



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA



**“SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y
ALIANZA TERAPÉUTICA EN PACIENTES VIH
POSITIVO CON PERFIL DE FALLO
INMUNOLÓGICO Y VIROLÓGICO”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN FARMACIA

PRESENTA:

M en C. ANGELICA CIBRIÁN PONCE

DIRECTOR DE TESIS

DR. CAIRO DAVID TOLEDANO JAIMES

CUERNAVACA, MORELOS

MAYO 2019

Estudio realizado en la Clínica de Retrovirus del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Cuernavaca, Morelos. Con la aprobación Comité Nacional de Ética e Investigación.



Agradezco al soporte económico a través de la beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología con número de registro 354676

Agradecimientos



Gracias por compartir su tiempo y conocimiento:

Dr. Cairo Toledano Jaimes (Tutor | Facultad de Farmacia, UAEM)

Dr. Eduardo Pérez Martínez (Asesor/Clinica de Retrovirus HGR-MF No.1, JMSS)

L. IS. María del Pilar (Clínica de Retrovirus HGR-MF No.1, JMSS)

Dra. Sara García Jiménez (Tutor Asesor | Facultad de Farmacia, UAEM)

Dr. Germán Bernal Fernández (Tutor Asesor | Facultad de Farmacia, UAEM)

Dr. Miguel Sánchez Alemán (Asesor/Instituto Nacional de Salud Pública)

Dra. Laura Ávila Jiménez (Asesor/ JMSS)

Dra. Diana Lizbeth Gómez Galicia (Facultad de Farmacia, UAEM)

Dr. Alfonso Leija Salas (Facultad de Farmacia, UAEM)

¡Gracias! Dr. Cairo, Dr. Eduardo, familia y amigos que sin su apoyo no hubiera sido posible este proyecto, los quiero. Agradezco de todo corazón a los pacientes que compartieron conmigo una parte de su vida y a Dios por permitir que cosas buenas sucedan.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA
Doctorado

"1919-2019 en memoria del General Emiliano Zapata Salazar"

Cuernavaca, Mor., a 8 de mayo de 2019
Folio: FF/D/SAc/CIP/DF/036/2019

M. F. ANGÉLICA CIBRIÁN PONCE
ESTUDIANTE DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
PRESENTE

Por este conducto le informo que Consejo Interno de Posgrado en la sesión del 8 de mayo de 2019, le asignó el siguiente jurado para presentar la defensa oral de la tesis titulada:

**"Seguimiento farmacoterapéutico y alianza terapéutica en pacientes VIH positivos
con perfil de fallo inmunológico y virológico"**

Dr. Jorge Alberto Reyes Esparza	PRESIDENTE
Dra. Diana Lizbeth Gómez Galicia	SECRETARIO
Dr. Germán Bernal Fernández	VOCAL 1
Dr. Miguel Ángel Sánchez Alemán	VOCAL 2
Dr. Julio César Rivera Leyva	VOCAL 3
Dra. Laura Ávila Jiménez	VOCAL 4
Dr. Alfonso Leija Salas	VOCAL 5

De acuerdo al Artículo 101^o (Reglamento General de Posgrado). - *Será requisito previo al examen de grado, que los integrantes de la Comisión Revisora, emitan su voto y opinión favorables en términos de que la tesis reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente. Lo cual no compromete el dictamen de la evaluación de examen.*

Asimismo, le recuerdo que es responsabilidad de usted enviar los respectivos ejemplares a su comité sinodal y dar seguimiento a las correspondientes revisiones para poder concluir este importante proceso. Sin más por el momento, me despido de usted, no sin antes felicitarla por estar próxima a obtener el título de Doctora en Farmacia.

Atentamente
Por una humanidad culta
Una universidad de excelencia

DR. JULIO CÉSAR RIVERA LEYVA
JEFE DE POSGRADO

C.c.p. Dr. Jorge Alberto Reyes Esparza, Dra. Diana Gómez Galicia, Dr. Germán Bernal Fernández, Dr. Miguel Ángel Sánchez, Dr. Julio César Rivera Leyva, Dra. Laura Ávila Jiménez, Dr. Alfonso Leija Salas.
JCRL/alm



Av. Universidad 1001 Cpl. Chamilpa, Cuernavaca Morelos, México. C.P. 62209, edificio G1 ala C 2° piso, Tel. (777) 329 79 86, 329 7000,
Ext. 7965/ doctoradofarmacia@uam.mx

**UA
EM**

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023

Resumen

Introducción: El virus de inmunodeficiencia humana fue introducido en la población al este de África antes de 1959, la epidemia se evidenció en 1981. Más de 27 antirretrovirales aprobados por la FDA se utilizan para conformar el tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA), pero la aparición de fallas virológicas e inmunológicas se siguen presentando en personas con VIH/SIDA. En adición, efectos secundarios inherentes al TARAA contribuyen al desarrollo del síndrome metabólico (SM), diabetes y riesgo de enfermedad cardiovascular. La atención farmacéutica facilita el logro de los resultados esperados mediante las intervenciones farmacéuticas que tratan de modificar alguna característica del tratamiento, del paciente o de las condiciones que lo envuelve para resolver o prevenir resultados negativos asociados a la medicación (RNM) y problemas relacionados con los medicamentos (PRM) con el fin de preservar o mejorar los resultados positivos alcanzados.

Objetivo: Analizar el impacto de la alianza terapéutica y del seguimiento farmacoterapéutico en los marcadores moleculares, bioquímicos y clínicos, relacionados a la falla inmunológica y/o virológica, así como al desarrollo de síndrome metabólico y riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes que viven con VIH/SIDA (PVV).

Material y métodos: El estudio se llevó en la Clínica de Retrovirus, HGR-MF No.1, IMSS, Morelos, donde se realizó el análisis de falla inmunológica y virológica, se calculó el RCV y se identificó a pacientes con síndrome metabólico, que fueron invitados a participar en un seguimiento fármaco terapéutico utilizando un diseño de estudio analítico, longitudinal y cuasi experimental.

Resultados: La prevalencia de falla virológica fue de 4% y de falla inmunológica de 5.9% de un total de 460 PVV. El RCV fue de 2.3% en mujeres y de 4.2% en hombres. Un valor de RCV <7.5% fue considerando bajo y $\geq 7.5\%$ alto, de este modo 388 pacientes fueron categorizados en RCV bajo y 72 en RCV alto. Con los criterios de ATP-III, 133 PVV (24.6%) tienen SM, de estos 82 pacientes aceptaron participar en un seguimiento farmacoterapéutico y alianza terapéutica, donde inicialmente se identificaron 102 PRM y 48 a los 12 meses. Estos PVV tuvieron un RCV basal de 6.3% que disminuyó a 5.9% a los 12 meses. De los 82 PVV en seguimiento 56 se categorizaron en bajo RCV y 23 en alto.

Conclusiones:

La implementación del seguimiento farmacoterapéutico y la alianza terapéutica en PVV, demostró beneficios en los niveles de parámetros bioquímicos, clínicos y moleculares al reducir sus niveles. Asimismo, la atención farmacéutica produjo una disminución en el RCV y contribuyó a disminuir la frecuencia de PRM y RNM identificados siendo la hipertrigliceridemia el RNM más frecuente en esta población.

Abstract

Introduction: The human immunodeficiency virus was introduced in the population of East Africa before 1959, the epidemic was evident in 1981. Starting from the structure, life cycle and interactions with the host, antiretroviral drugs (ARV) have been generated against HIV; more than 27 FDA approved ARV are used to shape the highly active antiretroviral therapy (HAART), but the appearance of virologic failure keep appearing in people living with HIV/AIDS (PVV). Additional to this, side effects inherent to HAART contribute to the development of the metabolic syndrome (MS), diabetes, and cardiovascular disease risk (CVR). Pharmaceutical care facilitates the achievement of the expected results through pharmaceutical interventions that try to modify some feature of the treatment, the patient or the conditions that surround it to resolve or prevent negative results associated with medication (NRM) and problems related to medication (PRM) with the to preserve or improve the positive results achieved.

Objective: To analyze the impact of therapeutic alliance and pharmacotherapy follow-up on molecular, biochemical and clinical markers, related to immunological and/or virologic failure, as well as the development of MS and CVR in PVV.

Methods: The study was conducted at the Retrovirus Clinic, HGR-MF No.1, IMSS, Morelos, where the analysis of immunological and virologic failure was carried out, the CVR was determined and patients with MS were identified and then invited to participate in a pharmacotherapy follow-up using an analytical, longitudinal and quasi-experimental study design.

Results: The prevalence of virologic failure was 4% and immunological failure of 5.9% of a total of 460 PVV. The CVR was 2.3% in women and 4.2% in men. A CVR <7.5% was considered as low and $\geq 7.5\%$ as high, in this way 388 patients were categorized in low CVR and 72 in high CVR. According to the criteria of ATP-III, 133 patients (24.6%) had MS, from these, 82 patients accepted to participate in a pharmacotherapy follow-up and therapeutic alliance, where initially 102 PRM were identified, and 42 after 12 months. They had basal CVR of 6.3% that decreased to 5.9% after 12 months. Of the 82 PVV in follow-up, 56 were categorized with low CVR and 23 with high CVR.

Conclusions:

The implementation of the pharmacotherapy follow-up and the therapeutic alliance in PVV showed benefits in biochemical, clinical and molecular parameters reducing their levels. The pharmaceutical care produced a decrease in the CVR and contributed to reducing the frequency of PRM and NRM identified being the hypertriglyceridemia the most frequent in this population.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 BREVE PANORAMA HISTÓRICO DEL VIH/SIDA	1
1.2 ESTRUCTURA DEL VIH (1,2)	4
1.3 ESTADIOS DE LA INFECCIÓN	5
1.4 OBSERVATORIO MUNDIAL Y REGIONAL DE LA EPIDEMIA DEL VIH	7
1.5 OBSERVATORIO NACIONAL DE LA EPIDEMIA DEL VIH	9
1.6 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	9
1.6.1 FAMILIA FARMACOLÓGICA Y MECANISMO DE ACCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	10
1.6.2 EFECTOS ADVERSOS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	12
1.6.3 TRASTORNOS METABÓLICOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR	12
1.6.4 ANOMALÍAS EN LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL	15
1.7 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS	15
1.7.1 INICIO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	16
1.7.2 ESQUEMAS RECOMENDADOS PARA INICIO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN MÉXICO	19
1.7.3 TRATAMIENTO ARV EN FALLA VIROLÓGICA E INMUNOLÓGICA	20
1.7.4 ESTRATEGIAS DE CAMBIO DE MEDICAMENTOS ARV EN PERSONAS BAJO CONTROL VIROLÓGICO	21
1.8 ADHERENCIA A LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVA	22
1.9 SÍNDROME METABÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS PERSONAS QUE VIVEN CON VIH/SIDA	24
1.9.1 COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH	25
1.10 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIH	28
1.10.1 PREVENCIÓN DEL RCV EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIH	30
1.10.2 DETERMINACIÓN DEL RCV EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIH	31
1.10.3 TRATAMIENTO PARA DISMINUIR RCV	31
1.11 ATENCIÓN FARMACÉUTICA (AF) Y ALIANZA TERAPÉUTICA	33
1.12 PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS (PRM)	34
1.13 LOS RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM)	35
1.14 INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS Y ALIANZA TERAPÉUTICA	36
1.15 EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PVV	37
1.16 EL MÉTODO DÁDER DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	38
1.16.1 ETAPAS DEL MÉTODO DÁDER	40
2. ANTECEDENTES	45
3. JUSTIFICACIÓN	49
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	51
5. HIPÓTESIS	52

6. OBJETIVOS	53
6.1 OBJETIVO GENERAL	53
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	53
7. MATERIAL Y MÉTODOS	54
7.1 CONSIDERACIONES DEL ESTUDIO	56
7.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:	56
7.1.2 LUGAR SEDE DEL ESTUDIO:	56
7.1.3 UNIDAD DE ANÁLISIS:	56
7.1.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO:	56
7.1.5 PERIODO DE ESTUDIO:	56
7.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN:	57
7.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	57
7.2.2 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:	57
7.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	57
7.3 ANÁLISIS DE FALLA INMUNOLÓGICA Y/O VIROLÓGICA	58
7.3.1 POBLACIÓN:	58
7.3.2 DETERMINACIÓN DE FALLA VIROLÓGICA Y/O INMUNOLÓGICA	58
7.4 DETERMINACIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO Y CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA PVV	59
7.4.1 TAMAÑO DE MUESTRA	59
7.4.2 RECOLECCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIO- DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN EN SFT	59
7.4.3 IDENTIFICACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME METABÓLICO	60
7.4.4 IDENTIFICACIÓN BIOQUÍMICA DEL SÍNDROME METABÓLICO	60
7.4.5 IDENTIFICACIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO DE ACUERDO CON LOS CRITERIOS DE NCEP ATP-III	61
7.4.6 IDENTIFICACIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO	62
7.4.7 CALCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR A 10 AÑOS	63
7.5 INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA	64
7.5.1 RECLUTAMIENTO DE PACIENTES EN FASE DE INTERVENCIÓN	64
7.5.2 ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN LA SEDE DEL ESTUDIO	64
7.5.3 ACEPTACIÓN DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	65
7.5.4 PRIMER ENTREVISTA FARMACÉUTICA (O ENTREVISTA SUCESIVA)	65
7.5.5 ESTABLECIMIENTO DEL ESTADO DE SITUACIÓN	65
7.5.6 FASE DE ESTUDIO Y EVALUACIÓN	66
7.5.7 PLAN DE ACTUACIÓN E INTERVENCIÓN	66
7.5.8 CONSULTAS SUCESIVAS Y EVALUACIÓN DE RESULTADOS	68
7.6 PANORAMA PREVIO A LA IMPLEMENTACIÓN DEL SFT EN LA SEDE DE ESTUDIO	68
7.7 VARIABLES DE DESENLACE	69
7.8 TÉRMINO DEL ESTUDIO	69
7.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	70
7.10 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	71
7.11 ASPECTOS ÉTICOS	73
7.12 ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	74

