mínimos (**Tabla 36**).

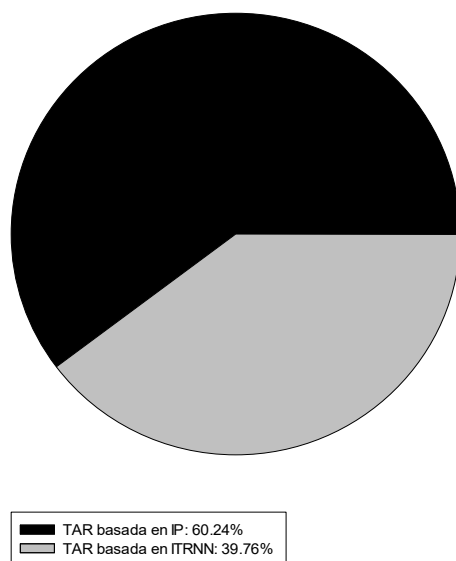
Tabla 36. Costo Promedio Mensual (CPM) de la terapia Antirretroviral en este estudio.

	Costo mensual en MXP (Media±D.E)	Costo mensual ajustado a NSM (Media±D.E)
Global (n=99)	\$3,733.33±1,608.55	51.30±22.10
TAR basada en IP	\$5,301.05±1,049.20	72.58±14.40
TAR basada en ITRNN	\$2,578.16±733.08	35.30±10.04

MXP= Mexican Pesos; NSM= Número de salarios Mínimos; D.E= Desviación Estándar.

La suma de los CPM para los pacientes incluidos (n=99 pacientes) fue de \$369,599.21 pesos, de los cuales para pacientes en TAR basada en Inhibidores de la Proteasa, los costos mensuales totalizan \$222,644.21 pesos, representando el 60.24% del costo mensual de la TAR de todos los pacientes; el costo total mensual para los pacientes en TAR basada en Inhibidores de la transcriptasa reversa No Nucleosídicos fue de \$146,955.00 pesos, lo cual representa el 39.76% del costo mensual de la TAR de todos los pacientes, (**Figura 51**).

Figura 51. Costos porcentuales de las TAR usadas en este estudio (n=99).

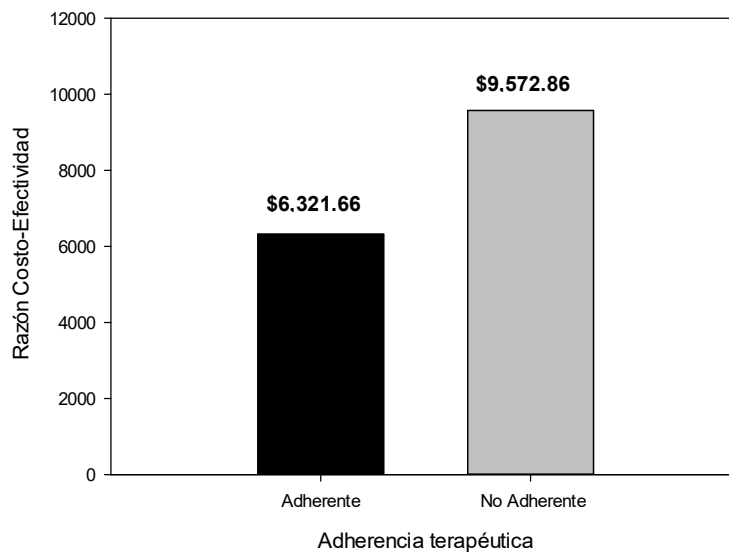


7.20. Razón Costo-Efectividad basada en la adherencia terapéutica.

Treinta y tres pacientes Adherentes a TAR, presentaron una CV <50 copias ARN/ml, así se calculó una razón costo-efectividad (R_{c-e}) de \$6,321.66. Y en los pacientes No Adherentes a TAR, 16 de ellos presentaron una CV <50 copias ARN/mL, calculándose una Razón Costo-efectividad (R_{c-e}) de \$9,572.86, (Figura 52).

Nota: necesita explicar con detalle como calculó estos valores de la razón costo efectividad???

Figura 52. La Razón Costo-efectividad con base a la adherencia terapéutica.



DISCUSIÓN

VIII. DISCUSIÓN.

La edad promedio de los pacientes que participaron en este estudio fue de 38.82 ± 9 años, presentando una orientación mayoritaria de tipo heterosexual; con respecto al grado de escolaridad, la mayoría de los pacientes incluidos presentaron como máximo grado de escolaridad la primaria y la secundaria (24.2% y 42.4%, respectivamente). La mayoría de los pacientes reportó como estado civil soltero (62.4%). No obstante, el 56.57% de los pacientes reportó tener al menos un hijo. El 10.56% de estos padres y/o madres de familia refirió tener al menos un hijo viviendo con VIH/SIDA. En cuanto al origen migratorio de los pacientes, la mayoría de los pacientes provenían del noroeste del país. El 47.47% de los pacientes, reportó haber vivido en los Estados Unidos, aunque solo el 32.32% de estos pacientes habían sido deportados. En cuanto a la prevalencia de factores de riesgo, el 40.4% de los pacientes que participaron en este estudio estuvo recluido en algún centro de readaptación y el 43.4% refirió tener RSR.

En este estudio el porcentaje de pacientes adherentes a la TAR fue de 55.55% y de no adherentes a TAR fue del 44.45%, esta última cifra es mayor a la distribución porcentual de pacientes con adherencia sub-óptima a la TAR reportada por Bijker, R *et al.*, 2017. Se trató de un estudio multicéntrico donde participaron 13,001 pacientes de África sub-Sahariana y Asia, en este estudio la adherencia terapéutica sub-óptima global fue de solo 6.4% (<95% AT) por un periodo total de 24 meses, siendo 6.94 veces menor que la reportada en nuestro estudio; en este mismo estudio, en la cohorte de África la distribución porcentual de no adherentes fue del 7.3%, el cual es un valor 6.02 veces menor que le reportado en nuestro estudio. En otro estudio realizado en Senegal por Byabene, AK *et al.*, 2017, el tamaño de muestra fue casi idéntica a la de nuestro estudio ($n = 98$ pacientes infectados con VIH), teniendo una mayoría de pacientes del género femenino (67%), en comparación con nuestro estudio (23.2%, de pacientes del género femenino). En cuanto a la edad, se reportó una edad promedio ligeramente mayor en el estudio de Byabene, AK *et al.*, 2017 (42 años) en comparación con la edad promedio de los pacientes de nuestro estudio (38.82 ± 9 años). En el caso de la adherencia terapéutica, en el estudio de Byabene, AK *et al.*, 2017, se reportó una mayor distribución de pacientes con adherencia terapéutica óptima (87.7%), en contraste con la obtenida en este estudio (55.5%). Tanto nuestro estudio, como el realizado por Byabene, AK *et al.*, 2017, determinaron que la adherencia terapéutica sub-óptima (no

adherencia) se correlaciona con la presencia del Fallo Viroológico (OR ajustado= 13.0, IC 95%: 1.1–147.9, P=0.04),(Byabene AK, *et al.*, 2017).

A continuación se reseñan varios estudios de adherencia terapéutica realizados en los Estados Unidos, que incluyeron a pacientes hispanos y se contrastan sus resultados con los de nuestro estudio. El primer estudio reseñado fue publicado por Acri, *et al.*, 2005, este estudio incluyó un 32% de pacientes hispanos, y reportó un porcentaje de adherencia a la TAR ligeramente menor (48 pacientes adherentes de un total de 106 pacientes: 45.28%) a la reportada en nuestro estudio (55.5%). La edad promedio de los pacientes incluidos en este estudio fue ligeramente mayor (41 años) a la de nuestro estudio, así como la distribución de pacientes del género femenino (29%), (Acri *et al.*, 2005).

El estudio realizado por Cook *et al.*, 2001, incluyó un porcentaje menor de pacientes hispanos (15%) y reporta una frecuencia mayor de pacientes adherentes a su TAR ($188/219=0.8584$, 85.84%) con respecto a nuestro estudio ($55/99=0.555$, 55.5%), aunque la distribución de pacientes del género femenino fue muy similar a la de nuestro estudio (28%). La alta adherencia a la TAR reportada en este estudio, podría ser explicada por el criterio utilizado para verificar que los pacientes cumplieran con su régimen terapéutico, que consistió en recordatorios cada 24 h para que los pacientes no olvidaran tomar su medicamento y el establecimiento de un criterio más estricto de adherencia (100%), (Cook *et al.*, 2001).

Diamond *et al.*, 2005, realizaron un estudio que incluyó una muestra de 683 pacientes, se reportó una proporción más alta de adherentes a la TAR que en nuestro estudio ($508/683=0.74$, 74%), la muestra de pacientes incluyó un 37% de pacientes hispanos, y la edad promedio de los pacientes fue muy similar a nuestro estudio (37 Años). En forma similar a los reportado por Cook *et al.*, 2001, en este estudio se obtuvo también un elevado porcentaje de adherencia a la TAR, puede explicarse al menos en parte por el método que se usó para verificar el cumplimiento de la terapia, en este caso se utilizó el método de conteo de tabletas (Número de tabletas ingeridas/Número de tabletas prescritas la semana anterior), no obstante que en este método solo se considera la última semana de terapia, independientemente que se utilice el mismo punto de corte para considerar al paciente como adherente, al que el que nosotros consideramos en nuestro estudio ($\geq 95\%$),(Diamond *et al.*, 2005).