8. RESULTADOS	75
8.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE LA CLÍNICA DE RETROVIRUS	75
8.1.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	75
8.1.2 DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y METABÓLICAS DE LA POBLACIÓN TOTAL	76
8.2 DETERMINACIÓN DE FALLA INMUNOLÓGICA Y VIROLÓGICA	77
8.2.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL CONTROL VIRAL	77
8.2.2 ANÁLISIS DE VALORES DE CARGA VIRAL	77
8.2.3 MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES UTILIZADOS EN PACIENTES CON FALLA VIROLÓGICA	78
8.3 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL CONTROL INMUNOLÓGICO	79
8.3.1 DETERMINACIÓN DE FALLA INMUNOLÓGICA (LINFOCITOS T CD4 ⁺)	79
8.4 ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN TOTAL	81
8.4.1 ESTIMACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR INICIAL Y FINAL CON PUNTO DE CORTE DE 7.5%	81
8.4.2 DETERMINACIÓN DE CAMBIOS CLÍNICOS Y METABÓLICOS A 12 MESES EN PACIENTES DE LA POBLACIÓN TOTAL, ESTRATIFICADOS DE ACUERDO CON SU RCV	84
8.4.3 DETERMINACIÓN DE CAMBIOS CLÍNICOS Y METABÓLICOS EXTREMOS A 12 MESES EN PACIENTES DE LA POBLACIÓN TOTAL, ESTRATIFICADOS DE ACUERDO CON SU RCV	85
8.5 DETERMINACIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN TOTAL	86
8.5.1 FRECUENCIA DE CRITERIOS DEFINITORIOS DE SM SEGÚN NCEP ATP-III	87
8.5.2 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL UTILIZADO EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO	88
8.6 IMPLEMENTACIÓN DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	89
8.6.1 MUESTRA POBLACIONAL DE ESTUDIO CON SÍNDROME METABÓLICO Y SFT	90
8.6.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	90
8.6.3 CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH	91
8.6.4 CARACTERÍSTICAS DEL USO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	92
8.6.5 TERAPIA FARMACOLÓGICA DE MEDICAMENTOS MISCELÁNEOS	93
8.6.6 CONTROL VIROLÓGICO	94
8.6.7 CONTROL INMUNOLÓGICO	95
8.7 PARÁMETROS CLÍNICOS Y METABÓLICOS DE LA POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO EN SFT	96
8.8 EVALUACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR DE PACIENTES EN SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	102
8.8.1 ESTIMACIÓN Y ANÁLISIS DEL RIESGO CARDIOVASCULAR CON PUNTO DE CORTE DE 7.5%	103
8.9 IDENTIFICACIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS Y RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN A LO LARGO DEL SFT	107
8.9.1 IDENTIFICACIÓN DE PRM Y RNM	107
8.9.2 CAMBIOS DE TRATAMIENTO ARV DEBIDO A PRM Y RNM	111
8.9.3 DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS (IF) DESARROLLADAS DURANTE EL SFT.	112
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	115
10. CONCLUSIONES	141
11. BIBLIOGRAFÍA	143
12. ANEXOS	155

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	155
ANEXO 2. IDENTIFICACIÓN DE PRM Y RNM	157
ANEXO 3. FORMATO DE REGISTRO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES (FRIP-VIH)	159
ANEXO 4. MEDICIÓN DE ADHERENCIA	163
ANEXO 5. EJEMPLOS DEL MATERIAL EDUCATIVO	174
164	
ANEXO 6. CERTIFICADO INDAUTOR	164
ANEXO 7. ARTÍCULO PUBLICADO	166

Índice de tablas

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN ADULTOS Y ADOLESCENTES (CDC 1993)	2
TABLA 2. CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR LOS CDC DE ENTIDADES CLÍNICAS	3
TABLA 3. POTENCIALES VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL INICIO TEMPRANO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	18
TABLA 4. ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL RECOMENDADO EN PERSONAS ADULTAS SIN TRATAMIENTO PREVIO	19
TABLA 5. CLASIFICACIÓN DE RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA	35
TABLA 6. TIPOS DE INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS	43
TABLA 7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	71
TABLA 8. ANÁLISIS DE PARÁMETROS ESTUDIADOS EN LA POBLACIÓN	76
TABLA 9. ANÁLISIS DE CARGA VIRAL EN LA POBLACIÓN TOTAL	77
TABLA 10. ANÁLISIS DE FRECUENCIA DEL USO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL UTILIZADO EN PACIENTES CON FALLA VIROLÓGICA (N=23)	78
TABLA 11. ESTRATIFICACIÓN DE LINFOCITOS CD4 ⁺ QUE INDICA EL CONTROL	79
TABLA 12. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES CON FALLA INMUNOLÓGICA DE ACUERDO CON NIVEL DE INMUNOSUPRESIÓN (N=32)	80
TABLA 13. CAMBIO DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL PERIODO DE UN AÑO	81
TABLA 14. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES ESTRATIFICADOS POR SU RIESGO CARDIOVASCULAR	83
TABLA 15. CAMBIOS METABÓLICOS Y CLÍNICOS BASALES Y 12 MESES	84
TABLA 16. CAMBIOS METABÓLICOS Y CLÍNICOS DE PACIENTES CON CAMBIOS DRÁSTICOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR	85
TABLA 17. CARACTERÍSTICAS DE LA PVV CON SÍNDROME METABÓLICO	86
TABLA 18. HÁBITOS DE USO DE DROGAS, CONSUMO DE ALCOHOL Y TABACO	91
TABLA 19. DESCRIPCIÓN DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL USADA EN LA POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO QUE PARTICIPA EN EL SFT	92
TABLA 20. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL NÚMERO DE MEDICAMENTOS NO ANTIRRETROVIRALES UTILIZADOS A LO LARGO DEL SFT	93
TABLA 21. CONTROL VIROLÓGICO DE LOS PACIENTES CON SM EN SFT (N=82)	94
TABLA 22. CONTROL INMUNOLÓGICO DE LOS PACIENTES CON SM Y SFT	95
TABLA 23. DATOS METABÓLICOS Y CLÍNICOS DE LA POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO Y EN SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	96
TABLA 24. CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DE COLESTEROL TOTAL EN PACIENTES EN SFT DE ACUERDO CON LA GUÍA NCEP ATP-III	97
TABLA 25. CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DE TRIGLICÉRIDOS EN SUERO DE ACUERDO CON LA GUÍA NCEP ATP-III	98
TABLA 26. CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DE COLESTEROL HDL EN SUERO	98
TABLA 27. CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DE TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA	99
TABLA 28. CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DE TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA	100
TABLA 29. CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DE GLUCOSA EN SUERO	100
TABLA 30. CLASIFICACIÓN DE CIRCUNFERENCIA DE CINTURA DE ACUERDO	101
TABLA 31. CÁLCULO DE RIESGO CARDIOVASCULAR A 10 AÑOS DE PACIENTES EN SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO (N= 79)	102
TABLA 32. CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y MOLECULARES DURANTE EL SFT EN POBLACIÓN CON ALTO Y BAJO RCV	106

TABLA 33. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN IDENTIFICADA CON RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM) N= 63	108
TABLA 34. INTERVENCIÓN DEL FARMACÉUTICO Y VÍA DE COMUNICACIÓN	112
TABLA 35. CUESTIONARIO DE ADHERENCIA ESPA	114

Índice de gráficos

GRÁFICO 1. FRECUENCIA DE LOS CRITERIOS DEFINITORIOS DE.....	87
GRÁFICO 2. AGRUPACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL POR FAMILIA FARMACOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON SM DE ACUERDO CON LAS DEFINICIONES DEL NCEP ATP-III	88
GRÁFICO 3. NIVEL DE MÁXIMO DE ESCOLARIDAD DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO.....	90
GRÁFICO 4. AÑOS CON LA INFECCIÓN DE VIH EN PACIENTES EN SFT	91
GRÁFICO 5. RAZONES DE CAMBIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES	93
GRÁFICO 6. CLASES DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS POR PACIENTES CON SM Y SFT	94
GRÁFICO 7. VALOR PROMEDIO DE LA CARGA VIRAL DE LOS PACIENTES CON SM A LO LARGO DEL SFT ...	95
GRÁFICO 8. IDENTIFICACIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS A LOS MEDICAMENTOS (PRM) QUE SE CONSIDERAN CAUSANTES DE RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM) A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.....	107
GRÁFICO 9. FRECUENCIA DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN IDENTIFICADOS DURANTE EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	109
GRÁFICO 10. FRECUENCIA DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS A LA MEDICACIÓN IDENTIFICADOS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.....	110
GRÁFICO 11. FRECUENCIA DE LOS CAMBIOS DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	111
GRÁFICO 12. RESULTADOS DE ADHERENCIA DE CUESTIONARIO DICOTÓMICO SMAQ DE PACIENTES EN SFT	113
GRÁFICO 13. RESULTADOS DE ADHERENCIA DE CUESTIONARIO SEMICUANTITATIVO SMAQ	113

Índice de figuras

FIGURA 1. ESTRUCTURA DEL VIH	4
FIGURA 2. ETAPAS DE LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH	6
FIGURA 3. PREVALENCIA MUNDIAL DE LA INFECCIÓN POR VIH	8
FIGURA 4. CICLO REPLICATIVO DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA	10
FIGURA 5. TRASLAPE DE CONTRIBUCIÓN DEL USO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL, INFECCIÓN POR VIH E INFLAMACIÓN PARA ENFERMEDAD METABÓLICA	30
FIGURA 6. INFORMACIÓN DE AHA/ACC PARA LA REDUCCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR	32
FIGURA 7. LISTADO DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS	34
FIGURA 8. ESQUEMA DE LAS CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	36
FIGURA 9. DIAGRAMA DE FLUJO DE LAS ETAPAS DEL MÉTODO DÁDER	39
FIGURA 10. DIAGRAMA DE PROCESO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA FASE DE DETERMINACIÓN DE FALLO VIROLÓGICO/INMUNOLÓGICO Y DETERMINACIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR	55
FIGURA 11. DETERMINACIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO SE ACUERDO CON EL NCEP ATP-III	61
FIGURA 12. FLUJOGRAMA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO. PRM, PROBLEMA RELACIONADO A LOS MEDICAMENTOS; RNM, RESULTADO NEGATIVO ASOCIADO A LA MEDICACIÓN	67
FIGURA 13. DIAGRAMA DE DISTRIBUCIÓN EN LOS CAMBIOS DEL RCV EN LA PVV DE LA CLÍNICA	82
FIGURA 14. DIAGRAMA DE ACTIVIDADES DE PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO QUE ACEPTAN PARTICIPAR EN EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	89
FIGURA 15. CAMBIO DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES EN SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	104

Abreviaturas

3TC

Lamivudina

ACC/AHA

Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón

AF

Atención Farmacéutica

ARV

Antirretroviral

ATV

Atazanavir

AZT

Zidovudina

CD4+

Linfocitos T CD4+ (cluster of differentiation)

CDC

Centros para el Control y la Prevención de enfermedades de Estados Unidos

c-HDL

Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad

c-LDL

Colesterol de lipoproteínas de baja densidad

CT

Colesterol total

CV

Carga Viral

d4T

Estavudina

ddl

Didanosina

DMO

Densidad mineral ósea

DRV

Darunavir

EFV

Efavirenz

Env

Gen estructural

FID

Federación Internacional de Diabetes

FPV/r

Fosamprenavir/ritonavir

FTC

Emtricitabina

ABC

Abacavir

ADN

Ácido desoxirribonucleico

ARN

Ácido ribonucleico

ASCVD

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica

ATV/r

Atazanavir/Ritonavir

CCR5

Quimiocina receptora C-C tipo 5

CD8

Linfocito T citotóxico

CENSIDA

Centro Nacional para la prevención y el Control del VIH y el SIDA

CIE-10

Clasificación Internacional de Enfermedades

CRABP-1

Proteína citoplasmática de unión a ácido retinoico tipo 1

CTL anti-VIH

Linfocitos T citolíticos

CXCR4

Receptor C-X-C quimiocina tipo 4

DAD

Recopilación de Datos sobre Efectos secundarios de los Fármacos Antirretrovirales

dL

Decilitros

DMT2

Diabetes mellitus tipo 2

ECV

Enfermedad Cardiovascular

ENF

Enfuvirtide

FDA

Agencia de Drogas y Alimentos de Estados Unidos

FPV

Fosamprenavir

FRIP-VIH

Formato de registro de información para pacientes VIH

FV

Fallo virológico

gp41 Glucoproteína transmembranal	gp120 Glucoproteína de superficie
TARAA Terapia Antirretroviral Altamente Activa	c-HDL Lipoproteína de alta densidad
HSH Hombres que tienen Sexo con Hombres	c-HDL Lipoproteína de alta densidad
HTLV-III Retrovirus HTLV-III	HTA Hipertensión arterial
IDV Indinavir	HTS Hombres trabajadores sexuales
IM Infarto al miocardio	IF Intervención Farmacéutica
IMSS Instituto Mexicano del Seguro Social	IMC Índice de Masa Corporal
INF Inhibidores de la fusión	INEGI Instituto Nacional de Estadística y Geografía
ITRANN Inhibidores de Transcriptasa inversa No Análogos a Nucleósidos	INI Inhibidores de la Integrasa
ITRAN Inhibidores de Transcriptasa inversa Análogos a Nucleósidos	IP Inhibidores de Proteasa
LAV Virus asociado a la linfadenopatía	LPV/r Lopinavir/ritonavir
LRP Proteína relacionada con receptores de lipoproteínas de baja densidad	LRP-LPL Lipasa lipoproteica
MT Mujer transgénero	MTS Mujeres trabajadoras sexuales
NCEP ATP-III Tercer Informe del Programa de Educación Nacional sobre Colesterol (NCEP) del Panel de Expertos sobre la Detección, Evaluación y Tratamiento de los Niveles Colesterol en adultos	nef Gen regulador
NFV Nelfinavir	NVP Nevirapina
OMS Organización Mundial de la Salud	ONUSIDA Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH y el SIDA
p17 Proteína de matriz	p24 Proteína
p7 Nucleoproteína	PADS Personas años de seguimiento
pol Gen estructural	PPAR-y Receptor Activado por Proliferadores de Peroxisomas tipo gama
PRM Problemas Relacionados con los Medicamentos	Pudi Personas que usan drogas intravenosas
PPV Personas que viven con VIH/SIDA	RAL Raltegravir
RCV Riesgo cardiovascular	Rev Gen regulador
RHS Reacciones de hipersensibilidad	RNM Resultados Negativos Asociados a la Medicación
RTV	SFT

Ritonavir	Seguimiento Farmacoterapéutico
SIDA	SM
Síndrome de Inmunodeficiencia Humana	Síndrome metabólico
SMAQ	SMART
Cuestionario simplificado de adherencia a la medicación	Cuestionario simplificado de adherencia a la medicación
SQV/r	SRA
Saquinavir/ritonavir	Síndrome Retroviral Agudo
TA	TAR
Tensión arterial	Tratamiento Antirretroviral
tat	TDF
Gen regulador	Tenofovir (disoproxil fumarato)
tev	TG
Gen regulador	Triglicéridos
TPV/r	Vif
Tipranavir/ ritonavir	Gen regulador
VIH	Vpr
Virus de la inmunodeficiencia Humana	Gen regulador
vpu	Vpy
Gen regulador	Gen regulador

1. Introducción

1.1 Breve panorama histórico del VIH/SIDA

De acuerdo con lo reportado por Carrillo, M y Villegas Jiménez (1), un estudio sugiere que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) fue introducido en la población humana en el este de África un poco antes de 1959, la fase epidémica se hizo evidente en 1981 y los primeros casos del que ahora conocemos como causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), fueron detectados en Nueva York y Los Ángeles donde el reporte inicial describía cinco hombres jóvenes homosexuales previamente sanos que padecían infecciones oportunistas causadas por *Pneumocystis carinii* así como infecciones extensas de mucosas por *Candida albicans* y la aparición de sarcoma de Kaposi (1).

Algunos pacientes presentaban linfadenopatía generalizada precediendo el desarrollo de estas manifestaciones infecciosas. En 1983 el grupo de Luc Montagnier, en el Instituto Pasteur de Paris, aisló un retrovirus del ganglio de un enfermo con linfadenopatía persistente generalizada, al que denominaron virus asociado a la linfadenopatía (LAV) (2).