En el estudio realizado por Gifford *et al.*, 2000 incluyó una muestra de 133 pacientes, el porcentaje de pacientes del género femenino (14%) fue notablemente menor al de nuestro. Este estudio solo incluyó un 11% de pacientes hispanos y reportó una proporción de pacientes adherentes muy similar a la de nuestro estudio (0.50, 50%). (Gifford *et al.*, 2000)

Otro estudio realizado por Hinkin *et al.*, 2004 con 148 pacientes, se utilizó el método MEMS para determinar la AT (Adherencia Terapéutica). La proporción de pacientes adherentes a la TAR fue menor, comparada con nuestro estudio. La distribución de pacientes del género femenino fue notablemente menor con un 17% y la distribución porcentual de hispanos de fue de solo el 9% de la muestra, (Hinkin *et al.*, 2004).

El estudio reportado por Penedo *et al.*, 2003, se realizó con 116 pacientes, de los cuales 33% fueron hispanos y 45% mujeres. El 72% de los pacientes del estudio resultaron ser adherentes a la TAR, un valor mayor al obtenido en nuestro estudio. La edad promedio de los pacientes de este estudio fue de 39.2 años, muy similar a la de nuestro ensayo. El alto porcentaje de adherencia a la TAR reportada en este estudio, puede explicarse de manera similar a lo reportado por Diamond *et al.*, 2005, ya que también se utilizó como criterio de adherencia el método de conteo de tabletas (Número de tabletas ingeridas/Número de tabletas prescritas), en este caso solo se considera el conteo de los últimos cuatro días, pero utilizando el mismo punto de corte para considerar al paciente como adherente, que el que nosotros consideramos ($\geq 95\%$), (Penedo *et al.*, 2003).

Russell *et al.*, 2004, realizaron un estudio de adherencia terapéutica con 130 pacientes, en este caso solo 3.8% eran mujeres siendo esta proporción 6.10 veces menor que la de nuestro estudio, la edad promedio fue similar a la de nuestro estudio (37.2 años). La distribución de pacientes adherentes reportada en este estudio fue del 83% que es 1.5 veces mayor que la AT reportada en nuestro estudio (Russell *et al.*, 2004).

El estudio realizado por Schneider *et al.*, 2004, incluyó a 238 pacientes, y aunque esta muestra de pacientes es 2.38 veces mayor que la muestra de nuestro estudio (99 pacientes), el porcentaje de pacientes del género femenino fue menor que en nuestro estudio. Este estudio reportó una distribución de pacientes adherentes a su TAR del 43.0%, siendo menor en 12.5% a la obtenida en nuestro estudio. La adherencia terapéutica reportada en este estudio puede explicarse, al menos en parte por el criterio utilizado para

determinar la AT. En este caso se utilizó una puntuación de adherencia global del 100% para la toma de todos sus medicamentos en un periodo de 7 días; esto implica un criterio más estricto que el utilizado en nuestro estudio, (Schneider *et al.*, 2004).

El estudio realizado por Tesoriero *et al.*, 2003, incluyó un total de 435 pacientes, 32.2% de los cuales eran hispanos. En este estudio, el 46% de los pacientes resultaron adherentes, un valor muy cercano al obtenido por Schneider *et al.*, 2004, pero menor al obtenido en nuestro estudio. Los resultados obtenidos por estos autores también se pueden atribuir al método utilizado para medir la adherencia, ya que consideraron adherente a todo paciente con puntuaciones igual a 100 incluyendo la medicación tomada en los últimos 7 días, (Tesoriero *et al.*, 2003).

Wagner *et al.*, 2002, realizaron un estudio con 40 pacientes, de los cuales el 16% eran hispanos. La distribución de los pacientes adherentes a la TAR fue muy similar a la de nuestro estudio con un 53% de pacientes adherentes. En este caso se utilizó como criterio de adherencia, que todo cumpla con el 100% de las tomas en los últimos 3 días, (Wagner *et al.*, 2002).

En dos estudios realizados en Canadá se reportaron resultados en la distribución de pacientes adherentes a el TAR muy similares a los obtenidos en el presente ensayo. En el caso de Wood *et al.*, 2000, se obtuvo un 57.0% de pacientes adherentes al TAR con un tamaño de muestra de 1422 pacientes, (Wood *et al.*, 2003). El segundo estudio incluyó a 886 pacientes de los cuales también el 57.0% fueron adherentes, (Montessori *et al.*, 2000).

En un estudio más reciente, Dima *et al.*, 2013, 162 pacientes completaron el estudio, de los cuales 49.4% eran del género femenino (Dima AL *et al.*, 2013). Aye WL *et al.*, 2017, realizaron un estudio transversal, éste incluyó 300 pacientes de la República de Myanmar (Asia) y reportó una alta distribución de pacientes adherentes al TAR (84%). En forma similar al estudio de Byabene AK *et al.*, 2017, la distribución de pacientes del género masculino en la muestra fue mayor que en nuestro estudio (62.3%).

Mills *et al.*, 2006, elaboraron el primer meta-análisis de 32 estudios de adherencia terapéutica realizados en Norteamérica usando un modelo de efectos aleatorios, el valor de

la adherencia terapéutica obtenido resultó virtualmente idéntico al de nuestro (0.556, 55.6% vs 55.5% de nuestro estudio), (Mills *et al.*, 2006).

Asimismo, en otro meta-análisis realizado también por Mills *et al.*, 2006, basado en 27 estudios de adherencia terapéutica realizados en el continente Africano. Este análisis resultó con una proporción combinada de pacientes adherentes a la TAR de aproximadamente 77% (0.77), (Mills *et al.*, 2006).

La distribución de pacientes adherentes a la TAR obtenida en nuestro estudio, resultó también notablemente inferior (21.4%), con respecto al valor de adherencia terapéutica reportado en el meta-análisis realizado por Mhaskar *et al.*, 2007, de estudios con pacientes de la India, (Mhaskar *et al.*, 2013).

En el caso de estudios de adherencia terapéutica realizados en la República Popular de China, se reportó que la proporción de pacientes adherentes a la TAR también fue considerablemente mayor en el meta-análisis realizado por Huan *et al.*, 2016, donde se obtuvo una proporción de adherentes combinada de 0.77, no obstante, cabe destacar que en el mismo estudio determinaron la distribución de adherentes a TAR con respecto a distintos estratos poblacionales observándose que en el caso de los pacientes heterosexuales la distribución de la adherencia terapéutica fue muy similar a la obtenida en nuestro con un proporción combinada de de AT de 0.51. En el caso de personas donadoras comerciales de plasma la proporción de adherentes a la TAR fue de 10.20%, con una proporción de 0.6125 (modelo de efectos aleatorios). En el caso de los Usuarios de Drogas Inyectables, la distribución de pacientes adherentes resultó también con un valor de 0.6278; en mujeres embarazadas la proporción de adherentes a la TAR fue 33.45% mayor con una proporción combinada de 0.8384, a partir de un modelo de efectos aleatorios. En el caso de hombres que tienen sexo con hombres, pacientes pediátricos y pacientes geriátricos también se observó una distribución considerablemente mayor de adherentes a la TAR con proporciones combinadas de 0.8635, 0.8922 y 0.8939 respectivamente, (Huan *et al.*, 2016).

En nuestro estudio también se pudo determinar qué factores sociodemográficos, que características farmacoterapéuticas, qué hábitos socioculturales y de utilización de medicamentos son relevantes para la adherencia terapéutica.

En nuestro estudio, se determinó que la edad influye en la adherencia a la TAR ya que los pacientes mayores de 40 años presentaron una asociación positiva a la adherencia terapéutica (OR = 1.365 IC 95%: 0.615-3.028), estos resultados son similares a aquellos reportados en el meta-análisis realizado por Ghidei *et al.*, 2013, en el cual se demostró que la edad avanzada reduce el riesgo de ser no adherente (RR=0.72; IC 95%:0.64-0.82), (Ghidei *et al.*,2013).

En nuestro estudio se observó que los pacientes del género femenino presentaron una mayor adherencia a la TAR (OR=1.052; IC 95% = 0.411-2.695), en comparación con los pacientes del género masculino, en este caso no se encontró una asociación positiva con la adherencia a la TAR (OR= 0.950; IC 95%:0.371-2.433), los resultados anteriores, concuerdan con los resultados reportados en el metanálisis realizado por Heestermans *et al.*, 2016, realizado con población africana, en este caso los resultados indican que los pacientes del género femenino muestran una mayor asociación negativa a la No adherencia a la TAR positiva (OR=0.72; IC 95%:0.50-1.04); sin embargo, en los pacientes varones la asociación fue positiva (OR=1.73; IC 95%:1.34-2.23), (Heestermans *et al.*, 2016).

En el caso de nuestro estudio, el grado de escolaridad de pacientes analfabetas, con carrera técnica y con bachillerato mostraron una asociación positiva con la adherencia a la TAR, estos resultados difieren radicalmente con los resultados obtenidos en el meta-análisis realizado por Heestermans *et al.*, 2016, en el cual se observó que los pacientes con bajo nivel de escolaridad e incluso el no contar con estudios se asociaban a la No adherencia terapéutica (OR=1.80; IC 95%: 1.09-2.98), (Heestermans *et al.*, 2016).