Un año más tarde Gallo comunicó el descubrimiento de otro retrovirus supuestamente aislado por ellos, al que se llamó HTLV-III (Retrovirus HTLV-III) para distinguirlo de los dos anteriormente aislados por su grupo. Posteriormente el análisis de secuencias en las dos distintas cepas demostró que LAV y HTLV-III eran el mismo virus, acordándose internacionalmente su nueva denominación de VIH (2). La autoría del descubrimiento del VIH como agente etiológico del SIDA ha sido un tema polémico. En 2008, parte de la comunidad científica parecía haber asumido que se debería considerar a ambos investigadores como “codescubridores” pero la clarificación del tema fue definitiva con la concesión del premio Nobel de Medicina 2008 “Por el descubrimiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana” a Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier. En 1986 el grupo de F. Clavel también del Instituto Pasteur, describió una nueva especie de VIH en

enfermos de SIDA originarios de África occidental denominado VIH-2 (Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2) notando que tanto la prevalencia como la virulencia del VIH-2 son menores que las producidas por el VIH-1 (Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (1)). En mayo del mismo año, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) por sus siglas en inglés, presentaron una clasificación de la enfermedad según los grados de progresión de esta en 4 grupos, desde la primoinfección hasta el grupo de enfermedades asociadas a la inmunodeficiencia. Esta fue revisada en 1987 añadiendo infecciones oportunistas (3). En 1990 la Organización Mundial de la Salud (3) (OMS) propuso una nueva clasificación, basándose en la situación clínica y en parámetros inmunológicos (3). Esta última inspirada en la clasificación de los CDC de 1993 (Tabla 1) (aunque en la actualidad existen más clasificaciones, la propuesta por CDC en 1993, es una de las más utilizadas), que con algunas particularidades es la más usada en nuestro ámbito desde principios de 1994.

Tabla 1. **Clasificación de la infección por el VIH en adultos y adolescentes (CDC 1993)**

Estadio inmunológico	Categorías o estadios clínicos (Enfermedades asociadas)			
	CD4 ⁺ /mm ³	A	B	C
1. >500		A1	B1	C1
2. 200-499		A2	B2	C2
3. <200		A3	B3	C3

Tomado de: Castro, Ward et al. 1993 (3)

De acuerdo con la clasificación propuesta por los CDC en la Tabla 2 se pueden observar las entidades clínicas asociadas a los diferentes estadios clínicos; A, B o C.

Tabla 2. **Clasificación propuesta por los CDC de entidades clínicas asociadas a los diferentes estadios clínicos**

<p>Estadio Clínico A</p>	<p>Infección o Síndrome retroviral agudo. o Infección asintomática. Linfoadenopatía generalizada persistente.</p>	<p>En aproximadamente dos tercios las 2 ó 3 semanas después de la primo-infección por el VIH aparece un Síndrome Retroviral Agudo (SRA) inespecífico, similar a un "síndrome mononucleósico", caracterizado por la aparición de fiebre, faringitis, linfoadenopatías, erupción macular en piel, mialgias y artralgias, dura de dos a tres semanas.</p>
<p>Estadio Clínico B:</p>	<p>Manifestaciones clínicas que indican la progresión de la enfermedad (condiciones clínicas no A y no C), pero que por sí solas no clasifican al paciente como enfermo de SIDA:</p>	<p>Candidiasis orofaríngea o vaginal, persistente. -Leucoplasia vellosa de la lengua. -Displasia cervical severa o carcinoma "in situ". -Enfermedad pélvica inflamatoria. -Herpes Zoster en más de un dermatoma, o por más de dos episodios. -Púrpura trombocitopénica idiopática. -Neuropatía periférica. -Listeriosis. -Angiomatosis bacilar. -Síndromes constitucionales: síndrome de fiebre prolongada de origen desconocido y síndrome de enfermedad diarreica crónica por más de un mes.</p>
<p>Estadio Clínico C:</p>	<p>Entidades clínicas asociadas que se tienen definidas para establecer que un paciente tiene SIDA y son:</p>	<p>-Candidiasis de los bronquios, tráquea o pulmones -Cáncer cervical invasivo -Coccidioidomicosis diseminada -Criptococosis extrapulmonar. -Criptosporidiasis crónica intestinal -Citomegalovirus -Encefalopatía asociada al VIH -Herpes simplex causando ulceraciones crónicas -Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar -Isporiiasis crónica por más de un mes. -Sarcoma de Kaposi. -Linfoma de Burkitt, inmunoblástico o linfoma primario de cerebro. -Mycobacterium tuberculosis -Mycobacterium avium-intracelular -Neumonía por Pneumocystis carinii -Leucoencefalopatía multifocal progresiva. -Septicemia recurrente por Salmonella spp. -Toxoplasmosis cerebral. -Síndrome de Emaciación ("Wasting syndrome") con pérdida de peso superior a 4.5 kg o al 10% del peso.</p>

Tomado de: Castro, Ward et al. 1993 (3)

1.2 Estructura del VIH (1,2)

El VIH es un virus de ARN (Ácido ribonucleico) que pertenece a la familia *retroviridae*, concretamente a la subfamilia de lentivirus. Como todo retrovirus, este también se caracteriza por poseer la enzima transcriptasa reversa que sintetiza ADN (Ácido desoxirribonucleico) a partir del ARN viral. Su estructura es esférica, de aproximadamente 110 nm de diámetro, dentro de la cual se pueden diferenciar tres capas: Capa externa o envoltura: formada por una membrana lipídica, donde se insertan las glucoproteínas gp120 (glucoproteína de superficie) y gp41 (glucoproteína transmembranal) y proteínas derivadas de la célula huésped entre las que se encuentran receptores celulares y antígenos de histocompatibilidad de clase I y II (4). Debajo de la membrana lipídica, se encuentra la proteína matriz p17 que se une a la gp41. Su material genético se encuentra cubierto por una cápside icosaédrica formada por la proteína p24. La capa interna o nucleoide: contiene el ARN viral, la nucleoproteína p7 y algunas enzimas (proteasa, integrasa y transcriptasa reversa). El genoma del VIH está formado por dos moléculas idénticas de ARN monocatenario de polaridad positiva (Figura 1). Además de los tres genes estructurales característicos de los retrovirus (*env*, *gag* y *pol*) presenta una serie de genes reguladores (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*, *vpy* y *tev*) que determinan la síntesis de las proteínas reguladoras, imprescindibles en la replicación viral (4).

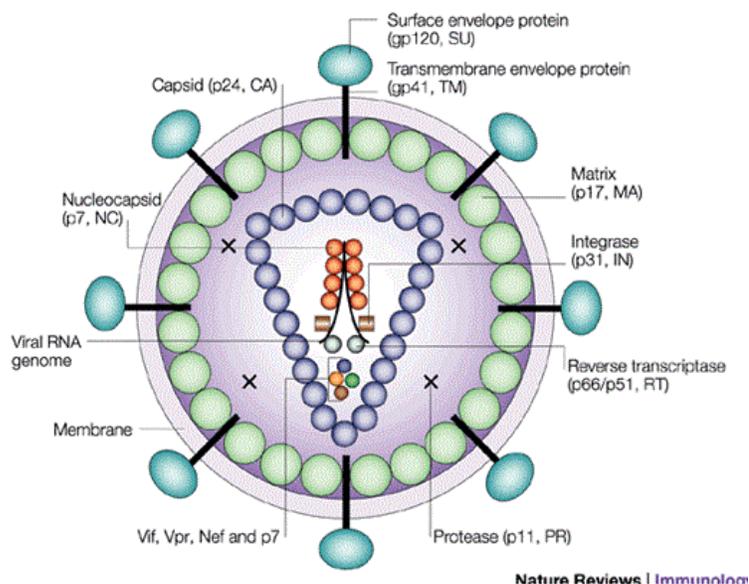


Figura 1. Estructura del VIH.

Tomado de: Pommier 2005 (5)

1.3 Estadios de la infección

El VIH tiene un proceso de replicación activo y dinámico que comienza con la infección aguda y perdura durante toda la infección, incluso en la fase de latencia clínica. En la infección por VIH se distinguen las siguientes fases:

Codina *et al.* (4), describen las tres fases de la infección por VIH mencionando a la primera como *primoinfección*; esta sucede tras la entrada del virus en el organismo, se disemina a través de los órganos linfoides y del sistema nervioso. Esta etapa tiene un periodo que va de 4-12 semanas y no es posible detectar anticuerpos específicos frente al VIH, pero sí existe una actividad citotóxica, que sugiere que la respuesta celular es más precoz e importante en el control inicial de la replicación viral que la síntesis de anticuerpos (4). Codina *et al.* (4), también mencionan que el paciente infectado puede persistir asintomático o presentar un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósico que ocurre en el 30-70% de los pacientes. En esta etapa inicial los niveles de viremia son altos, así como el número de CD4⁺ (Linfocitos T CD4⁺ infectados). Entre los 10-20 días del contagio irá apareciendo el antígeno p24 circulante (2-6 semanas). Gradualmente diferentes tipos de anticuerpos aparecerán, coincidiendo con la desaparición del antígeno p24 y el descenso de virus circulante y CD4⁺ infectados. Los linfocitos infectados y los viriones libres quedan atrapados en la red de células dendríticas de Langerhans de los ganglios linfáticos produciendo una hiperplasia folicular. Como consecuencia de la virulencia de las cepas infectantes y de la intensidad de la respuesta antiviral generada por el huésped, se alcanza una carga viral basal tras la primoinfección, dato de gran valor pronóstico en la evolución de la infección. Aun así, esta respuesta antiviral no consigue erradicar el virus (4).

La *fase crónica asintomática* tiene como característica la disminución de la viremia respecto a la primoinfección, pero el virus continúa replicándose, sobre todo en tejido linfoide, que se considera reservorio de la infección. Se sabe que en <1% de los linfocitos infectados el VIH se replica de forma activa y el resto permanece de forma latente. La carga viral en los órganos linfoides es entre 10 y 10,000 veces superior a la circulante, con tendencia progresiva a igualarse. Los niveles de CD4⁺ se mantienen relativamente estables, pero van descendiendo paulatinamente (Figura 2). Esta fase es asintomática, puede o no presentar adenopatías, plaquetopenia y mínimos trastornos neurológicos (4).

En la *fase avanzada o SIDA*, al pasar el tiempo se da una incapacidad progresiva del sistema inmunitario para contener la replicación viral, que junto a la aparición de variantes más agresivas (CXCR4; Receptor C-X-C quimiocina tipo 4) que aumentarán la destrucción inmunológica, desplazará ese equilibrio entre virus y huésped a una fase de replicación viral acelerada y de profunda inmunosupresión. El deterioro del sistema inmune, “agotamiento”, se refleja en la disminución de la respuesta humoral y celular: disminuyen los niveles de anticuerpos p24, anticuerpos neutralizantes, actividad citotóxica y el número de linfocitos T CD8 (Linfocito T citotóxico). Esta etapa se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas, descenso de los niveles de CD4⁺ (menor de 200/ μ l) y aumento de la carga viral, igualándose la carga viral circulante y la de los ganglios linfáticos (4). El tiempo promedio de progresión a SIDA es de 10 años, alrededor del 20% de los pacientes progresan en menos de 5 años y un 10% no habrá progresado a los 20 años (progresores lentos). Los factores asociados a la no progresión pueden ser de carácter inmunológico (respuesta CTL anti-VIH (Linfocitos T citolíticos) más potente y niveles altos de anticuerpos neutralizantes), virológico (niveles bajos o indetectables de viremia, infección por cepas virales menos virulentas) o de carácter genético (predisposición genética para sintetizar con mayor eficacia factores solubles inhibidores de la replicación viral) (4).

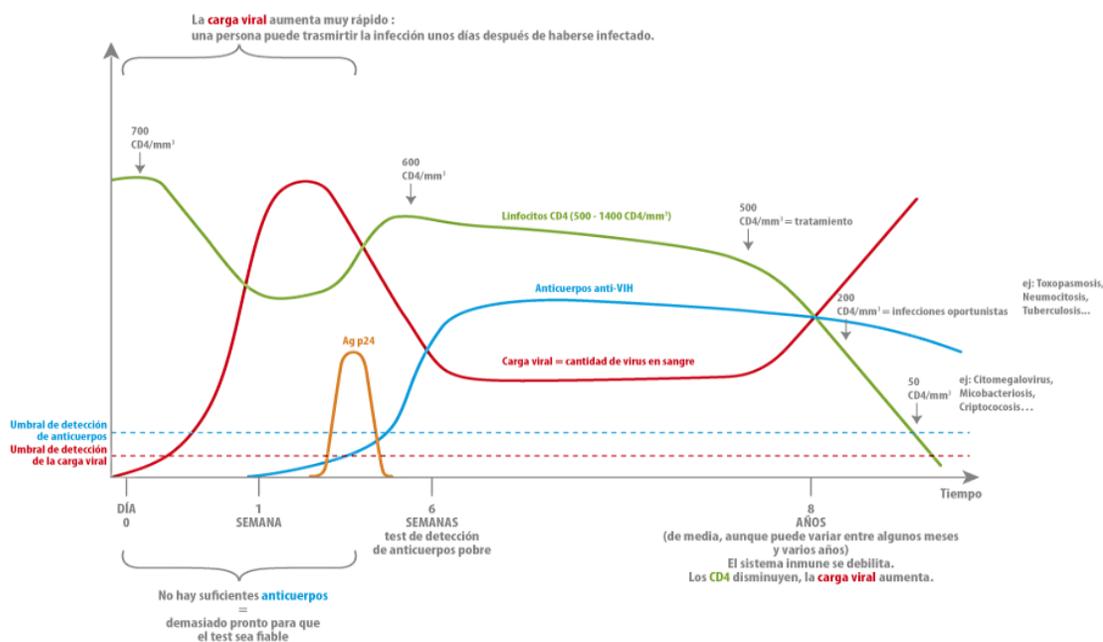


Figura 2. **Etapas de la historia natural de la infección por VIH**

Tomado de: Pommier 2005 (5)

1.4 Observatorio mundial y regional de la epidemia del VIH

De acuerdo con el Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH y el SIDA (6) (ONUSIDA), a nivel mundial, se estima que, al cierre de 2017, las personas que vivían con el VIH eran 36.9 millones (31.1.–43.9). Se notificaron 1.8 millones de nuevas infecciones por el VIH a nivel mundial (1.4–2.4) y 940,000 [670,000–1.3 millones] personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA en 2017 (6).

El análisis por región muestra la mayor concentración de personas viviendo con VIH en los países de ingreso bajo, el 70% de las personas viven en el África Subsahariana, siendo la región más afectada por la epidemia: 25.8 millones de personas (24.0–28.7) y más de la mitad son mujeres. En esta área se genera el 66% del total mundial de nuevas infecciones. En segundo lugar, se posiciona la región Asia y el Pacífico, con un número estimado de 5 millones (4.5–5.6) de personas que vivían con VIH entre los que China, Indonesia e India concentran 78% de las mismas (Figura 3).

Se estimaron 240,000 defunciones a causa de enfermedades relacionadas con SIDA. La cobertura del tratamiento antirretroviral (TAR) es del 36%, siendo Tailandia y Camboya los países que concentran más del 50% de todas las personas en TAR en la región. En tercer lugar, se encuentra Europa Occidental y Central y América del Norte con 2.4 millones de personas que vivían con el VIH en 2015 (1.5–3.5). Las nuevas infecciones fueron 85,000 (48,000–130,000), siendo los Estados Unidos de América quienes suman más de la mitad de las nuevas infecciones en la región (6). Las defunciones fueron 26,000 (11,000–86,000). Se produjeron menos de 500 nuevas infecciones por el VIH en niños (<200–<500). Por otra parte, América Latina, se encuentran en cuarto lugar con 1.7 millones de personas viviendo con el VIH (1.4-2.0 millones).

Las defunciones por VIH ocurridas fueron 41,000 (30,000-82,000). La cobertura del TAR es 47% (40% - 56%) en adultos de 15 años o más y de 54% (46% - 64%) entre los niños de 0 a 14 años. Se produjeron 2,000 [1,300–2,900] nuevas infecciones por el VIH en niños (6).