Igualmente, en nuestro estudio aquellos pacientes que se han sometido a 2 ó 3 esquemas de ARV's presentan una asociación positiva con la adherencia a la TAR.

En nuestro estudio se observó también que el número de tabletas de ARV's que se toma por día es un factor determinante para la adherencia terapéutica, ya que los pacientes que tuvieron que tomar más de una tableta de medicamento por día mostraron una asociación negativa con la adherencia a la TAR (OR=1.292; IC 95%:0.583-2.862), estos resultados concuerdan con el estudio reportado por Nachegea *et al.*,2015, en el cual se determinó que entre mayor sea el número de tabletas a ingerir por día, menor es el grado de adherencia terapéutica (P = 0.004).

En relación con la polimedición, en nuestro estudio se observó también una asociación positiva con la adherencia a la TAR en los pacientes que no presentaban la condición de la polimedición (OR=1.423 IC 95%: 0.624-3.243), estos resultados concuerdan con el estudio realizado por Krentz HB y Gill MJ, 2016, en el cual se reportó que la polimedición aumenta el riesgo de no continuar con la TAR (36.8% frente a 30.0%; $p < 0.01$). En el estudio de Krentz HB y Gill MJ, el 32.2% de los pacientes de su muestra estaban experimentando la polimedición, en comparación con el 36.36% de polimedición que se reportó en nuestro estudio. (Krentz HB y Gill MJ, 2016).

En nuestro estudio la automedicación resultó un factor determinante para la adherencia a la TAR, de tal forma que los pacientes que no se automedicaban, presentaron una asociación positiva con la si adherencia al la TAR (OR=1.136; IC95%= 0.398-3.238).

En nuestro estudio, se pudo determinar que el uso de alcohol es un factor de riesgo para la no adherencia a la terapia antirretroviral, se determinó una asociación positiva con la adherencia terapéutica a la TAR, en los pacientes que no presentaban hábitos de consumo de alcohol (OR=1.363;IC 95% 0.583-3.186), los resultados previos concuerdan con un estudio que incluyó a 535 pacientes realizado por Paolillo EW *et al.*, 2017, donde se encontró que el uso de alcohol presenta una asociación negativa con la adherencia a la TAR (OR= 0.64; $p=0,032$), sugiriendo que el tratamiento del consumo de alcohol podría mejorar la adherencia al la TAR,(Paolillo EW *et al.*, 2017).

En nuestro estudio, el no consumo de sustancia ilícitas (OR= 1.295; IC 95% 0.581-2.885), mostró una asociación positiva con la adherencia a la TAR, este hallazgo es similar a los resultados reportados por De Boni *et al.*, 2016, quienes en un estudio transversal donde participaron 3343 pacientes con VIH atendidos en clínicas de Latinoamérica (Argentina, Brasil, Chile, Honduras, México y Perú), determinaron que el uso de drogas ilícitas estaba asociada a la pérdida de dosis de ARV (OR ajustado = 3,57, IC 95%: 2,02-6,30),(De Boni *et al.*, 2016).

En nuestro estudio observamos que el no contar con trastornos psicológicos tiende a asociarse con la adherencia a la TAR (OR= 2.308; IC 95%:1.007-5.287). Los trastornos que en su ausencia presentaron asociación positiva con la adherencia a la TAR fueron: el estrés (OR= 1.282; IC 95%: 0.346-4.744), ansiedad (OR= 3.526; IC 95%: 0.650-19.114), y la depresión (OR=1.047;IC 95%: 0.297-3.688). En el caso de la ausencia de baja autoestima, se presentó asociación “infinita” debido a que ningún paciente adherente contaba con síntomas característicos de este padecimiento psicológico.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo, resultaron similares a aquellos reportados en un meta-análisis realizado por Uthman *et al.*, 2014, el cual tuvo como objetivo determinar la posible asociación entre los síntomas depresivos y la adherencia a la TAR, en efecto, el estudio determinó que presentar síntomas depresivos presenta una asociación negativa con la adherencia a la TAR (OR=0.58; IC 95%: 0.55-0.62). En nuestro estudio, los pacientes con síntomas depresivos no se asociaron con los pacientes adherentes a su TAR (OR=0.955; IC 95%: 0.271-3.364), (Uthman *et al.*, 2014)..

La carga viral global en términos generales disminuyó un 9.34% (entre la primera toma y la última del estudio). En el caso de los pacientes la media CV inicial fue 1.84 veces más elevada que la de los no adherentes sin embargo en la CV final fue menor que la de los pacientes no adherentes a TAR.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que la adherencia al TAR tiene un impacto directo con el estado virológico de los pacientes, ya que en los pacientes adherentes, el porcentaje de reducción de la CV fue notablemente mayor en los adherentes a la TAR (%R_{CV} = 21.86%), que en los no adherentes a la TAR, los cuales de manera contraria presentaron un aumento en la CV (%R_{CV} =-43.79).

En nuestro estudio, la distribución del Fallo Viroológico, fue 17.1% más elevado en el género femenino (43.47%) con respecto al masculino (36.87%). De acuerdo a la edad, fue más frecuente en menores de 40 años (46.15%), y de acuerdo a la región de procedencia fue más frecuente que se presentara FV en en pacientes procedentes de la región del golfo de México.

En nuestro trabajo, se determinó un efecto protector en adherentes a la TAR con respecto a la presencia de Fallo Viroológico (OR=0.584; IC.95%: 0.258-1.323), estos resultados son similares a los reportados en el meta-análisis realizado por Bezabhe *et al.*, 2016, donde se observó una asociación negativa entre la adherencia a la TAR y la presencia de Fallo Viroológico, el meta-análisis incluyó estudios donde el método de medición de AT fue con cuestionarios auto informados por el paciente (OR=0.45; IC.95%: 0.37-0,55), estudios donde se midió la adherencia con el método MEMS (OR=0.29; IC.95%: 0.20-0,41) y estudios donde la adherencia se midió de acuerdo a la asistencia a surtir receta (OR=0.29; IC.95%: 0.20-0.41).

En nuestro estudio determinamos que los pacientes no adherentes a la TAR presentan una asociación con un mayor riesgo de mortalidad (OR=1.939; IC95%: 0.309 - 12.149), también ser paciente que presentó Fallo Viroológico (OR= 7.059, 0.758-65.733) y FV+FI (OR= 3.810; IC 95%: 0.583-24.894) mostró una asociación positiva con un mayor riesgo de mortalidad.

Nuestro trabajo también determinó que la adherencia a la TAR presenta una estrecha relación con el riesgo de padecer FV, de tal forma que en pacientes adherentes a la TAR se observó una distribución menor que en los pacientes No adherentes (32.72% y 45.45% respectivamente), no Adherencia a la TAR como un factor determinante para un mayor riesgo de padecer Fallo Viroológico (OR=1.713; IC 95%: 0.756-3.882), los resultados previos fueron similares a los reportados en el meta-análisis realizado por Bezabhe *et al.*, 2016, en el cual la "adherencia óptima" a la TAR no mostró una asociación positiva con la presencia de FV (OR =0.34;IC 95%:(0.26-0.44),(Bezabhe *et al.*, 2016).

En nuestro estudio determinamos también, que la adherencia terapéutica es un factor importante, ya que se pudo observar que en pacientes adherentes a su TAR tienen menor riesgo de presentar FV (OR= 0.584;IC 95%: 0.258-1.323), en relación con los no adherentes a su TAR (OR=1.713;IC 95%: 0.756 - 3.882).

IX. CONCLUSIONES.

- I. Los factores sociodemográficos, socioculturales y psicológicos, así como las características farmacoterapéuticas y los hábitos de utilización de medicamentos impactan la adherencia al tratamiento antirretroviral en migrantes de la frontera Tijuana-San Diego.
- II. La adherencia al tratamiento antiretroviral se asocia con la evolución de la enfermedad de VIH/SIDA tanto en términos virológicos, como en la presencia de infecciones concomitantes y la mortalidad.
- III. La adherencia al tratamiento antirretroviral impacta en términos farmacoeconómicos, de tal manera que podría ser un factor que retrase los compromisos internacionales (90-90-90) para lograr erradicar la epidemia de SIDA.
- IV. Los test autorreferenciados de adherencia terapéutica (como el SMAQ) son métodos confiables y económicos, que pueden ser de gran utilidad para empezar a introducirlos en centros de atención de VIH/SIDA, para identificar pacientes que podrían no cumplir con el tratamiento antirretroviral.
- V. La adherencia al tratamiento antiretroviral debería incluirse en las metas internacionales en torno a la infección del VIH/SIDA con el fin de mejorar la efectividad de los tratamientos y lograr así el control de la infección.