La epidemia del VIH a nivel global continúa concentrando las nuevas infecciones en contextos de epidemias generalizadas, como es el caso de la región del África Subsahariana. En Latinoamérica y el Caribe, la epidemia sigue principalmente

concentrada en el grupo de los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), y en otros grupos como mujeres transgénero (MT), hombres trabajadores sexuales (HTS), personas que usan drogas inyectadas (Pudi) en algunos países; y en menor medida en mujeres trabajadoras sexuales (MTS) (6).

La prevalencia de infección por VIH reportada en América Latina por poblaciones clave, son las siguientes: en HSH van del 7% al 20%; en mujeres transgénero de 16%-32%, en hombres trabajadores sexuales de 8-69%. Las Pudi representan un grupo que concentra la epidemia en la región, especialmente en países del Sur de Sudamérica y México (6).

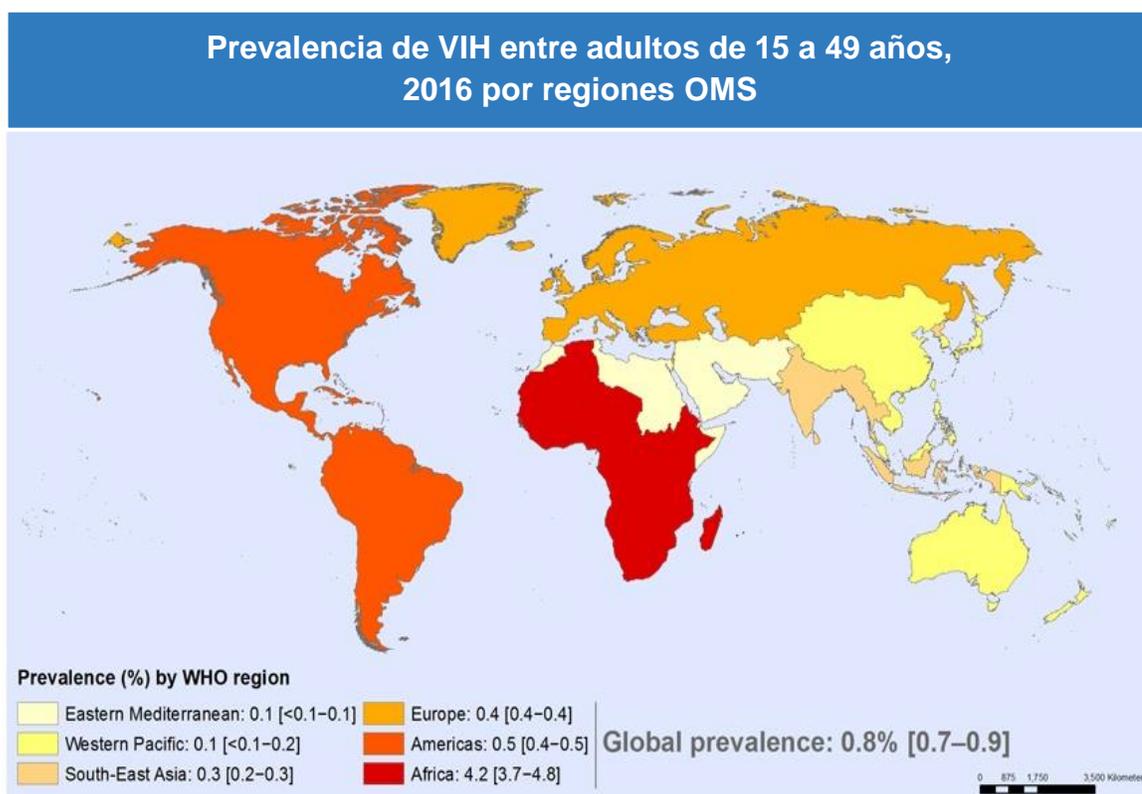


Figura 3. **Prevalencia mundial de la infección por VIH**

Tomado de: UNAIDS, 2018 (6)

1.5 Observatorio Nacional de la epidemia del VIH

De acuerdo con el Registro Nacional de vigilancia epidemiológica en México (7). La epidemia del VIH en México se clasifica como concentrada, dado que no se ha establecido en la población en general. En México la epidemia se mantiene en poblaciones clave como son los HSH, HTS, MT y las Pudi (7). La supervivencia general de la población fue de 85% y no se perciben diferencias de género por sexo (mujeres y hombres) o edad (menores de 15 años y 15 años o más).

Los casos de SIDA notificados (1983-2018*) son 203,312 y los Estados con la mayor tasa de casos nuevos diagnosticados de VIH y de SIDA en 2018 por cada 100,000 habitantes son por SIDA: Campeche: 21.3, Quintana Roo: 17.8, Yucatán: 11.3, Morelos: 10.5 y Guerrero: 9.9 y por diagnóstico de VIH: Quintana Roo: 34.9, Campeche: 17.9, Veracruz: 16.2, Tabasco: 15.2 y Yucatán: 14.4 (7).

1.6 Tratamiento antirretroviral

El conocimiento de la estructura del virus, de su ciclo de replicación y de las interacciones con el huésped, ha permitido generar medicamentos antirretrovirales actualmente disponibles; inicialmente se desarrollaron familias de fármacos, como los inhibidores de la enzima transcriptasa reversa (análogos y no análogos) y los inhibidores de la proteasa (IP). Posteriormente, se han encontrado nuevos blancos terapéuticos que intervienen en diferentes etapas del ciclo viral (Figura 4); entre éstos están los inhibidores de fusión (INF) de los receptores de integración y de la maduración, así como los inhibidores de integrasa (INI) (8) y recientemente los inhibidores posfijación que son la clase de medicamentos que se unen al receptor CD4 de un linfocito CD4⁺ huésped impidiendo la entrada del virus a la célula (9).

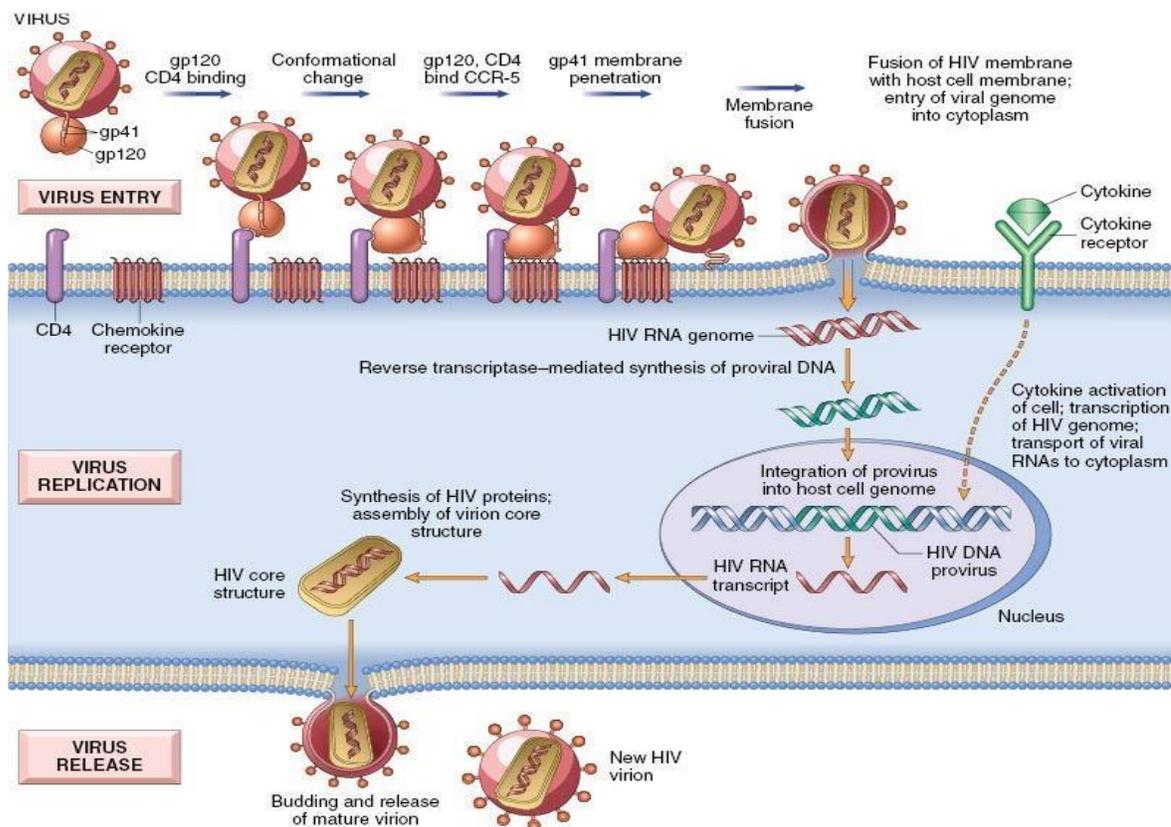


Figura 4. **Ciclo replicativo del Virus de Inmunodeficiencia Humana**

Tomado de: Barré-Sinoussi, Ross et al. 2013 (10).

1.6.1 Familia farmacológica y mecanismo de acción del tratamiento antirretroviral

De acuerdo con la Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas con VIH (11), los medicamentos antirretrovirales se dividen en seis clases: inhibidores nucleósidos o nucleótidos de transcriptasa reversa (ITRAN), inhibidores de transcriptasa reversa no análogos a nucleósidos (ITRANN), inhibidores de proteasa, inhibidores de fusión, bloqueadores del correceptor CCR5 (Quimiocina receptora C-C tipo 5) e inhibidores de integrasa. Para el 2016, se encontraban 27 antirretrovirales aprobados por la Agencia de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), los cuales se han utilizado en el diseño de esquemas de tratamiento contra el VIH (11).

Algunos aspectos de los antirretrovirales de acuerdo con la familia farmacológica a la que pertenecen son descritos por Codina *et al.* (4), que menciona que los inhibidores de transcriptasa inversa análogos a nucleósidos son administrados como profármacos, es decir, moléculas que requieren ser fosforiladas por cinasas celulares para convertirse en nucleótidos trifosfato, la forma activa del fármaco; son análogos de los nucleósidos modificados en el carbono 5' de la desoxirribosa que se incorporan a la cadena de ADN en formación y previenen la formación del enlace con el próximo nucleótido, resultando así, en la terminación de la elongación del ADN proviral (4).

Mientras que los inhibidores transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos se unen a la transcriptasa reversa provocando un cambio conformacional en residuos importantes haciendo más rígida la estructura de dicha enzima, bloqueando así, la síntesis del ADN. A diferencia de los primeros, estos no requieren del metabolismo celular para ejercer su actividad (4).

Otro mecanismo descrito es el utilizado por los inhibidores de la proteasa, su efecto antirretroviral se centra en la inhibición de la actividad de la proteasa evitando que se dé el procesamiento de las poliproteínas Gag y Gag-Pol, que son necesarias para convertir las nuevas partículas virales, en partículas virales maduras e infecciosas (4).

Los inhibidores de entrada dependen de que la entrada del VIH a la célula no solo está mediada por la unión de la glucoproteína viral gp120 con el receptor celular CD4⁺, además es necesario que se genere una segunda interacción con un correceptor celular que puede ser el CCR5 o CXCR4. El tropismo viral, está relacionado con la adquisición y patogénesis de la enfermedad, pero la mayoría de los virus transmitidos utilizan el correceptor CCR5 para entrar a las células, mientras que virus con tropismo CXCR4 se han asociado a una mayor velocidad de progresión a SIDA. Los inhibidores de entrada pueden subdividirse en dos clases: inhibidores de fusión y bloqueadores del correceptor CCR5 (4). El mecanismo de acción de los inhibidores de fusión se debe a su unión al dominio HR1 y HR2 de la glucoproteína viral gp41, generando un impedimento estérico, que impide la fusión de la envoltura viral con la membrana celular. Mientras que los bloqueadores del correceptor interactúan con la molécula CCR5, generando un cambio conformacional que evita la unión con la glucoproteína viral gp120 (4).

Por último, los inhibidores de integrasa son moléculas estructuralmente diversas que contienen un motivo de unión a un catión metálico divalente como Mg^{2+} o Mn^{2+} y una región hidrofóbica para entrar en la cavidad formada por la integrasa y el extremo 3' del ADN viral que contiene el dinucleótido terminal carboxilo presencia de los inhibidores de la integrasa, las moléculas de la integrasa quedan afectadas y ya no pueden unir los extremos reactivos del ADN viral al ADN celular. La integración del ADN queda, por consiguiente, bloqueada por los inhibidores y la célula no puede generar nuevos virus infecciosos (4).

1.6.2 Efectos adversos de tratamiento antirretroviral

Los motivos para el inicio temprano de la terapia antirretroviral son la reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el VIH, la recuperación y preservación de la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH-1 sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del VIH, desafortunadamente el TAR pueden producir numerosos efectos secundarios que se presentan tanto al inicio del tratamiento como a mediano-largo plazo. Los efectos inmediatos se producen en los primeros días o semanas de tratamiento, mientras que los tardíos pueden aparecer al cabo de meses o años después del inicio de este (12).

1.6.3 Trastornos metabólicos y riesgo cardiovascular

Este grupo de trastornos se presentan con gran incidencia en a PVV e incluye dislipidemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus, estos se presentan con más frecuencia con el uso IP clásicos que con los IP potenciados actualmente utilizados y con los análogos de timidina que con el resto de ITRAN. La dislipidemia que es caracterizada por aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol LDL (c-LDL (Colesterol de lipoproteínas de baja densidad)) y triglicéridos (TG) que es la anomalía metabólica que con mayor frecuencia se asocia al uso del TAR (12). Aunque es común que está dislipidemia se relacione con el uso de los IP, no todos ellos tienen el mismo impacto sobre los lípidos, y otros antirretrovirales (ARV), especialmente los análogos de timidina, que también inducen dislipidemia. ABC o la formulación ABC/3TC (Lamivudina) aumentan los lípidos plasmáticos, mientras que TDF o la formulación TDF/FTC

(Emtricitabina) los disminuye, aunque el cociente colesterol total/colesterol de lipoproteínas de alta densidad (CT/c-HDL) se mantiene por igual con ambos. Respecto a los IP, diversos ensayos clínicos han mostrado que Atazanavir (ATV) y Fosamprenavir (FPV), sobre todo sin potenciar, tienen un mejor perfil lipídico; ATV/r (ATV/Ritonavir (potenciado), Saquinavir/ritonavir (SQV)/r y Darunavir (DRV)/r presentan perfiles intermedios; mientras que FPV/r (Fosamprenavir potenciado), Lopinavir/ritonavir (LPV/r) y Tipranavir/ritonavir (potenciado) (TPV/r) tienen perfiles más desfavorables, sobre todo en lo que respecta a los niveles de TG (12). Los IP pueden disminuir la disponibilidad de la glucosa periférica y la secreción pancreática de insulina de forma aguda y pueden descompensar o desencadenar diabetes en pacientes ya diabéticos o en personas predispuestas. En general, estas alteraciones no se mantienen a medio-largo plazo, por lo que deben existir mecanismos compensadores de las mismas. IDV y Ritonavir (RTV) se han relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina, mientras que los demás IP parecen tener poco o ningún efecto clínicamente significativo sobre la homeostasis de la glucosa. La diabetes mellitus es menos común y su asociación con los IP no es constante en todos los estudios (12). El tratamiento con análogos de la timidina como d4T y ddI constituyen otro factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus. En cambio, los inhibidores de la integrasa y los antagonistas del receptor CCR5 tienen un perfil metabólico más favorable (12).

Al igual que en la población general, los factores de riesgo tradicionales son los que determinan principalmente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en los pacientes infectados por el VIH-1. El efecto de la inflamación crónica de bajo grado y de la activación inmune puede poseer un papel relevante en la patogenia de la enfermedad cardiovascular de los pacientes con infección VIH-1. La infección por VIH-1 no controlada y ciertos regímenes de TAR incrementan también dicho riesgo, aunque es muy probable que la contribución de estos últimos sea menor que la de los otros factores anteriormente mencionados (12). Es destacable la elevada frecuencia de factores de riesgo tradicionales modificables, lo que hace recomendable un manejo más agresivo de ellos. Aunque algunos estudios de cohortes han puesto de manifiesto que la duración del tratamiento con IP es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cardiopatía isquémica, otros, en su mayoría retrospectivos y con poco tiempo de seguimiento, han obtenido resultados contrapuestos. El efecto sobre el riesgo cardiovascular de los IP como familia está mediado, al menos en parte, por la dislipidemia asociada con el uso de estos

fármacos. Además, un análisis de la cohorte DAD (recopilación de Datos sobre Efectos secundarios de los Fármacos anti-VIH, en sus siglas en inglés) ha revelado que determinados IP (IDV, LPV/r) están relacionados con un mayor riesgo de infarto de miocardio (IM), que no puede ser exclusivamente justificado por dicha anomalía metabólica. Este mismo estudio ha mostrado también que el uso (últimos 6 meses) de ABC o ddl se asocia con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, especialmente en los pacientes que tienen un riesgo cardiovascular más elevado. No obstante, la relación entre ABC e infarto de miocardio o enfermedad cerebrovascular es un motivo de controversia, pues aunque ha sido constatada también en el estudio SMART (siglas en inglés de Estrategias para el Manejo de la Terapia Antirretroviral), en estudios de casos y controles, en estudios observacionales, ni un análisis conjunto de 52 ensayos clínicos aleatorizados que incluían un brazo de tratamiento con ABC, ni otros ensayos clínicos y estudios de cohorte han observado tal asociación, así como tampoco ninguna relación de ABC con potenciales mecanismos que pudieran explicarla (13). Dos meta-análisis han mostrado que no existe asociación epidemiológica entre el uso de ABC y el riesgo de infarto agudo de miocardio. La controversia existente pone de manifiesto que no es posible controlar de forma adecuada posibles sesgos en los estudios que han implicado a ABC o ddl y ponen en duda la contribución causal de los ITRAN en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (12).

1.6.4 Anomalías en la distribución de la grasa corporal

El síndrome de lipodistrofia es caracterizado por la presencia, de pérdida de grasa periférica llamada lipoatrofia y de acumulación de grasa perivisceral o lipoacumulación en abdomen, mamas y cuello. La lipoatrofia, está relacionada con el uso de los análogos de timidina. Aunque pueden influir múltiples factores, las pautas farmacológicas con d4T y AZT (junto con IP y EFV) han evidenciado un mayor riesgo de lipoatrofia, y su sustitución por ABC o TDF o por terapias sin ITRAN se asocia a una mejoría de esta (14).

En otros estudios han encontrado que el uso de EFV puede asociarse a una mayor pérdida de grasa subcutánea en comparación con LPV/r cuando el régimen incluye análogos de timidina. Esta diferencia no se observa en el estudio ACTG 5224s, que compara a EFV con ATV/r asociado a 2 ITRAN (ABC/3TC o FTC/TDF) en este, se observa un aumento global de grasa, aunque hasta el 16,3% de los pacientes tienen una pérdida de grasa igual o superior al 10%, pero sin diferencias en función del tratamiento. El que no se haya observado lipoatrofia en otros ensayos en los que EFV tampoco se asociaba a análogos de timidina indica que EFV no parece estar directamente implicado en un mayor riesgo de lipoatrofia (12).

1.7 Tratamiento antirretroviral en adultos

De acuerdo con el Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y SIDA, antes de la llegada a México del tratamiento antirretroviral, la supervivencia de los pacientes diagnosticados con VIH era de un año. A partir de 1996, el acceso a un nuevo grupo de ARV, conocidos como inhibidores de proteasa, cambió el pronóstico de las personas que viven con VIH (PVV) (11). Se demostró que los Inhibidores de proteasa, en conjunto con los medicamentos existentes (los inhibidores de la transcriptasa análogos a nucleósidos), en lo que se denominó tratamiento antirretroviral de alta actividad (TARAA), lograban retrasar el daño del sistema inmunológico y mejorar sustancialmente la calidad de vida de las PVV, desde 1998, la Secretaría de Salud estableció un programa de acceso al tratamiento antirretroviral para las personas sin seguridad social. Actualmente se dispone de 27 fármacos ARV (Antirretroviral) que se utilizan en el tratamiento de pacientes en 32 presentaciones, incluyendo presentaciones co-formuladas que se proveen a la población adulta y pediátrica (11).

1.7.1 Inicio de tratamiento antirretroviral

De acuerdo con la guía de manejo antirretroviral en México (11), “el TARAA está recomendado para todas las PVV, independientemente de la cuenta de células CD4⁺ y de la presencia o no de síntomas, con el objetivo de reducir el riesgo de progresión de la enfermedad y prevenir la transmisión del VIH” ya que se conoce que este, produce morbilidad y mortalidad por tres vías:

- 1) Inmunodeficiencia.
- 2) Daño directo a ciertos órganos blanco.
- 3) Daño a órganos por la inflamación crónica producida por el propio virus.

Los estudios realizados hasta ahora muestran que:

- En cualquier etapa de la infección, el VIH activo puede dañar al organismo.
- La terapia antirretroviral es benéfica aun iniciada en etapas avanzadas, sin embargo, la terapia tardía puede no reparar el daño producido por la replicación viral persistente que ocurrió durante las fases tempranas de la infección.
- La terapia que se inicia de manera temprana puede evitar este daño en las fases iniciales de la infección.
- Es posible que al mantener la supresión viral y una cuenta alta de células CD4⁺, mediante la TARAA, se logre prevenir, retrasar o revertir algunas de las enfermedades no definitorias del SIDA, tales como: nefropatía, enfermedad hepática, enfermedades cardiovasculares, complicaciones neurológicas y neoplasias malignas (11).

A pesar de la gran diversidad de opiniones sobre el inicio temprano del tratamiento, las actualizaciones de estas guías lo recomiendan. La Tabla 3, muestra las potenciales ventajas y desventajas del inicio temprano de la TARAA. La guía actual para el tratamiento antirretroviral (11), promueve enfáticamente la conducta de diagnosticar y tratar lo más temprano posible. Lo habitual es que las PVV acudan a atención médica con cuentas muy bajas de linfocitos CD4⁺, por lo que cada vez más se promueve la realización de campañas eficientes para incrementar el diagnóstico de la infección, captar y retener en los centros de atención médica (antes de las etapas avanzadas de la enfermedad) a las personas que viven con el virus (11). Quienes al momento del diagnóstico tienen una cuenta alta de linfocitos CD4⁺, presentan una baja probabilidad de muerte en el corto plazo. El sustento para recomendar el inicio del TARAA en esta circunstancia es la evidencia de que la infección crónica no tratada (o la viremia persistente no controlada), así como la consecuente activación inmune persistente (estado de inflamación crónica) se asocian con enfermedades no definitorias de SIDA (11). Aunado a esto, las combinaciones de ARV son cada vez más cómodas en su toma y mejor toleradas que los esquemas del pasado. La carga viral (CV) plasmática alta es el principal factor de riesgo para la transmisión del VIH y el uso de la TARAA logra reducir de forma importante la viremia y la transmisión del virus a la pareja o parejas sexuales. Con base en estudios ecológicos y modelos matemáticos se considera que la expansión del uso de la TARAA puede resultar en una disminución de la incidencia y, eventualmente, de la prevalencia de la infección por VIH a nivel poblacional (11).

Tabla 3. **Potenciales ventajas y desventajas del inicio temprano de la terapia antirretroviral**

<i>Ventajas potenciales</i>	<i>Desventajas potenciales</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Disminuye la activación inmune y el estado inflamatorio crónico. • Evita la presentación de infecciones oportunistas y neoplasias asociadas al SIDA <p>Minimiza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desgaste del sistema inmune. • Evolución del VIH. • Diseminación del VIH a reservorios celulares y en órganos santuarios. 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere un óptimo cumplimiento en su toma y en caso de no tener buena adherencia: • Desarrollo de falla virológica y resistencia viral. • Limita opciones terapéuticas subsiguientes. • Transmisión de cepas virales resistentes <ul style="list-style-type: none"> • Percepción de menor riesgo de transmitir o de re-infectarse por el VIH y el no cumplimiento de relaciones sexuales protegidas.
<ul style="list-style-type: none"> • Alarga la expectativa de supervivencia. • Evita la pérdida de pacientes de la cadena de atención médica 	<ul style="list-style-type: none"> • Expectativa de que la terapia es meramente un método de «sexo seguro» para tener relaciones sexuales no protegidas.
<ul style="list-style-type: none"> • Disminuye la posibilidad de transmisión del VIH. 	<ul style="list-style-type: none"> • Representa un mayor costo inmediato para el sistema de salud, aunque a la larga se traducirá en importantes ahorros monetarios

Tomado de: Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH [Internet]. 2014 [cited 28 mayo 2016]. Available from: http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/principal/Guia_ARV_2014V8.pdf

1.7.2 Esquemas recomendados para inicio de tratamiento antirretroviral en México

Los esquemas para iniciar tratamiento deben estar conformados por una combinación de 3 o 4 fármacos. Esta combinación contiene una base de dos ITRAN y un tercer componente que puede ser un ITRANN o un IP potenciado con ritonavir. Los esquemas con dos nucleósidos y un inhibidor de integrasa o un bloqueador de receptor CCR5 no se recomiendan para el inicio de tratamiento en nuestro país debido al desconocimiento de resultados a largo plazo y al alto costo de estos, en ausencia de estudios de costo-beneficio. En la Tabla 4, se presentan las combinaciones farmacológicas preferidas y alternativas recomendadas para el primer esquema de la terapia en México en pacientes que nunca han recibido algún antirretroviral (11).

Tabla 4. **Esquema antirretroviral recomendado en personas adultas sin tratamiento previo**

	Eje de análogos de nucleótidos	Tercer Componente	Comentarios
	TDF ¹ /FTC/EFV coformulado TDF ¹ /FTC o ABC/3TC	EFV o ATV+r	<ul style="list-style-type: none"> • Debe preferirse la presentación co-formulada. <ul style="list-style-type: none"> • Si no existe, indique los componentes de TDF/FTC + EFV. • El ATV+r está indicado cuando haya algún inconveniente en el uso de EFV.
<i>En situaciones especiales (Autorización de un comité especializado)</i>	TDF ¹ /FTC	RAL	Considerar II en: Contraindicación para EFV y a los IP. Interacciones farmacológicas desfavorables con IP o EFV. Enfermedad cardiovascular diagnosticada o riesgo de la misma mayor al 20%, a 10 años. Pacientes mayores de 60 años. Pacientes bajo quimioterapia o receptores de trasplante de médula ósea.
	TDF ¹ /FTC o ABC/3TC	DRV+r	Considerar darunavir en caso de contraindicación para el uso de EFV y de ATV+r.

EFV, Efavirenz; ATV/r, Atazanavir/Ritonavir; TDF/FTC, Tenofovir/Emtricitabina; RAL, Raltegravir; II, Inhibidores de Integrasa, IP, Inhibidores de proteasa; DRV, Darunavir. 1, Contraindicación a TDF: insuficiencia renal crónica con depuración de creatinina <50 ml/min. Fuente: CENSIDA (11)

1.7.3 Tratamiento ARV en falla virológica e inmunológica

Existen distintas indicaciones de cambio de tratamiento, las cuales son (11):

- Falla virológica
- Sustitución para simplificación del régimen o prevención de toxicidad
- Efectos adversos
- Intensificación de la condición clínica

La guía de tratamiento antirretroviral de las personas con VIH (11), define a la falla virológica como “la falta o pérdida de supresión viral máxima del VIH en respuesta a la TARAA”. Específicamente, se considera el diagnóstico de falla virológica en los siguientes casos:

1. Cuando, bajo tratamiento continuo durante al menos seis meses del inicio del esquema, no se logra un valor de carga viral menor a 400 copias/mL, o menor a 50 copias/mL a los 12 meses de tratamiento.
2. Cuando después de haber alcanzado supresión viral completa bajo tratamiento con TARAA, se presentan nuevamente cifras detectables y persistentes de la carga viral (rebote). Es decir, carga viral mayor de 50 copias/mL confirmada en una segunda determinación, idealmente realizada en un lapso menor a 8 semanas y cuando no existan condiciones que expliquen la elevación transitoria (blip), como es el caso de infecciones agudas, inmunizaciones, problemas de adherencia, etc (11).

De acuerdo con la guía de manejo antirretroviral se define como falla inmunológica, “al incremento inferior a 25-50 células/mm³ (cél/mm³) por encima del CD4⁺ basal, después de un año de tratamiento, o disminución por debajo del nivel basal estando en tratamiento” (11). El lapso entre la elevación de la carga viral y el descenso de la cifra de CD4⁺ es muy variable y puede ser incluso de meses, lo cual permite la acumulación de mutaciones asociadas a resistencia viral si se continúa con el esquema en falla. Debido a lo anterior, la decisión de cambio de tratamiento debe realizarse primordialmente en base al criterio virológico a fin de optimizar la respuesta a los esquemas subsecuentes al evitar la mayor acumulación de mutaciones (11).

El objetivo principal del TAR deberá ser lograr una carga viral por debajo de 50 copias/mL. Mientras que el tratamiento de rescate por la falla al control viral tras múltiples esquemas y/o con infección por un virus resistente a medicamentos de varias clases de antirretrovirales, es lograr que la persona mantenga mediciones de cargas virales indetectables de manera permanente. Dada la complejidad del manejo, es recomendable que la falla en la persona multi-tratada sea evaluada y resuelta mediante la consulta y el apoyo por especialistas de alguno de los comités institucionales (11).

1.7.4 Estrategias de cambio de medicamentos ARV en personas bajo control virológico

El objetivo de la terapia antirretroviral altamente activa es llevar a las PVV a la indetectabilidad de la carga viral; sin embargo, es posible que existan eventos adversos o que sea conveniente disminuir el número de dosis, por lo que existe la alternativa de cambio de tratamiento. Es importante considerar al realizar un cambio de terapia con carga viral indetectable, deben procurarse medicamentos que sigan siendo igualmente activos (11). Para llevar a cabo esta estrategia, es necesario que al momento del cambio la carga viral del VIH se encuentre indetectable (menos de 50 copias/mL), idealmente por los últimos seis meses. Cuanto más prolongado sea el periodo de supresión virológica, es menos probable que el cambio de TARAA se asocie al fracaso del control virológico. Las indicaciones recomendadas por la guía de manejo antirretroviral para realizar un cambio de medicamento en personas con carga viral indetectable son las siguientes (11):

Cambio por toxicidad:

Si se sabe que el medicamento puede causar toxicidad y aunque el efecto no se haya presentado, se decide hacer un cambio anticipado para evitarlo a largo plazo. Asimismo, entran en esta categoría pacientes de más de 50 años, o con comorbilidades y en quienes se prevé que pueden presentar deterioro de su estado de salud con los medicamentos que reciben (11).