X. REFERENCIAS.

- Achhra, A. C., Mocroft, A., Ross, M., Ryom-Nielson, L., Avihingsanon, A., Bakowska, E., ... Wyatt, C. (2017). Impact of early versus deferred antiretroviral therapy on estimated glomerular filtration rate in HIV-positive individuals in the START trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(3), 453–460. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.04.021>
- Ahmadi, M., Khalili, H., Abbasian, L., & Ghaeli, P. (2017). Effect of Valerian in Preventing Neuropsychiatric Adverse Effects of Efavirenz in HIV-Positive Patients: A Pilot Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Annals of Pharmacotherapy*, 51(6), 457–464. <https://doi.org/10.1177/1060028017696105>
- Ambulatorio, C., & Sonora, I. T. S. (2013). Variables psicológicas y su relación con la adhesión al tratamiento en personas con VIH : un análisis con base en la edad.
- Ángel, M., Chamorro, R., García-Jiménez, E., & Amariles, P. (2008). Revisión de test's de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*, 40 (8) (413), 7.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). (2017). Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*, 3018(17). [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30066-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30066-8)
- American Psychological Association (APA). (2002). *DSM-IV Manual Diagnóstico Y Estadístico de Los Trastornos Mentales*, (819), 79–81.
- Bautista-Arredondo, S., Mane, A., & Bertozzi, S. M. (2006). Economic impact of antiretroviral therapy prescription decisions in the context of rapid scaling-up of access to treatment: lessons from Mexico. *AIDS (London, England)*, 20(1), 101–9. <https://doi.org/00002030-200601020-00014> [pii]
- Beckham, S. W., Beyrer, C., Luckow, P., Doherty, M., Negussie, E. K., & Baral, S. D. (2016). Review article Marked sex differences in all-cause mortality on antiretroviral therapy in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the International AIDS Society*, 19:21106.
- Bezabhe, W. M., Chalmers, L., Bereznicki, L. R., & Peterson, G. M. (2016). Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure. *Medicine*, 95(15), 1–9. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003361>
- Branson, B. M., Owen, S. M., Wesolowski, L. G., Benett, B., Werner, B. G., Wroblewski, K. E., & Pentella, M. a. (2014). Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations, 4–7. <https://doi.org/10.15620/cdc.23447>

Bulage L, Ssewanyana I, Nankabirwa V, Nsubuga F, Kihembo C, Pande G, Ario AR, Matovu JK, Wanyenze RK, Kiyaga C. Factors Associated with Virological Non-suppression among HIV-Positive Patients on Antiretroviral Therapy in Uganda, August 2014-July 2015. *BMC Infect Dis.* 2017 May 3; 17(1):326. doi:10.1186/s12879-017-2428-3.

Buscher, A., Hartman, C., Kallen, M., & Giordano, T. (2011). Validity of self-report measures in assessing antiretroviral adherence of newly diagnosed, HAART-Naive, HIV patients. *HIV Clinical Trials*, 12(5), 244–254. <https://doi.org/10.1310/hct1205-244>.

Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J, Kragstrup J. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;53(1):7-11. PubMed PMID: 9349923.

Buscher, A., Hartman, C., Kallen, M., & Giordano, T. (2011). Validity of self-report measures in assessing antiretroviral adherence of newly diagnosed, HAART-Naive, HIV patients. *HIV Clinical Trials*, 12(5), 244–254. <https://doi.org/10.1310/hct1205-244>.

Caballero, M. (2009). Migración internacional y VIH/SIDA en México. *El Estado de La Migración: Las Políticas Públicas Ante Los Retos de La Migración Mexicana a Estados Unidos*, 249–264.

Cantudo-Cuenca, M. R., Rocío Jiménez-Galán, Carmen V. Almeida-González, & Ramón Morillo-Verdugo. (2014). Concurrent Use of Comedications Reduces Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy JMCP*, 20(8), 844–850.

Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA (CENSIDA). (2017). *Boletín de Atención Integral de personas con VIH (Vol. 2)*.

Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA (CENSIDA). (2013). *Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al cierre de 2013 Estimaciones epidemiológicas para México del ONUSIDA*, 24.

CONEVyT. (2013). *Regiones de México. Consejo Nacional de Educación Para La Vida Y El Trabajo*, 23.

Chop E, Duggaraju A, Malley A, Burke V, Caldas S, Yeh PT, Narasimhan M, AminA, Kennedy CE. Food insecurity, sexual risk behavior, and adherence to antiretroviral therapy among women living with HIV: A systematic review. *Health Care Women Int.* 2017 Sep;38(9):927-944. doi: 10.1080/07399332.2017.1337774.

Consejo Nacional para Prevenir la Discriminación. (2012). Memoria de la lucha contra el VIH en México Los primeros años. En línea. Disponible en: http://www.hch.org.mx/Memoria_de_la_lucha.pdf

Costa, J. de M., Torres, T. S., Coelho, L. E., & Luz, P. M. (2018). Adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the International AIDS Society*, 21(1), e25066. <https://doi.org/10.1002/jia2.25066>.

Cuong, D. D., Sönnnerborg, A., Van Tam, V., El-Khatib, Z., Santacatterina, M., Marrone, G., Larsson, M. (2016). Impact of peer support on virologic failure in HIV-infected patients on antiretroviral therapy - a cluster randomized controlled trial in Vietnam. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 759. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2017-x>.

Cutler, R. L., Fernández-Illimos, F., Frommer, M., Benrimoj, C., & García-Cárdenas, V. (2018). Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016982>.

Dávila, M., Piña, J. A., & Sánchez-Sosa, J. J. (2008). Variables psicológicas y comportamientos de adhesión al tratamiento en personas con VIH: un análisis en función del sexo. *La psicología social en México*, 12, 61-66.

De Clercq, E. (2010). Antiretroviral drugs. *Current Opinion in Pharmacology*, 10(5), 507–515. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.011>

Díaz Torres, H. M., Lubián Caballero, A. L. (1998). Definición de caso y clasificación de la infección por VIH y SIDA. *Revista Cubana de Medicina*, 37(3), 157-165. <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v37n3/med05398.pdf>

Dilla, T., Valladares, A., Lizán, L., & Sacristán, J. A. (2009). Adherencia y persistencia terapéutica: Causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Atención Primaria*, 41(6), 342–348. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2008.09.031>

Dima, A. L., Schweitzer, A.-M., Diaconiță, R., Remor, E., & Wanless, R. S. (2013). Adherence to ARV medication in Romanian young adults: Self-reported behaviour and psychological barriers. *Psychology, Health & Medicine*, 18(3), 343–354. <https://doi.org/10.1080/13548506.2012.722648>

Duncan, A., VanDevanter, N., Ahmed, R., Burrell-Piggott, T., & Furr-Holden, C. D. (2014). The role of substance use in adherence to HIV medication and medical appointments. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 25(3), 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.jana.2013.11.001>

Estrada, J. H., Martínez, A. G., & Abadía, C. E. (2008). Factores biosociales y percepciones de una vida con calidad : reto para la adherencia antirretroviral en pacientes con vih. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*, 26(2), 134–142. Descargado de: http://www.scielo.unal.edu.co/scielo.php?pid=S0120386X2008000200004&script=sci_abstract&tlng=es

Fanales-Belasio, E., Mariangela Raimondo, Barbara, S., & Stefano Buttò. (2010). HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanità*, 46(1), 66–80. <https://doi.org/10.4415/ANN>

Fariña Tadeo S, Navarro Díaz ES, Maestre Rojas R, Artilles Ruano MC, Pérez Mendoza JM, Montes Gómez E, & Castellano Cabrera JL. (2015). Fármacos en el paciente con VIH. Antirretrovirales y otros problemas de salud. *Boletín Canario de Uso Racional Del Medicamento Del SCS*, 7(2), 1–8. Descargado de: [https://farmaceuticoslaspalmas.com/publicaciones/01102015191039.pdf%0Ahttp://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/ae4a1c75-8941-11e5-b2b0-c78c964924e4/BOLCAN Vol7_n2_Farmacos en el paciente con VIH.pdf](https://farmaceuticoslaspalmas.com/publicaciones/01102015191039.pdf%0Ahttp://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/ae4a1c75-8941-11e5-b2b0-c78c964924e4/BOLCAN_Vol7_n2_Farmacos%20en%20el%20paciente%20con%20VIH.pdf)

Farmaindustria. (n.d.). Plan de Adherencia al Tratamiento. Descargado de: https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/private/documentos_sefac/documentos/farmaindustria-plan-de-adherencia.pdf

Fonsah, J. Y., Njamnshi, A. K., Kouanfack, C., Qiu, F., Njamnshi, D. M., Tagny, C. T., Kanmogne, G. D. (2017). Adherence to antiretroviral therapy (ART) in Yaoundé-Cameroon: Association with opportunistic infections, depression, ART regimen and side effects. *PLoS ONE*, 12(1), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170893>

Galván, F. H., Bogart, L. M., Wagner, G. J., Klein, D. J., Chen, Y.-T., & Org, F. (2014). Conceptualizations of masculinity and self-reported medication adherence among HIV-positive Latino men in Los Angeles, California, USA. *Culture, Health & Sexuality*, 16(6), 697–709. <https://doi.org/10.1080/13691058.2014.902102>

Gao, X., Nau, D. P., Rosenbluth, S. A., Scott, V., & Woodward, C. (2000). The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients. *AIDS Care*, 12(4), 387–398. <https://doi.org/10.1080/09540120050123783>

Garfein, R. S., Laniado-Laborin, R., Rodwell, T. C., Lozada, R., Deiss, R., Burgos, J. L., ... Strathdee, S. A. (2010). Latent tuberculosis among persons at risk for infection with HIV, Tijuana, Mexico. *Emerging Infectious Diseases*, 16(5), 757–763. <https://doi.org/10.3201/eid1605.091446>.