- a) Toxicidades o eventos adversos documentados.
- b) Toxicidades posibles por interacciones medicamentosas.
- c) Para evitar toxicidades a largo plazo.

Cambio de TARAA para simplificación

Esta indicación aplica cuando existe una presentación co-formulada de dos o más de los medicamentos que se están administrando, u otros medicamentos que requieran menos tomas al día, con lo que se intenta facilitar el apego al tratamiento. También, cuando la combinación de medicamentos ya no es un esquema indicado o recomendado en el momento actual, por mayor riesgo de resistencia viral (11).

1.8 Adherencia a la terapia antirretroviral altamente activa

De varios factores depende el éxito del tratamiento antirretroviral pero principalmente de mantener un óptimo cumplimiento en la toma de los medicamentos. La OMS (15) adopta y promueve el concepto de adherencia al tratamiento refiriéndose a éste como “el grado en que el comportamiento de una persona: tomar los medicamentos, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios en su estilo de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria”. Además, resalta la importancia de la conformidad del paciente con su tratamiento y la participación como socio activo con los profesionales de la salud en su propia atención (15). La falta de apego es la determinante más frecuente de la falta de control virológico, de la selección de variantes del VIH con resistencia, de la falta de reconstitución inmune y de la progresión de la enfermedad a SIDA. En pocos padecimientos médicos se requiere un apego tan estricto al tratamiento como en el TARAA. Cuando hay adherencia sub-óptima, es decir, menor al 95% de las tomas indicadas, sus consecuencias son importantes, no solo en la propia persona, sino también para el resto de la población, al seleccionarse virus resistentes que pueden ser transmitidos a otras personas (11).

La adherencia deficiente se define como:

- Dificultades para iniciar el tratamiento, suspensión momentánea o abandono definitivo del mismo.
- Cumplimiento incompleto o insuficiente de las indicaciones, olvido (o equivocación) en la toma, dosis, tiempo y propósito de los medicamentos.
- Falta de cambios de hábitos y estilos de vida necesarios para el mejoramiento de la salud.

- Automedicación, incluyendo la toma de otros fármacos o sustancias (como aquellas provenientes de la herbolaria) con interacciones farmacológicas desfavorables con los ARV (11).

De acuerdo con la Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH (11), existen múltiples factores asociados a una baja adherencia en el TAR, como son las características y actitudes propias del paciente, del personal de salud y de la terapia. Condiciones como contar con bajos ingresos, falta de acceso al transporte, el género, el estigma y la discriminación continúan siendo barreras en la atención. La inequidad de género, relacionada con cuestiones culturales y económicas, es una barrera importante en el acceso y adherencia de las mujeres al TAR. Una mayor desinformación en temas de salud sexual y reproductiva, menor independencia económica, mayor estigma social para mujeres que viven con VIH y otras formas de violencia de género se traducen en obstáculos durante el tratamiento (11).

La identificación temprana de una mala adherencia terapéutica ayudará a prevenir cambios innecesarios de tratamiento. Las estrategias de intervención se pueden resumir en tres tipos; el primero implica la aceptación, por parte del profesional de la salud, de la existencia e importancia del incumplimiento terapéutico. El segundo tipo de estrategia debe ir dirigido al paciente y se centra en la comunicación y el apoyo psicosocial y el tercero se centra en la educación y motivación del propio equipo de salud (11).

1.9 Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en las personas que viven con VIH/SIDA

Moller *et al.* (16), describen a el síndrome metabólico (SM) “como un conjunto de anormalidades relacionadas entre sí”, en los últimos años se ha convertido en una entidad de alto impacto a nivel mundial ya que no sólo predispone al desarrollo de enfermedades como diabetes, hipertensión y dislipidemia, sino que por sí mismo, es desencadenante de la enfermedad cardiovascular” (16).

Según los criterios, el síndrome metabólico es prevalente y se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD por sus siglas en inglés) que cualquiera de sus componentes individuales, defectos primarios en el balance de energía que producen la obesidad (y la adiposidad visceral en particular) son suficientes para conducir todos los aspectos del síndrome. El aumento de ácidos grasos libres y la acumulación de lípidos en ciertos órganos son mediadores de resistencia a la insulina. La obesidad también conduce a un estado proinflamatorio y protrombótico que potencia la aterosclerosis (16). En los pacientes con infección por VIH, los estudios han encontrado prevalencias similares o mayores de síndrome metabólico cuando se comparan con la población general, actualmente no existe consenso.

La prevalencia del síndrome metabólico en individuos infectados por el VIH ha sido reportada con un 18% en España, de un 14% a 18% en un estudio multinacional y de un 26% en un estudio de EE. UU (16). En general, la prevalencia entre las PVV no ha sido reportado como mayor que entre las personas no infectadas por VIH que viven en la misma comunidad (16). Se reconoce la relación del tratamiento y en especial los inhibidores de proteasa con un aumento en el número de eventos cardiovasculares, datos que fueron demostrados por los estudios de la cohorte DAD (8, 13).

Tebas *et al.* (17), reportan que los efectos secundarios inherentes a muchos tratamientos antirretrovirales también pueden contribuir significativamente al desarrollo del síndrome metabólico y diabetes. Otros estudios han demostrado que las PVV también están en mayor riesgo de desarrollar diabetes en comparación con la población general (17).

Mientras que otros estudios sugieren que los individuos infectados por el VIH en TARAA están desarrollando diabetes a un ritmo creciente y es probable que tengan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, estas observaciones apoyan la idea de que el síndrome metabólico predice un mayor riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares en pacientes con TARAA (18, 19).

1.9.1 Componentes del síndrome metabólico en personas que viven con VIH

Diabetes mellitus tipo 2

Según lo reportado por Wohl *et al.* (18), un espectro de trastornos del metabolismo de la glucosa se ha asociado con la infección por VIH y la terapia antirretroviral. Así, la resistencia a la insulina se produce cuando los tejidos diana de acción de la insulina no responden adecuadamente a esta, lo que resulta en una mayor producción de insulina pancreática (18). Los factores de riesgo para el desarrollo de trastornos del metabolismo de la glucosa incluyen la obesidad, la lipoatrofia, el uso de la mayoría de los inhibidores de la proteasa, la exposición a ITRAN (particularmente estavudina), mayor edad, historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), ser de raza no blanca, y coinfección con virus de la hepatitis C. El uso de medicamentos como la niacina, la hormona del crecimiento, corticosteroides, y los antipsicóticos también puede contribuir a la hiperglucemia (18).

La prevalencia global de la diabetes mellitus en el estudio DAD fue del 2,5% y variada entre los regímenes, desde 1,1% en los pacientes que actualmente no reciben terapia antirretroviral a 4,3% en pacientes que reciben IP e ITRANN (16). Esto es consistente con otros estudios que han demostrado una asociación entre la intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus y el uso de IP. La prevalencia de la diabetes en PVV tratados con IP se ha informado de que en el intervalo de 2-8%, con la tasa de detección más alta en los estudios basados en el rendimiento de las pruebas de tolerancia a la glucosa oral (18).

Hipertensión arterial

Los datos sobre la prevalencia de la hipertensión en pacientes con VIH son limitados. Pocos estudios han informado de un aumento de la prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) en pacientes tratados con IP o en conjunción con lipodistrofia (19). En otro estudio, las asociaciones entre los regímenes de fármacos antirretrovirales y la hipertensión en modelos logísticos ya no estaban presentes después del ajuste para otros factores asociados con la hipertensión (20). Un estudio sugirió un menor riesgo de hipertensión entre los pacientes infectados por VIH que reciben IP en comparación con los individuos no infectados y otros estudios han demostrado una asociación entre los medicamentos antirretrovirales, en particular IP y el desarrollo de HTA elevada. Crane *et al.* (20), informaron una mayor prevalencia de la hipertensión sistólica (>140 mmHg) asociada con una mayor duración del TARAA, pero los investigadores no detectaron diferencias en el riesgo de hipertensión asociada con los medicamentos individuales (20). También se encontró que los pacientes con recuentos bajos de células CD4⁺ fueron significativamente más propensos a desarrollar una tensión arterial (TA) elevada (20). Por lo tanto, los datos son contradictorios, pero es probable que el VIH *per se* induzca la hipertensión (21).

Lipodistrofia

La lipodistrofia o lipoatrofia asociada al VIH, no fue declarada antes de la introducción de la TARAA, fue descrita por primera vez en 1998 y tiene una prevalencia que va desde el 18% hasta el 83%. La lipoatrofia implica la pérdida de grasa subcutánea en la cara, brazos, piernas, el abdomen, y/o nalgas (19). En contraste con el síndrome de desgaste tradicional de la enfermedad por VIH avanzada, la lipoatrofia se distingue por la pérdida preferencial de tejido graso sin pérdida sustancial de la masa de tejido magro, y por el hecho de que se produce con más frecuencia entre los pacientes que responden al tratamiento antirretroviral (19). Como en los síndromes de lipodistrofia genéticos la redistribución de la grasa puede preceder a la aparición de complicaciones metabólicas (dislipidemia, resistencia a la insulina) en las PVV que reciben TARAA (13).

La patogenia de la lipodistrofia asociada al TARAA y al síndrome metabólico es compleja y varios factores están involucrados, incluyendo los efectos directos del TARAA en función del metabolismo (22). Aunque algunos estudios indican que el riesgo de la lipoatrofia se incrementa con el uso de IP en combinación con ITRAN, se ha encontrado que la terapia que consta exclusivamente de IP no se ha encontrado que conduzca a la lipoatrofia y algunos datos sugieren que la exposición a ciertos ITRAN son el factor principal asociado con la lipoatrofia (posiblemente debido a la inhibición inducida de ADN y polimerasa mitocondrial) (18).

La acumulación de tejido adiposo en el abdomen, o de grasa dorso-cervical “joroba de búfalo”, en la parte anterior del cuello, y los pechos se han observado desde el inicio del TARAA. La acumulación de grasa abdominal es un exceso de tejido adiposo visceral que resulta en un aumento en la circunferencia abdominal. El papel de los IP en el desarrollo de la acumulación de grasa es apoyado por los datos disponibles; sin embargo, estos cambios también se han observado en pacientes IP-*naïve* y los datos de sección no han mostrado una asociación entre el aumento del tejido adiposo visceral y la infección por VIH (18).

Dislipidemia

Según con lo reportado por Dubé *et al.* (22), la infección avanzada por VIH en ausencia de terapia antirretroviral se ha asociado con hipertrigliceridemia, bajos niveles de colesterol total, niveles bajos de c-LDL, y c-HDL. La mayoría de los IP, con la excepción de Atazanavir, están asociados con una elevación en los niveles de CT, TG y c-LDL (22). En el estudio realizado en la Cohorte Suiza de VIH, la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia eran 1.7 y 2.3 veces más común entre las personas que reciben TARAA que contenía un IP. Los perfiles de lípidos aterogénicos se encontraban comúnmente en asociación con cambios en la grasa corporal (22). Los ITRAN producen aumentos en los niveles de CT, c-LDL y TG; sin embargo, se pueden producir aumentos en los niveles de c-HDL, en particular con Nevirapina. Con el uso de ITRAN las elevaciones en los niveles de TG postprandiales eran más comunes en asociación con Estavudina-Didanosina-indinavir que con Zidovudina-Lamivudina-indinavir. El Tenofovir se asoció con menores incrementos en los niveles de colesterol y TG que la Estavudina (18).

1.10 Enfermedad cardiovascular en pacientes que viven con VIH

De acuerdo con lo publicado por Valderrama *et al.* (23), las alteraciones metabólicas constituyen uno de los efectos adversos más preocupantes del TAR. Fueron descritas por primera vez a finales de 1997 por Andrew Carr, con la aparición de un síndrome caracterizado por lipodistrofia asociada a hiperlipidemia y resistencia a la insulina en pacientes que recibían IP. Se ha sugerido que el incremento de eventos cardiovasculares en PVV, puede deberse a un incremento generalizado de la inflamación, desregulación de citoquinas, activación de células T o la presencia de infección concomitante por otros virus como el Citomegalovirus que también pueden promover la aterosclerosis (23). Valderrama *et al.* (23), también hacen mención de que algunos estudios muestran un incremento del riesgo relativo de infarto de miocardio y enfermedad cerebrovascular en PVV en comparación con pacientes no infectados, considerando que tres elementos contribuyen al incremento del riesgo de eventos cardiovasculares: la prevalencia de factores de riesgo tradicionales, la infección por VIH que condiciona tanto un proceso de inflamación crónica como alteración de la función endotelial y la exposición a los antirretrovirales (23).

Para obtener una mayor comprensión del riesgo de enfermedad cardiovascular asociada al tratamiento, una colaboración multinacional, tri-continental entre los estudios en curso de cohortes de VIH se inició en diciembre de 1999 el estudio DAD, con los objetivos de la detección de la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, y de identificar si el tiempo de exposición a los fármacos contenidos en regímenes antirretrovirales se asocia independientemente con el riesgo de desarrollar estos eventos cardiovasculares. La hipótesis de trabajo de ese estudio es que los fármacos anti-VIH pueden acelerar el proceso aterosclerótico y, al hacerlo, aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) incluyendo infarto de miocardio. El estudio fue diseñado para detectar el doble de riesgo de infarto de miocardio, y siguió una cohorte de más de 20,000 pacientes infectados por el VIH en diversas etapas de la infección y su terapia de forma prospectiva durante un mínimo de 2 años (13).

El papel del VIH en el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular ha sido dilucidado en varios estudios clínicos. Tras los informes iniciales de la disfunción endotelial en la infección por el VIH y los posibles efectos adversos de los IP, varios grupos han contribuido a este cuerpo de rápido crecimiento de la literatura. En los estudios transversales, que ha sido difícil de encontrar asociaciones significativas con las variables relacionadas con el VIH debido a que los efectos más fuertes se relacionan con factores de riesgo tradicionales (24).

Una contribución importante se realizó en el estudio clínico llamado A5152s, donde se evaluaron los efectos de la elección inicial del tratamiento sobre la eficacia y la seguridad. Las principales conclusiones fueron que la función endotelial se vio afectada en los sujetos TAR-*naive*, la función endotelial mejoraba con terapia y progresos similares se observaron a pesar del uso de tratamientos dispares, siendo el mayor predictor de mejora la disminución de carga viral (25).

Otros estudios indican que el inicio del TARA se asocia con una disminución de la inflamación y niveles más bajos de moléculas de adhesión vascular y moléculas procoagulantes. Una asociación entre dislipidemia y el IM ha sido reconocida, al igual que en las concentraciones de colesterol que son observadas entre los que tienen y no desarrollan enfermedad cardiovascular sintomática. Esta última observación implica la presencia de otros factores de riesgo (25). Dos patrones generales de la dislipidemia están relacionados con las enfermedades cardiovasculares. El primero es un aumento en la concentración de c-LDL, por lo general con una predisposición genética. Un defecto diferente conduce a TG elevados en suero y las concentraciones de c-HDL y, a menudo se observa en pacientes obesos con otros componentes del síndrome metabólico, como la obesidad central, la diabetes mellitus y la hipertensión (25). Las observaciones clínicas han documentado la dislipidemia en pacientes con SIDA y la infección por VIH sintomática. Los estudios en modelos experimentales de inflamación demostraron asociaciones entre cambios en los lípidos y la actividad de citoquinas proinflamatorias. Por lo tanto, aumentos en el colesterol total (colesterol aterogénico de lipoproteínas de baja densidad y TG), así como intolerancia a la glucosa / DMT2 asociados con aumento de la resistencia a la insulina, y la hipertensión arterial, inducidas por la terapia antirretroviral pueden resultar en un aumento del riesgo clínicamente detectable de enfermedad cardiovascular (25).