GESIDA. (2012). Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia

humana (actualización enero de 2012). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(6), e1–e89. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.03.006>

0(6), e1–e89. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.03.006>

Gimeno-Gracia, M., Crusells-Canales, M. J., Armesto-Gómez, F. J., Compaired-Turlán, V., & Rabanaque-Hernández, M. J. (2016). Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clinical Interventions in Aging*, 11, 1149–1157. <https://doi.org/10.2147/CIA.S108072>

Giuseppina Bozzuto, Paola Ruggieri, A. M. (2010). Molecular aspects of tumor cell migration and invasion. *Ann Ist Super Sanità*, 46(1), 66–80. <https://doi.org/10.4415/ANN>

Harries, a.; Maher, D.; Graham, S. (2004). *TB/HIV- A clinical manual*. Who, 212. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(97\)90302-3](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(97)90302-3)

Haynes, R. B., McDonald, H., Garg, A. X., & Montague, P. (2002). Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD000011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011>

Hendershot, C. S., Ph, D., Stoner, S. A., Ph, D., Pantalone, D. W., Ph, D., ... Ph, D. (2010). Alcohol Use and Antiretroviral Adherence: Review and Meta-Analysis, 52(August 2008), 1–26. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181b18b6e.Alcohol>

Hirsch, J. D., Gonzáles, M., Rosenquist, A., Miller, T. A., Gilmer, T. P., & Best, B. M. (2011). Antiretroviral Therapy Adherence, Medication Use, and Health Care Costs During 3 Years of a Community Pharmacy Medication Therapy Management Program for Medi-Cal Beneficiaries with HIV/AIDS. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 17(3), 213–223. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2011.17.3.213>

Huan, Z., Fuzhi, W., Lu, L., Min, Z., Xingzhi, C., & Shiyang, J. (2016). Comparisons of Adherence to Antiretroviral Therapy in a High- Risk Population in China : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146659>

IMSS. (2017). Tratamiento Antirretroviral del paciente adulto con infección por el VIH. Guía de práctica clínica para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular. Descargado de: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/245GER.pdf%0Awww.cenetec.salud.gob.mx>

Josefina Hernández-Gómez, A., Rodríguez-Ríos, T., Duran-Badillo, T., Vázquez-Galindo, L., Gutiérrez-Sánchez, G., Gracia-Castillo, G. N., ... Correo, G. (2013). Adherencia al

tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH/SIDA. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc*, 21(2), 85–90.

Kahana, S. Y., Rohan, J., Allison, S., & Frazier, T. W. (2013). A Meta-Analysis of Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Responses in HIV-Infected Children, Adolescents, and Young Adults, 41–60. <https://doi.org/10.1007/s10461-012-0159-4>

Knobel, H., Alonso, J., Casado, J. L., Collazos, J., González, J., Ruiz, I., Ocampo, A. (2002). Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients : the GEEMA Study. *Aids*, 16(4), 605–613. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11873004>

Knobel, H., Medicina, S. De, Hospital, I., & Barcelona, M. (2005). Calidad de vida, satisfacción, adherencia y efectividad del tratamiento antirretroviral. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 23(10), 579–580. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(05\)75035-7](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(05)75035-7)

Laine, C. Newschaffer, C . J., Zhang, D., Cosler, Hauck, W. W., & Turner, B. J (2000). Adherence to antiretroviral therapy by pregnant women infected with human immunodeficiency virus: a pharmacy claims-based analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 95:167-173.

Laws, M. B., Lee, Y., Rogers, W. H., Beach, M. C., Saha, S., Korthuis, P. T., ... Wilson, I. B. (2014). Provider-patient communication about adherence to anti-retroviral regimens differs by patient race and ethnicity. *AIDS and Behavior*, 18(7), 1279–1287. <https://doi.org/10.1007/s10461-014-0697-z>

Leyva-flores, R., & Serván-mori, B. A. E. (2014). Movilidad poblacional y VIH / sida en Centroamérica y México. *American Journal Of Public Health*, 36(9), 143–149.

Lifson, A. R., Workneh, S., Shenie, T., Ayana, D. A., Melaku, Z., Bezabih, L., ... Slater, L. (2017). Frequent Use of Khat, an Amphetamine-Like Substance, as a Risk Factor for Poor Adherence and Lost to Follow-Up Among Patients New to HIV Care in Ethiopia. *AIDS Research and Human Retroviruses*, aid.2016.0274. <https://doi.org/10.1089/aid.2016.0274>

Lozano, F., & Domingo, P. (2011). [Antiretroviral therapy for HIV infection]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(6), 455–65. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.02.009>

Macías Parra M, C. M. G. *et al.*, (2012). Evidencias y Recomendaciones Tratamiento Antirretroviral del PACIENTE PEDIÁTRICO con Infección por el VIH. *Revista de*

enfermedades infecciosas en pediatría (Vol. Suplemento). Descargado de: www.enfermedadesinfecciosas.com

Markowitz A.J., Winawer S, J., Screening and surveillance for colorectal cancer. *Seminars in Oncology*, 1999, 26:485-498.

McCoy, S. I., Fahey, C., Rao, A., Kapologwe, N., Njau, P. F., & Bautista-Arredondo, S. (2017). Pilot study of a multi-pronged intervention using social norms and priming to improve adherence to antiretroviral therapy and retention in care among adults living with HIV in Tanzania. *PLoS One*, 12(5), e0177394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177394>

Mhaskar, R., Alandikar, V., Emmanuel, P., Djulbegovic, B., Patel, S., Patel, A., Kumar, A. (2013). Adherence to antiretroviral therapy in India: A systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Community Medicine*, 38(2), 74–82.

Mehta S., Moore R. D., Graham NM. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS*. 1997 Nov 15;11(14):1665-70. Review. PubMed PMID: 9386800.

Mills, E. J., Nachega, J. B., Buchan, I., Orbinski, J., Attaran, A., Singh, S., ... Bangsberg, D. R. (2006). Adherence to Antiretroviral Therapy in Sub-Saharan Africa and North America. *Journal of the American Medical Association*, 296(6), 679. <https://doi.org/10.1001/jama.296.6.679>.

Monane M, Monane S, Semla T. Optimal medication use in elders. Key to successful aging. *West J Med*. 1997 Oct;167(4):233-7. Review. PubMed PMID: 9348752; PubMed Central PMCID: PMC1304536

Muñoz, N. (2002). Novedades en adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR). *Farmacéutica Adjunta, Hospital Universitario Puerta Del Mar.*, 17–34.

Nachega, J. B., Hislop, M., Dowdy, D. W., Lo, M., Omer, S. B., Regensberg, L., Maartens, G. (2006). Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 43(1), 78–84. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000225015.43266.46>

Nachega, J. B., Parienti, J., Uthman, O. A., Gross, R., Dowdy, D. W., Sax, P. E., ... Giordano, T. P. (2014). Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection : A Meta- Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases*, 58, 1297–1307. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu046>

Nachega, J. B., Uthman, O. A., Peltzer, K., Richardson, L. A., Mills, E. J., Amekudzi, K., & Ouédraogo, A. (2015). Association between antiretroviral therapy adherence and

employment status: systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 93(1), 29–41. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.138149>

Natali, X., Antonio, M. J., Enrique, A., Carlos, D. J., Gloria, H., Bulmaro, M., & Jesús, G. (2015). Prevalence and Risk Factors Associated with Adherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults in a Tertiary Care Hospital in Mexico. *Journal of AIDS and Clinical Research*, 6(11). <https://doi.org/10.4172/2155-6113.1000518>

National Institutes of Health (NIH). (2016). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents Limitations to Treatment Safety and Efficacy. *AIDS Info*.

Nieuwkerk, P. T., & Oort, F. J. (2005). Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999), 38(4), 445–448. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000147522.34369.12>

Organización Internacional para las Migraciones (OIM). (2006). Glosario sobre Migración. *Derecho Internacional Sobre Migración*, No7(ISSN 1816-1014), 38. <https://doi.org/ISSN:1816-1014>

Ojha, C. R., Shakya, G., & Dumre, S. P. (2016). Virological and Immunological Status of the People Living with HIV/AIDS Undergoing ART Treatment in Nepal. *BioMed Research International*, 2016, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2016/6817325>

ONUSIDA (2017). Monitoreo Global del SIDA 2017 - Indicadores para el seguimiento de la Declaración Política de las Naciones Unidas sobre el VIH y el sida de 2016. Retrieved from http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2017-Global-AIDS-Monitoring_es.pdf

ONUSIDA. (2007). Hoja Informativa Acceso al tratamiento y atención del VIH. Retrieved from <http://www.novartis.com.ar/sala-de-prensa/comunicados-de-prensa/archivos/?cido=Zoledr?nico- Hoja informativa-final.pdf>

ONUSIDA. (2017). Hoja Informativa -Día Mundial del SIDA de 2017. ONUSIDA. (2014). 90-90-90 Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de SIDA.

ONUSIDA. (2007). VIH y migración internacional de mano de Obra, 4(2004).

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2004). "A glossary of terms for community health care and services for older persons". In *Aging and Health Technical Report*.

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2015). Proyectos de estrategias mundiales del sector de la salud, 2016-2021 – VIH. Descargado de: <http://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/es/>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2013). Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2009). Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños. Organización Mundial de la Salud. Retrieved from http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/DEFINICION_ESTADIFICACION2.pdf

Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2011). Experiencias Exitosas en el Manejo de la Adherencia al Tratamiento Antirretroviral en Latinoamérica Revisión. Retrieved from http://www.eclac.org/publicaciones/xml/5/44705/Experiencias_ExitosasEnInnovacion.pdf

Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2014). Marco de Monitoreo del Continuo de la Atención al VIH.

Ortego, C., Huedo-Medina, T. B., Vejo, J., & Llorca, F. J. (2011). Adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. A meta-analysis. *Gaceta Sanitaria*, 25(4), 282–289. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2010.10.016>

Palareti, G., Legnani, C., Cosmi, B., Antonucci, E., Erba, N., Poli, D., Tosi, A. (2016). Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *International Journal of Laboratory Hematology*, 38(1), 42–49. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>

Para, R., Tratamiento, E. L., Enrique, L., Ramírez, S., Leticia, D. R. A., Saleme, P., Infante, V. (2011). Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH.

Peñarrieta, M. I. P. K., Kendall, T., Martínez, N., Rivera, A. M., Gonzáles, N., Flores, F., & del Angel, E. (2009). Adherencia al tratamiento antirretroviral en personas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 26(3), 333–337.

Piña López, J. A., Dávila Tapia, M., Sánchez-Sosa, J. J., Togawa, C., & Cázares Robles, Ó. (2008). Asociación entre los niveles de estrés y depresión y la adhesión al tratamiento en personas seropositivas al VIH en Hermosillo, México. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 23(6), 377–383. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892008000600002>

Rodríguez Fumaz, M. D. C. (2009). Adherencia y aspectos psicológicos en pacientes adultos infectados por el VIH con prolongada exposición a tratamiento antirretroviral. Universitat Autònoma de Barcelona,.

Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging*. 2003;20(11):817-32. Review. PubMed PMID: 12964888.

Sackett, D. L., Haynes, R. B., Gibson, E. S., Taylor, D. W., Roberts, R. S., & Johnson, A. L. (1978). Patient compliance with antihypertensive regimens. *Patient Counselling and Health Education*, 1(1), 18–21.

Saez De La Fuente, J., Such Díaz, A., Sánchez Gil, C., Esteban Alba, C., & Escobar Rodríguez, I. (2010). Meta-análisis sobre la eficacia de la estrategia de monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados en pacientes VIH. *Farmacia Hospitalaria*, 34(5), 251–258. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.01.014>

Sánchez Cuervo, M. (2010). Adherencia a Tratamientos Antirretrovirales Simples en una o dos Tomas Diarias. Retrieved from <http://eprints.ucm.es/11589/>

Sánchez-Sosa, J. J., Robles, Ó. C., Piña López, J. A., & Tapia, M. D. (2009). Un modelo psicológico en los comportamientos de adhesión terapéutica en personas con VIH. [A psychological model for therapeutic adherence behaviors in persons with HIV.]. *Salud Mental*, 32(5), 389–397.

Secretaría de Salud. (2016). Precios Medicamentos Antirretrovirales 2016. Secretaría de Salud, 3. Retrieved from <http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/arv.pdf>

Secretaría de Salud. (2017). Tratamiento Antirretroviral del Paciente Adulto con Infección por el VIH. Actualización: parcial al 16/03/2017. ISBN: 978-607-8270-77-4 Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>

Sierra-Madero, J., Villasis-Keever, A., Méndez, P., Mosqueda-Gómez, J. L., Torres-Escobar, I., Gutiérrez-Escolano, F., Montaner, J. (2010). Prospective, randomized, open label trial of Efavirenz vs Lopinavir/Ritonavir in HIV+ treatment-naive subjects with CD4+<200 cell/mm³ in Mexico. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999), 53(5), 582–588. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181cae4a1>

Simoni, J. M., Wiebe, J. S., Saucedo, J. A., Huh, D., Sánchez, G., Longoria, V., ... Safren, S. A. (2013). A preliminary RCT of CBT-AD for adherence and depression among HIV-positive latinos on the U.S.-Mexico border: The Nuevo Día study. *AIDS and Behavior*, 17(8), 2816–2829. <https://doi.org/10.1007/s10461-013-0538-5>

Stein M.D. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected methadone patients: effect of ongoing illicit drug use. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*, 2000,26:195-205.

Stone, A. V, Vanderman, K. S., Willey, J. S., David, L., Register, T. C., Shively, C. A., Ferguson, C. M. (2016). HHS Public Access. *AIDS Behav*, 23(10), 1780–1789. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.05.020>.Osteoarthritic

Tapia, M. D., Alfonso, J., & López, P. (2008). Variables psicológicas y comportamientos de adhesión al tratamiento en personas con VIH: un análisis en función del sexo (Vol. 12, pp. 61–66).

Tavera, M. (2010). Quality of life related to health in HIV patients. *Revista Peruana de Epidemiología*, 14(3), 1–7. Descargado de: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3990051&info=resumen&idioma=ENG>

TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. (2015). A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *New England Journal of Medicine*, 373(9), 808–822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>

Torres Torija, C. S. (2012). Adherencia terapéutica en personas que viven con VIH/SIDA. *Ciencia Nueva*, 1, 1–244.

Tuset, M. (2002). Interacciones clínicamente relevantes de los antirretrovirales. [2o Seminario de Atención Farmacéutica] Jornadas de Actualización Terapéutica En El Tratamiento Antirretroviral, 97–125. Retrieved from http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/2_AF_VIH_2002/5_interacciones.pdf

Uthman, O. A., Magidson, J. F., Safren, S. A., Nachega, J. B., Group, I. H., Service, M., ... Africa, S. (2015). HHS Public Access, 11(3), 291–307. <https://doi.org/10.1007/s11904-014-0220-1>.Depression

Ventura-Cerdá, J. M., Mínguez-Gallego, C., Fernández-Villalba, E. M., Alós-Almiñana, M., & Andrés-Soler, J. (2006). Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) al tratamiento antirretroviral. *Farmacia Hospitalaria*, 30(3), 171–176. [https://doi.org/10.1016/S1130-6343\(06\)73968-X](https://doi.org/10.1016/S1130-6343(06)73968-X)

Volberding, P. A., & Deeks, S. G. (2010). Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *The Lancet*, 376(9734), 49–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60676-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60676-9)

Warnke, D., Barreto, J., & Temesgen, Z. (2007). Therapeutic review: Antiretroviral drugs. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47(12), 1570–1579. <https://doi.org/10.1177/0091270007308034>

Wolff, C., Alvarado, R., & Wolff, M. (2010). Prevalencia, factores de riesgo y manejo de la depresión en pacientes con infección por VIH: Revisión de la literatura. *Revista Chilena Infectología*, 27(1), 65–74.

Zhou, G., Li, X., Qiao, S., Shen, Z., & Zhou, Y. (2017). Influence of Side Effects on ART Adherence Among PLWH in China: The Moderator Role of ART-Related Knowledge. *AIDS and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s10461-017-1791-9>

Zhou, G., Li, X., Qiao, S., Zhou, Y., & Shen, Z. (2017). Psychological and behavioral barriers to ART adherence among PLWH in China: role of self-efficacy. *AIDS Care*, 121(May), 1–5. <https://doi.org/10.1080/09540121.2017.1327648>

The INSIGHT START Study Group., Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. (2015). *New England Journal of Medicine*, 373(9), 795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>