1.10.1 Prevención del RCV en pacientes que viven con VIH

Los objetivos para la prevención del riesgo cardiovascular deben ser los mismos para las personas infectadas por el VIH y no infectadas. El estudio DAD encontró un acuerdo general entre las tasas observadas y predichas de IM, analizados por el tiempo de exposición ARV (19, 25). En términos de lípidos, un enfoque razonable es medir los lípidos antes de iniciar el TAR y cada 6-12 meses a partir de entonces, evaluar el riesgo cardiovascular en cada paciente, intervenir con modificaciones de estilo de vida en pacientes de riesgo, y, si las modificaciones de estilo de vida no alcanzan los objetivos de lípidos, modificar el régimen de ARV o usar la terapia hipolipemiante (23). Existen relativamente pocos estudios que comparan los efectos de cambiar los ARV en comparación con el tratamiento de la dislipidemia. En un estudio realizado el tratamiento con un fibrato o estatina disminuyeron más las concentraciones de CT y de TG más que el cambio de un régimen de tratamiento basado en IP a un régimen basado en ITRANN (19).

Hay pocos datos relativos de control de la dieta en la dislipidemia (Figura 5), pero un estudio realizado por Moyle *et al.* (26), sugiere que después de 24 semanas de control en la dieta se puede bajar el CT en suero aproximadamente 4% de los valores basales en comparación con el 17% cuando se añade pravastatina al régimen de tratamiento (24).

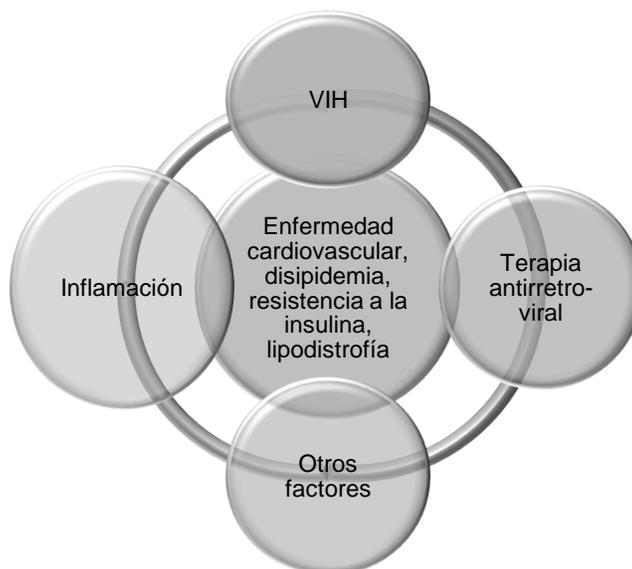


Figura 5. **Traslape de contribución del uso de tratamiento antirretroviral, infección por VIH e inflamación para enfermedad metabólica.**

Tomado de: Suman and Steven 2014 (27).

1.10.2 Determinación del RCV en pacientes que viven con VIH

Diferentes guías para determinar el cálculo de riesgo cardiovascular (RCV) han sido publicadas, en años recientes la disminución de la enfermedad cardiovascular se ha convertido en tema de interés y debido a eso desde la publicación del Tercer Informe del Programa de Educación Nacional sobre Colesterol (NCEP) del Panel de Expertos sobre la Detección, Evaluación y Tratamiento de los Niveles Sanguíneos Elevados de Colesterol en Adultos (Adult Treatment Panel III) (NCEP ATP-III, por sus siglas en inglés) se han propuesto directrices, cuyo propósito es proporcionar a los médicos de atención primaria una herramienta para evaluar el riesgo de enfermedad arterial coronaria de un paciente, como parte de una evaluación de la salud de rutina (28). Las directrices revisadas incluyen 3 niveles de riesgo de enfermedad arterial coronaria (alta, moderada y baja) y 2 objetivos de tratamiento, disminuir los niveles del c-LDL nivel y de CT y aumentar los niveles del c-HDL (28). El *Colegio americano de cardiología* y la *Asociación Americana del Corazón* (ACC/AHA por sus siglas en inglés) desarrollaron una ecuación de RCV basadas en la ecuación de Framingham, para el cálculo de riesgo que evalúa a 10 años el riesgo de presentar infarto de miocardio (29). Esta calculadora está diseñada para predecir el ASCVD, es decir, infarto al miocardio no fatal, enfermedad coronaria fatal, accidente cerebrovascular fatal o no fatal o accidente cerebrovascular. Sus puntos fuertes son la inclusión del derrame cerebral como criterio de valoración y la raza como característica a evaluar, así como la provisión de estimaciones de riesgo en adultos de 20 a 59 años. Los factores de riesgo importantes omitidos incluyen la enfermedad renal crónica y cualquier medida de aislamiento social (29).

1.10.3 Tratamiento para disminuir RCV

Además, estas recomendaciones incluyen la prescripción de tratamiento con estatinas, donde las dosis de estatinas están basadas en el riesgo del paciente (Figura 6). Los pacientes con riesgo moderado ASCVD deben recibir una intensidad moderada con estatinas capaz de reducir los niveles de LDL-C en un 30-50%. Los pacientes con ASCVD o diabetes establecida y/o un riesgo a 10 años >7.5% deben recibir una alta intensidad de estatinas capaz de lograr una reducción de LDL-C >50%. Aunque muchas estatinas son capaces de alcanzar una reducción del 30-50% en el LDL-C, solamente la atorvastatina 80 mg o 20 mg de rosuvastatina diariamente puede lograr una reducción >50% (30). La

tolerabilidad puede ser un problema para algunos pacientes que tratan de tomar altas dosis de estatinas, por lo que la terapia de combinación de lípidos y estilo de vida más saludables se puede considerar con el fin de logra la deseada reducción >50% (29).

AMERICAN COLLEGE of CARDIOLOGY

2013 ACC/AHA GUIDELINE ON THE TREATMENT OF BLOOD CHOLESTEROL TO REDUCE ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR RISK IN ADULTS

5 POINTS TO REMEMBER

1 Four Statin Benefit Groups

- 1** Individuals with **clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)** – acute coronary syndromes, or a history of myocardial infarction, stable or unstable angina, coronary or other arterial revascularization, stroke, TIA, or peripheral arterial disease presumed to be of atherosclerotic origin – without New York Heart Association (NYHA) class II-IV heart failure or receiving hemodialysis.
- 2** Individuals with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ≥ 190 mg/dL.
- 3** Individuals **40-75** years of age with **diabetes**, and **LDL-C 70-189 mg/dL** without clinical ASCVD.
- 4** Individuals without clinical ASCVD or diabetes, who are **40-75** years of age with **LDL-C 70-189 mg/dL**, and have an estimated **10-year ASCVD risk of 7.5% or higher**.

2 Individuals in the fourth group can be identified by using the **new Pooled Cohort Equations for ASCVD risk prediction**, developed by the Risk Assessment Work Group.

3 **Lifestyle modification** (i.e., adhering to a heart healthy diet, regular exercise habits, avoidance of tobacco products, and maintenance of a healthy weight) remains a **critical component** of health promotion and **ASCVD risk reduction**, both prior to and in concert with the use of cholesterol-lowering drug therapies.

4 There is **no evidence** to support **continued use of specific LDL-C and/or non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) treatment targets**. It's important to have a **physician-patient discussion** about risk before the statin is prescribed for those who have $\geq 7.5\%$ risk.

5 This guideline recommends use of the **new Pooled Cohort Equations** to estimate **10-year ASCVD risk** in both **white and black men and women**.

For additional information, visit CardioSource.org/Prevention

Source: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Figura 6. Información de AHA/ACC para la reducción del riesgo cardiovascular

Tomado de: ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol, 2013 (29).

1.11 Atención Farmacéutica (AF) y Alianza terapéutica

Dáder *et al.* (31), definen a la Atención Farmacéutica (AF) como “el compendio de actitudes, comportamientos, compromisos, inquietudes valores éticos, funciones, conocimientos, responsabilidades y destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con el objeto de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y la calidad de vida de las personas”. La AF facilita el logro de los resultados esperados mediante las intervenciones farmacéuticas (IF), la cuales son cualquier acción que surge de una toma de decisión previa, y que trata de modificar alguna característica del tratamiento, del paciente que lo usa o de las condiciones que lo envuelve (31). Sus finalidades incluyen:

1. Resolver o prevenir resultados negativos asociados a la medicación (RNM) y problemas relacionados con los medicamentos (PRM).
2. Preservar o mejorar los resultados positivos alcanzados.
3. Asesorar o instruir al paciente para conseguir un mejor cuidado y seguimiento de sus problemas de salud (Educación sanitaria) (31).

Por otra parte, se ha reconocido el valor de las tareas que un individuo o paciente debe realizar para vivir bien con una o más enfermedades crónicas, lo cual involucra la confianza para sobrellevar su farmacoterapia y su manejo emocional, a esto se le conoce como el auto-manejo del paciente (patient self-management) y requiere de una provisión sistemática de educación sanitaria e intervenciones de soporte, lo cual coincide con la filosofía y objeto de la AF. Así la alianza terapéutica es el acuerdo entre los pacientes y los profesionales de la salud para trabajar y emprender acciones en conjunto; en este entorno, el paciente crónico puede buscar información, hace planes y se responsabiliza de sus elecciones; en tanto que el equipo de salud escucha, informa y apoya según sus competencias (31).

1.12 Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM)

De acuerdo con el tercer consenso de Granada (32), los problemas relacionados con los medicamentos se definen como “aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación” y consideran a los PRM “como elementos de proceso (entendiendo como tal todo lo que acontece antes del resultado), que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir RNM”. De acuerdo con este consenso (32), se define como sospecha de RNM a “la situación en que el paciente está en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM, a los que podemos considerar como factores de riesgo de este RNM” . Se admite que las causas de los PRM pueden ser múltiples, aceptando por tanto la existencia de un listado de PRM que no será exhaustivo ni excluyente y se observan en la Figura 7.

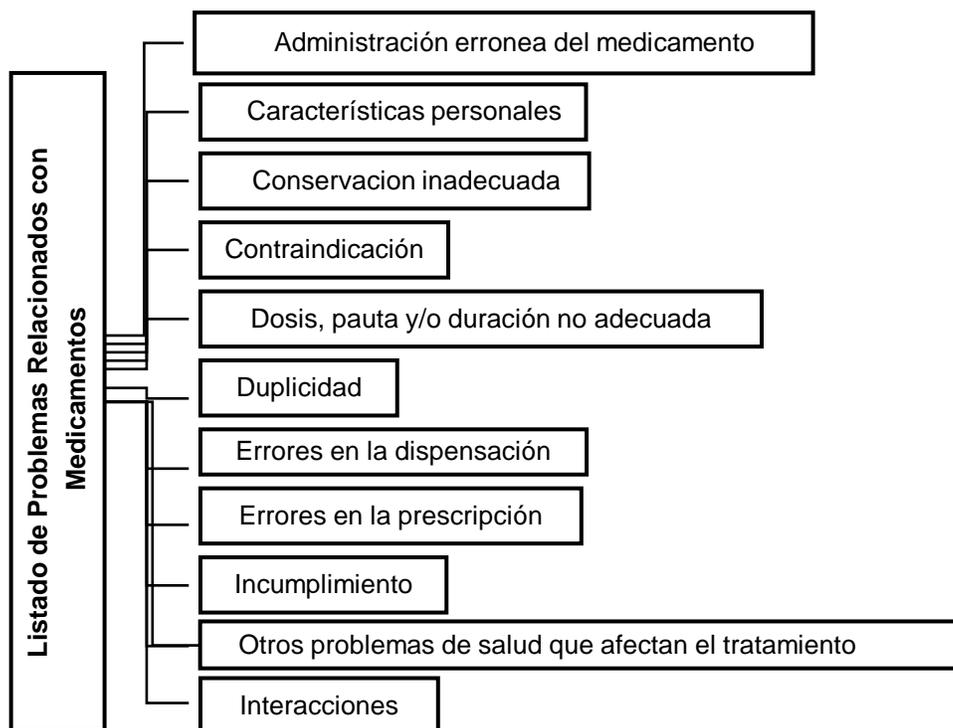


Figura 7. **Listado de Problemas relacionados con los medicamentos**

Tomado de: Consenso Tercer Consenso de Granada, 2007 (32).

1.13 Los Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM)

Los RNM se refieren a aquellos problemas de salud del paciente atribuibles al uso (o desuso) de los medicamentos que no cumplen con los objetivos terapéuticos en la Tabla 5, se muestra su clasificación (32).

Tabla 5. **Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)**

Necesidad	Problema de Salud no tratado	El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
	Efecto de medicamento innecesario	El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
Efectividad	Inefectividad no cuantitativa.	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
	Inefectividad cuantitativa.	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
Seguridad	Inseguridad no cuantitativa.	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
	Inseguridad cuantitativa.	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Tomado de: *Consenso Tercer Consenso de Granada, 2007 (32).*

1.14 Intervenciones Farmacéuticas y alianza terapéutica

Las intervenciones farmacéuticas se derivan en el ámbito del Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT), y es el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de PRM, para la prevención y resolución de RNM (33). Como se observa en la Figura 8, este servicio implica un compromiso y debe proveerse de forma continua, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. La utilización de una metodología estandarizada es un requerimiento básico en el SFT y en la realización de intervenciones farmacéuticas (33).

En cuanto la alianza terapéutica esta es considerada como la relación necesaria que debe existir entre un consejero y un paciente para lograr un cambio terapéutico positivo, por otra parte, es la capacidad del farmacéutico y del paciente para trabajar juntos en una relación realista y colaboradora, basada en el mutuo respeto, agrado, confianza y compromiso para trabajar sobre el tratamiento (30).

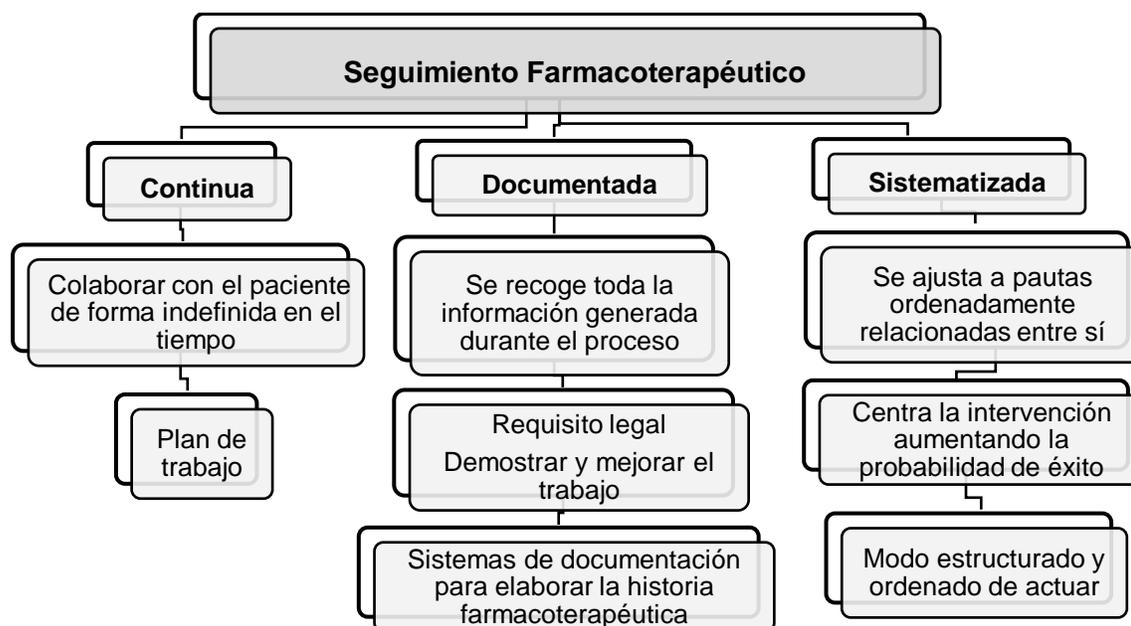


Figura 8. Esquema de las características esenciales del Seguimiento farmacoterapéutico.