XI. ANEXOS.

11.1. ANEXO 1. Instrumento para la recolección de datos.

Instrumento de recogida de datos

Paciente	A. Paterno			A. Materno			Nombre(s)			Folio				
Edad	años			Genero	<input type="checkbox"/> masculino			<input type="checkbox"/> Femenio						
Preferencia sexual				Ultimo grado de escolaridad										
<input type="checkbox"/> Heterosexual				<input type="checkbox"/> sin estudios				<input type="checkbox"/> carrera técnica						
<input type="checkbox"/> Homosexual				<input type="checkbox"/> primaria				<input type="checkbox"/> bachillerato						
<input type="checkbox"/> Bisexual				<input type="checkbox"/> secundaria				<input type="checkbox"/> licenciatura						
Estado civil														
<input type="checkbox"/> Soltero (a)			<input type="checkbox"/> Divorciado(a)			<input type="checkbox"/> Viudo(a)								
<input type="checkbox"/> Union libre			<input type="checkbox"/> Casado (a)											
¿Tiene Hijos?			<input type="checkbox"/> Si			¿Cuántos?			¿Tiene hijos con VIH?					
<input type="checkbox"/> No						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
¿Ha estado preso?						¿Cual es su lugar de nacimiento?								
<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No ¿Cuánto?														
Estado migratorio														
¿Cruza legalmente a Estados Unidos?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
¿Piensa regresar a Estados Unidos?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
¿Vivio en estados unidos?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
¿Fue deportado?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
Habitos socioculturales														
¿ ha tenido relaciones sexuales sin proteccion de barrera (condon)?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
¿ ha tenido relaciones sexuales a cambio de dinero?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
¿ Usted ha consumido alcohol en la ultima semana?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
¿Utiliza algun tipo de droga de manera habitual?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
¿ Cual o cuales droga utiliza?														
Habitos de utilizacion de medicamentos														
Numero de tabletas para tratar el VIH que toma por dia:														
¿toma algun medicamento que no sea recomendado por personal medico?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
¿en alguna ocasión abandono el tratamiento para VIH por mas de un mes?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
Adherencia terapeutica														
¿Alguna vez olvida tomar la medicación?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
<input type="checkbox"/> A: ninguna			<input type="checkbox"/> B: 1-2			<input type="checkbox"/> C: 3-5			<input type="checkbox"/> D: 6-10			<input type="checkbox"/> E: >10		
Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?						<input type="checkbox"/> Si			<input type="checkbox"/> No					
Tratamiento antirretroviral actual														
Inhibidores de la transcriptasa reversa analogos nucleosidicos (ITRAN)**														
Folio	Medicamento					Folio	Medicamento							
<input type="checkbox"/>	4273 Ziagenavir Y genérico (ABC) 300 mg; Env.60 Tab.					<input type="checkbox"/>	4271 3TC Solución 1gr/100ml(LMV)							
<input type="checkbox"/>	4272 Ziagenavir (ABC) Sol. 2 gr/100 ml; Envase con 240ml.					<input type="checkbox"/>	4277 Viread (TDF) 300 mg; Env. c/ 30 Tab.							
<input type="checkbox"/>	5322 Videx EC 250 (ddI EC) . 250 mg; Env. c/ 30 Tab.					<input type="checkbox"/>	4257 Retrovir y Genérico (ZDV) Envase con 240ml.							
<input type="checkbox"/>	5323 Videx EC 400 (ddI EC) 400 mg; Env. c/ 30 caps					<input type="checkbox"/>	5274 Retrovir y Genérico (ZDV) Envase con 240ml.							
<input type="checkbox"/>	4276 Emtriva Y genérico (FTC) . 200 mg;Env. c/ 30 caps					<input type="checkbox"/>	5273 Retrovir y Genérico (ZDV) Envase con 240ml.							
<input type="checkbox"/>	5282 3TC Tabs 150mg (LMV) Tab.150 mg													
Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosidicos (ITRNN)**														
Folio	Medicamento					Folio	Medicamento							
<input type="checkbox"/>	4370 Stocrin (EFV) 600 mg Env. c/ 30 Tab.					<input type="checkbox"/>	5296 Viramune 200 mg; Env.60 Tab.							
<input type="checkbox"/>	5275 Intelence (ETV) 100 mg; Env. c/ 120Tab.					<input type="checkbox"/>	5259 ViramuneSuspensión 1gr /100 ml. Env.con 240 ml.							

Inhibidores de la proteasa (IP)**			
Folio	Medicamento	Folio	Medicamento
<input type="checkbox"/>	4266 Reyataz (ATV)	<input type="checkbox"/>	5288 Kaletra (LPV/r) Tab 200/50mg; Env. c/ 120 tab.
<input type="checkbox"/>	4289 Prezista (DRV).Tabletas 600mg Env c/120 tabletas.	<input type="checkbox"/>	5276 Kaletra (LPV/r) Sol 80/20mg/100ml Env.c/160 ml
<input type="checkbox"/>	5860 Prezista (DRV).Tabletas 400mg Env c/60 tabletas.	<input type="checkbox"/>	5286 Kaletra (LPV/r) Tab 100/50mg; Env. c/ 60 tab.
<input type="checkbox"/>	5862 Prezista (DRV).Tabletas 150 mg	<input type="checkbox"/>	5281.1 Norvir (RTV) 100 mgEnv. c/ 30 tab.
<input type="checkbox"/>	5861 Prezista (DRV).Tabletas 75 mg	<input type="checkbox"/>	5290 Invirase (SQV)500mg.Env. c/120 tab.
Inhibidores de los correceptores**			
Folio	Medicamento	Folio	Medicamento
<input type="checkbox"/>	5324 Selzentry (MVC)Tableta 150 mg Envase con 60 tabletas.	<input type="checkbox"/>	5325 Selzentry (MVC)Tableta 300 mg Envase con 60 tab.
Inhibidores de la Integrasa**			
Folio	Medicamento	Folio	Medicamento
<input type="checkbox"/>	5280 Isentress (RAL) 400 mg Envase con 60 comprimidos	<input type="checkbox"/>	6010 Trivicy (DTG) 300 mg.Envase con 30 tabletas.
Inhibidores de la Fusión**			
Folio	Medicamento	Folio	Medicamento
<input type="checkbox"/>	Fuzeon (T-20) ampula 108 mg Caja con 60 frascos ampula	***	***
Co-formulados			
Folio	Medicamento	Folio	Medicamento
<input type="checkbox"/>	4268 Lamivudina/Zidovudina (LMV/ ZDV) 300/150mg; Env.c/ 60 tab.	<input type="checkbox"/>	4396 Truvada (TDF/FTC) 300/200mg; Env.c/ 30 tab. recubiertas.
<input type="checkbox"/>	4371 Kivexa (ABC+3TC) 600/300mg; Env.c/ 30 tab.	<input type="checkbox"/>	5640 Atripla (TDF/ FTC / EFV) 300/200/600mg Env. c/ 30 tab.
Tratamiento concomitante**			
¿el paciente tiene algun otro tratamiento aparte del antirretroviral?		<input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Numero de medicamentos que toma aparte del Antirretroviral:			No <input type="checkbox"/>
Co medicaciones**			
No de comedificaciones**:		Polimedicaado**:	<input type="checkbox"/>
			Si <input type="checkbox"/>
			No <input type="checkbox"/>
Estado psicologico**			
Trastornos que el paciente presenta (Uno o mas)			
<input type="checkbox"/>	Estrés	<input type="checkbox"/>	Depresion
<input type="checkbox"/>	Angustia	<input type="checkbox"/>	Neurosis
<input type="checkbox"/>	Ansiedad	<input type="checkbox"/>	Baja Autoestima
Uso de drogas			
¿Regularmente consume bebidas alcoholicas?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿En la ultima semana consumo bebidas alcoholicas		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Regularmente utiliza drogas?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Cual o cuales utiliza?		_____	
¿utiliza drogas inyectables?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Comparte jeringas con otros usuarios?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Comorbilidades			
¿tiene otras enfermedades no infecciosas?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Cuáles?		_____	
¿tiene otras enfermedadesde trasmision sexual?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿Cuáles?		_____	
¿ ha estado infectado anteriormente con tuberculosis?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Actualmente padece de tuberculosis		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿presenta coinfeccion con VHC?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

11.2. ANEXO 2: Tabla de Operacionalización de Variables.

Variable	Tipo	Definición	Operacionalización
Adherencia terapéutica	Cualitativa dicotómica	Grado de cumplimiento de las indicaciones Farmacoterapéutica determinado por el Test SMAQ.	Adherente:>95% Adherencia No Adherente<95% de Adherencia
Edad	Ordinal	Años cumplidos al inicio del estudio.	# de años.
Género	Cualitativa dicotómica	Género al que pertenece el paciente incluido en el ensayo.	0= Masculino
Preferencia sexual	Cualitativa nominal	Preferencia sexual referida por el paciente	0= Homosexual 1=Heterosexual 2= Bisexual
Grado de Escolaridad		Último grado de escolaridad cursado.	0=Analfabetismo 1=Primaria, 2=Secundaria 3=Carrera técnica 4= Bachillerato 5=Licenciatura
Tiene Hijos	Cualitativa dicotómica	Ser padre o madre al momento del inicio del estudio.	0=No 1=Si
Historial penitenciaria	Cualitativa dicotómica	Paciente que previo al estudio estuvo preso por lo menos 1 mes.	0=No 1=Si
Región de procedencia	Cualitativa nominal	Región de la cual procede de acuerdo a su estado de nacimiento. La Región Norte comprende los estados de: Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Durango, San Luis Potosí, Zacatecas y Aguascalientes; La Región Noroeste comprende los estados de Baja California, Baja California Sur, Sinaloa y Sonora; La Región Occidente está integrada por los estados de Nayarit, Jalisco, Colima y Michoacán. La Región Central Comprende: el Distrito Federal, Guanajuato, Hidalgo, México, Morelos, Puebla, Querétaro y Tlaxcala; La Región del golfo Comprende: Tamaulipas. Veracruz y Tabasco; La Región del sur Comprende: Guerrero, Oaxaca y Chiapas: La Región de la península de Yucatán Comprende: Campeche, Yucatán y Quintana Roo.	0= extranjero. 1= Región Norte. 2= Región Noroeste 3= Región del Occidente. 4= Región Central. 5= Región del Golfo. 6= Región del Sur. 7= Región de la Península
Relaciones sexuales de Riesgo (RSR)	Cualitativa dicotómica	Individuo con prácticas sexuales sin protección de barrera y con múltiples parejas.	0=No 1=Si
Trabajo sexual	Cualitativa dicotómica	Individuo que utiliza las relaciones sexuales como un recurso para obtener recursos económicos.	0=No 1=Si
Consumo de Drogas	Cualitativa dicotómica	Individuo que utiliza cualquiera de las drogas prohibidas por la ley (cocaína, metanfetaminas Marihuana etc.,).	0=No 1=Si
Hábitos de	Cualitativa	Persona con hábitos de consumo de	0=No

Consumo de metanfetaminas	dicotómica	Metanfetaminas.	1=Si
Hábitos de Consumo de cocaína	Cualitativa dicotómica	Persona con hábitos de consumo de cocaína.	0=No 1=Si
Hábitos de Consumo de consumo de mariguana	Cualitativa dicotómica	Persona con hábitos de consumo de cocaína.	0=No 1=Si
Usuario de Drogas Inyectables	Cualitativa dicotómica	Individuo que utiliza drogas que se administren por vía endovenosa.	0=No 1=Si
Número de drogas que consume	Cualitativa dicotómica	Suma del número de drogas distintas que tiene como habito consumir.	0=No 1=Si
Hábito de compartir jeringas no Estériles.	Cualitativa dicotómica	Individuo UDI que utiliza y comparte jeringas ya utilizadas previamente.	0=No 1=Si
Presencia de trastorno psicológico	Cualitativa dicotómica	Individuo con diagnóstico psicológico de uno o más de los siguientes trastornos: Baja autoestima, Ansiedad, Angustia, depresión y/o neurosis.	0=No 1=Si
Presencia de Baja autoestima	Cualitativa dicotómica	Individuo con diagnóstico psicológico de Baja Autoestima de acuerdo al servicio de psicología.	0=No 1=Si
Presencia de Ansiedad	Cualitativa dicotómica	Individuo con diagnóstico psicológico de Ansiedad de acuerdo al servicio de psicología.	0=No 1=Si
Presencia de Angustia	Cualitativa dicotómica	Individuo con diagnóstico psicológico de Angustia de acuerdo al servicio de psicología.	0=No 1=Si
Presencia de depresión	Cualitativa dicotómica	Individuo con diagnóstico psicológico de depresión de acuerdo al servicio de psicología.	0=No 1=Si
Presencia de Neurosis	Cualitativa dicotómica	Individuo con diagnóstico psicológico de neurosis de acuerdo al servicio de psicología.	0=No 1=Si
Tipo de tratamiento ARV	¿?	¿?	0= Basado en ITRNN. 1= Basado en IP.
Hábitos de Automedicación	Cualitativa dicotómica	Paciente que toma cualquier medicamento no recomendad por el medico (recomendación de familiar amigo o decisión propia).	0=No 1=Si
Hábitos de polimedicación	Cualitativa dicotómica	Paciente que cumpla con los criterios de polimedicación de la OMS, Rollason y Vogt, Monane y colaboradores y Bjerrum y colaboradores (pacientes con polimedicación moderada-mayor).	0=No 1=Si
Niveles plasmáticos de Carga viral	cuantitativa	Número de copias de ARN de VIH-1 por mililitro.	0 copias ARN/mL- n copias ARN/mL.

Niveles plasmáticos de CD4	cuantitativa	Número linfocitos T CD4+ en total de células/mm ³ .	0 células/mm ³ – n células/mm ³
Paciente en control virológico	Cualitativa dicotómica	Paciente con CV menor o igual a 50 Copias de RNA-VIH-1/ml de manera discontinua? (continua ¿?) y persistente.	0=No 1=Si
Paciente en Fallo Viroológico	Cualitativa dicotómica	Paciente que presentó CV repetidamente por encima de 1000 copias ARN/ml después de haber iniciado la TAR.	0=No 1=Si
Porcentaje de reducción de CV		Determinación de la diferencial del logaritmo base 10 de la carga viral final menos logaritmo base 10 de la carga viral inicial, dividido entre el logaritmo base 10 de la carga viral inicial y expresado en porcentaje (multiplicado por 100%).	n% - n%
Historial de Tuberculosis	Cualitativa dicotómica	Persona que previo al estudio presentó co-infección con tuberculosis	0=No 1=Si
Tuberculosis Activa	Cualitativa dicotómica	Persona con diagnóstico clínico de tuberculosis al momento del estudio.	0=No 1=Si
Co-infección con VHC	Cualitativa dicotómica	Persona que presenta infección concomitante con el VHC.	0=No 1=Si
Co-infección con sífilis	Cualitativa dicotómica	Persona que presenta infección concomitante con <i>Treponema pallidum</i>	0=No 1=Si
Co-infección con chancro	Cualitativa dicotómica	Persona que presenta infección concomitante por <i>Clamidia trachomatis</i>	0=No 1=Si
Co-infección con Herpes		Persona que presenta infección concomitante con el virus del <i>Herpes simplex</i> .	0=No 1=Si
Razón costo-efectividad		Relación entre la sumatoria de los costos del TAR de pacientes que lograron el control virológico y el número de individuos que lo lograron.	0=No 1=Si

11.3. ANEXO 3. Precios de ARV's considerados para el análisis farmacoeconómico.

Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleosídicos.				
Antirretroviral	Características	Tab/día	Costo (\$ MXN)	Nombre comercial
Abacavir (ABC)	Tableta 300 mg, Envase con 60 tabletas.	2	516.50	Ziagenavir Y genérico
Abacavir (ABC)	Sol. 2 gr/100 mL, Envase con 240 mL.	2	578.00	Ziagenavir
Didanosina EC (ddl EC) (capa entérica)	Tableta 250 mg, Envase con 30 cápsulas capa entérica.	1	657.47	Videx EC 250
Didasonida EC (ddl EC) (capa entérica)	Tableta 400 mg, Envase con 30 cápsulas capa entérica.	1	1,056.91	Videx EC 400
Emtricitabina (FTC)	Caps. 200 mg, Envase con 30 cápsulas.	1	510.00	Emtriva Y genérico
Lamivudina (LMV)	Tableta 150 mg, Envase con 60 tabletas.	2	730.00	3TC Tabs 150mg
Lamivudina (LMV)	Envase con 240 mL.	Variable	835.10	3TC Solución 1gr/100ml
Tenofovir (TDF)	Tabletas 300 mg, Envase de 30 tabletas.	1	2,000.12	Viread
Zidovudina (ZDV)	Envase con 240 mL.	6	210.00	Retrovir y Genérico
Zidovudina (ZDV)	Envase con 240 mL.	2	220.00	Retrovir y Genérico
Zidovudina (ZDV)	Envase con 240 mL.	variable	545.00	Retrovir y Genérico
Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosídicos..				
Antirretroviral	Características	Tab/día	Costo (\$ MXN)	Nombre comercial
Efavirenz (EFV)	Comprimidos 600 mg, Envase con 30 comprimidos.	1	371.83	Stocrin
Etravirina (ETV)	Tableta 100 mg, Envase con 120 Tabletetas.	4	5,429.27	Intelence
Nevirapina(NVP)	Tabletas 200 mg, Envase con 60 tabletas.	2	384.16	Viramune
Nevirapina(NVP)	Suspensión 1gr /100 mL, Envase con 240 mL.	variable	332.80	Viramune
Inhibidores de la proteasa.				
Antirretroviral	Características	Tab/día	Costo (\$ MXN)	Nombre comercial
Atazanavir (ATV)	Cápsula 300mg, Envase con 30 cápsulas	1	2,764.85	Reyataz
Darunavir (DRV)	Tabletas 600mg, Envase con 120 tabletas.	2	4,978.59	Prezista
Darunavir (DRV)	Tabletas 400mg, Envase con 60 tabletas	2	3,319.06	Prezista
Darunavir (DRV)	Tabletas 150mg	Variable	4,978.59	Prezista
Darunavir (DRV)	Tabletas 75mg	Variable	4,978.59	Prezista
Lopinavir/ Ritonavir	Tableta 200/50mg,	4	2,656.00	Kaletra

(LPV/r)	Envase con 120 tabletas			
Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)	Solución 80/20mg/100mL Envase con 160 mL	Variable	1,714.00	Kaletra
Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)	Tableta 100/25mg, Envase con 60 tabletas	4	1,100.00	Kaletra
Ritonavir (RTV)	Tableta 100 mg, Envase con 30 tabletas	Variable	347.96	Norvir
Saquinavir (SQV)	Comprimidos 500mg, Envase con 120 comprimidos	6		Invirase
Inhibidores de los co-receptores.				
Antirretroviral	Características	Tab/día	Costo (\$ MXN)	Nombre comercial
Maraviroc (MVC)	Tableta 150 mg, Envase con 60 tabletas	2	6,622.47	Selzentry
Maraviroc (MVC)	Tableta 300 mg, Envase con 60 tabletas	2	6,622.47	Selzentry
Antirretroviral	Características	Tab/día	Costo (\$ MXN)	Nombre comercial
Raltegravir (RAL)	Comprimido con 400 mg, Envase con 60 comprimidos	2	5,308.92	Isentress
Dolutegravir (DTG)	Tableta de 300 mg, Envase con 30 tabletas.	1 ó 2	4,076..60	Tivicay
Antirretroviral	Características	Tab/día	Costo (\$ MXN)	Nombre comercial
Enfuvirtida (T-20)	ámpula 108 mg, Caja con 60 frascos ámpula	2	22,449.79	Fuzeon
Antirretrovirales coformulados				
Antirretroviral	Características	Tab/día	Costo (\$ MXN)	Nombre comercial
Lamivudina/ Zidovudina (LMV/ZDV)	Tabletas 300/150mg, Envase con 60 tabletas.	2	1,610.00	Lamivudina/ Zidovudina
Abacavir/ Lamivudina (ABC+3TC)	Tabletas 600/300mg, Envase con 30 tabletas.	2	1,379.32	Kivexa
Tenofovir / Emtricitabina (TDF/FTC)	Tabletas 300/200mg Envase con 30 Tablet recubiertas	1	2,124.62	Truvada
Tenofovir/ Emtricitabina/ Efavirenz (TDF/FTC/EFV)	Tabletas 300/200/600mg Envase con 30 tabletas	1	2,404.15	Atripla