Tomado de: Fajardo C, Martínez Olmos Juan et al. 2005 (33).

1.15 El seguimiento farmacoterapéutico en PVV

Tafur, Valderrama, *et al.* (34), postulan que “el seguimiento farmacoterapéutico en PVV, tiende a identificar, prevenir y resolver resultados clínicos negativos, y lo considera una estrategia que permite un mejor control de la farmacoterapia y, por tanto, se convierte en una solución viable y factible a un problema sanitario que causa sufrimiento humano y costos innecesarios”. Por ello, una de las funciones fundamentales del farmacéutico, como profesional de la salud experto en medicamentos, es ayudar a la prevención de los riesgos evitables y a mejorarla efectividad de los medicamentos mediante seguimiento farmacoterapéutico, dando respuesta a la necesidad social existente y que demanda ser atendida (31).

Estos objetivos se pueden conseguir, debido a que a través del seguimiento farmacoterapéutico se:

1. Elimina farmacoterapia innecesaria.
2. Logra efectividad de tratamientos inefectivos.
3. Minimiza reacciones adversas y toxicidad.
4. Evita costos por consultas de urgencia y hospitalización.
5. Disminuye consultas médicas.
6. Facilita y mejora la relación con el paciente, lo que contribuye a mejorar la adherencia a su tratamiento.

1.16 El método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico

El método Dáder es un procedimiento operativo sencillo creado para realizar SFT a cualquier paciente, en cualquier ámbito asistencial, de forma sistematizada, continuada y documentada. Su desarrollo permite registrar, monitorizar y evaluar los efectos de la farmacoterapia que utiliza un paciente, a través de pautas simples y claras (Figura 8). Se basa en obtener información sobre los problemas de salud y la farmacoterapia del paciente para ir elaborando la historia farmacoterapéutica. A partir de la información contenida en dicha historia se elaboran los estados de situación del paciente, que permiten visualizar el “panorama” sobre la salud y el tratamiento del paciente en distintos momentos del tiempo, así como evaluar los resultados de la farmacoterapia (35).

Consecuencia de la evaluación y del análisis de los estados de situación se establece un plan de actuación con el paciente, dentro del cual quedarán enmarcadas todas aquellas intervenciones farmacéuticas que se consideren oportunas para mejorar o preservar su estado de salud. Aunque el Método Dáder establece pautas básicas para la realización del SFT, este método se caracteriza por ser adaptable y ajustarse a las particularidades del ámbito asistencial donde se realice (32).

A modo de resumen se presenta la Figura 9, que muestra las etapas del Método Dáder del SFT:

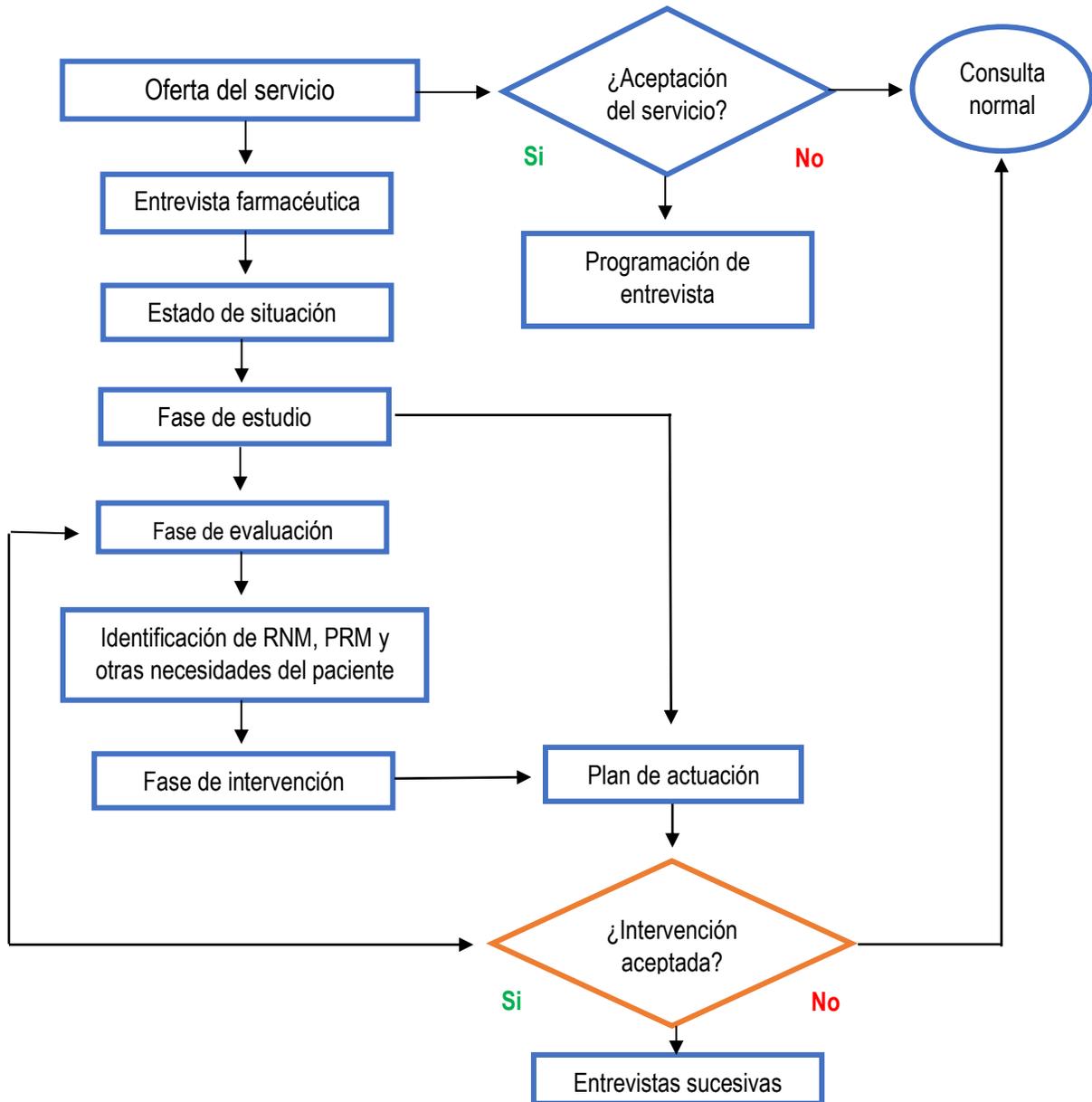


Figura 9. Diagrama de flujo de las etapas del Método Dáder

Modificado de Sabater Hernández et al, 2007 (35).

1.16.1 Etapas del método Dáder

1. Oferta del servicio

La oferta del servicio consiste en explicar, de forma clara y concisa, la prestación sanitaria que va a recibir el paciente: qué es, qué pretende y cuáles son sus principales características. Su propósito será captar e incorporar al paciente al servicio de SFT (35).

2. Entrevista farmacéutica

Primera entrevista: Las entrevistas farmacéuticas con el paciente constituyen la base del SFT. El progreso y los resultados de esta práctica asistencial dependen, en buena medida, de cómo el farmacéutico y el paciente se comuniquen. En las entrevistas, el paciente va a ofrecer su visión particular sobre los problemas de salud que padece y su tratamiento, aportando información valiosa al respecto (información subjetiva), que el farmacéutico ha de recoger, comprender e interpretar. Las entrevistas con el paciente constituyen la principal fuente de información durante el SFT (35).

3. Estado de situación

El estado de situación es un documento que muestra, a modo de resumen, la relación de los problemas de salud y los medicamentos del paciente a una fecha determinada. Se trata de una herramienta que permite analizar una “foto del paciente” a una fecha concreta. El estado de situación se elabora con la información de la historia farmacoterapéutica del paciente, la cual se organiza de forma estructurada en el documento. Finalmente se obtiene una “esquematización” de los problemas de salud y los medicamentos del paciente que permite disponer de una “visión general” sobre el estado de salud de este (35).

4. Fase de estudio

La fase de estudio es la etapa que permite obtener información objetiva sobre los problemas de salud y la medicación del paciente, en términos generales, la fase de estudio ha de aportar la información necesaria que permita (35):

- Evaluar críticamente la necesidad, la efectividad y la seguridad de la medicación que utiliza el paciente a una fecha determinada.
- Diseñar un plan de actuación con el paciente y el equipo de salud, que permita mejorar y/o preservar los resultados de la farmacoterapia de forma prolongada en el tiempo.
- Promover la toma de decisiones clínicas basada en la evidencia científica durante todo el proceso de SFT.

5. Fase de evaluación

El objetivo de la fase de evaluación es identificar los resultados negativos asociados a la medicación que presenta el paciente (tanto aquellos manifestados como las sospechas de RNM). La identificación de los RNM se realiza mediante un proceso sistemático de preguntas (35). La primera premisa que ha de cumplir la farmacoterapia es que sea necesaria para el paciente. Se acepta que un medicamento(s) es (son) necesario(s) cuando el paciente presenta (o está en riesgo de padecer) un problema de salud que justifique su uso. Una vez se ha establecido que la farmacoterapia es necesaria, se ha de indagar acerca de su efectividad: ¿está(n) siendo efectivos(s) el (o los) medicamento(s)? Se entiende que la mejora de un problema de salud se debe a la acción conjunta de los medicamentos que lo están tratando. Se considera que un medicamento(s) es (son) efectivo(s) cuando alcanza(n) el objetivo terapéutico establecido, según la situación clínica concreta del paciente. Al identificar un resultado negativo asociado a la ineffectividad de algún medicamento(s), aún se debe indagar acerca de la relación que pueda existir entre el RNM detectado y la cantidad del medicamento(s) que no está siendo efectiva. Esto permite determinar si la ineffectividad es cuantitativa o no cuantitativa (35).

Después de valorar la efectividad del medicamento(s), se continuará valorando la seguridad de los medicamentos. Se considera que un medicamento es inseguro si

produce o agrava alguno de los problemas de salud (manifestado o no) que aparecen en el estado de situación (35).

6. Estado de situación.

Este proceso se repetirá tantas veces como líneas con problemas de salud tratados con medicamentos existan en el estado de situación. En caso de existir problemas de salud, se determinará si son susceptibles de ser tratados con medicamentos y, en caso afirmativo, se valorará si la instauración de la farmacoterapia es necesaria en el momento actual. Al finalizar la identificación de este último tipo de RNM, concluye el proceso de identificación sistemática de resultados negativos de la medicación (35).

7. Fase de intervención

El objetivo de la fase de intervención es diseñar y poner en marcha el plan de actuación con el paciente. El plan de actuación es un programa de trabajo continuo en el tiempo, diseñado en conjunto con el paciente, en el que se fijan las diferentes intervenciones farmacéuticas que van a emprenderse para mejorar o preservar el estado de salud del paciente (35). Una intervención farmacéutica es cualquier “acción (actividad), que surge de una toma de decisión previa, y que trata de modificar alguna característica del tratamiento, del paciente que lo usa o de las condiciones presentes que lo envuelven”. Su finalidad será: resolver o prevenir los RNM, preservar o mejorar los resultados positivos alcanzados o, simplemente, asesorar o instruir al paciente para conseguir un mejor cuidado y seguimiento de sus problemas de salud y un mejor uso de sus medicamentos (35).

En la Tabla 6, se muestran los tipos de intervenciones que un farmacéutico, puede realizar para tratar de resolver o prevenir los RNM:

Tabla 6. Tipos de intervenciones farmacéuticas

Categoría	Intervención	Definición
Intervenir sobre la cantidad de medicamentos	Modificar la dosis	Ajuste de la cantidad de fármaco que se administra de una vez.
	Modificar la dosificación	Cambio en la frecuencia y/o duración del tratamiento.
	Modificar la pauta de administración	Cambio del esquema por el cual quedan repartidas las tomas del medicamento a lo largo de un día.
Intervenir sobre la estrategia farmacológica	Añadir un medicamento(s)	Incorporación de un nuevo medicamento a los que ya usa el paciente (no reemplaza).
	Retirar un medicamento(s)	Abandono de la administración de medicamentos de los que utiliza el paciente
	Sustituir un medicamento(s)	Reemplazo de algún medicamento por otros de composición diferente, o bien de diferente forma farmacéutica o vía de administración
Intervenir sobre la educación al paciente	Educación en el uso del medicamento	Educación en las instituciones y precauciones para la correcta utilización y administración del medicamento
	Modificar aptitudes respecto al tratamiento	Refuerzo de la adherencia del paciente a su tratamiento
	Educación en medidas no farmacológicas	Educación del paciente en todas aquellas medidas higiénico-dietéticas que favorezcan la consecución de los objetivos terapéuticos.

Tomado de: Dáder Sabater, 2007 (35).

Respecto a la educación para la salud se pretende que el paciente asuma la mayor responsabilidad posible respecto a su propia salud y así, contribuya a la consecución de los objetivos terapéuticos. Se busca fomentar el empoderamiento de las personas, potenciar sus recursos y su autonomía ofreciéndoles la posibilidad de participar en la toma de decisiones acerca de su salud y de adquirir un mayor control sobre las acciones que afectan a su salud (el paciente no debe limitarse a asimilar conocimientos, además debe consolidarlos y ponerlos en práctica) (35).

7. Entrevistas farmacéuticas sucesivas

(Resultado de la intervención farmacéutica)

Las entrevistas farmacéuticas tras la fase de intervención cierran el proceso de seguimiento del paciente, haciéndolo cíclico. Tras diseñar el plan de actuación con el paciente y haber iniciado las primeras intervenciones, es importante realizar un seguimiento de estas (35). En este sentido, las entrevistas sucesivas con el paciente sirven para:

- Conocer la respuesta del paciente y/o del médico ante la propuesta de intervención realizada por el farmacéutico.
- Comprobar la continuidad de la intervención. Es decir, asegurar que los cambios promovidos por las intervenciones se mantienen o continúan en el tiempo.
- Obtener información sobre el resultado de la intervención farmacéutica. Transcurrido el tiempo necesario, se medirán las variables clínicas (síntomas, signos, mediciones fisiológicas o metabólicas) que permitan valorar el efecto de la intervención. También podrán iniciarse nuevas intervenciones farmacéuticas que puedan ir surgiendo a tenor de las circunstancias (35).

2. Antecedentes

Se ha observado que el éxito terapéutico se deriva del abordaje multidisciplinario del paciente y el trabajo en equipo de los profesionales que le atienden. Es esencial el pre-servicio y la formación actual de los farmacéuticos para proporcionar prevención, cuidado y tratamiento del VIH/SIDA. Actualmente se cuentan con estudios que evidencian que una intervención por alianzas terapéuticas, han mostrado un efecto positivo en la salud de los pacientes, como el estudio realizado por Tafur Valderrama *et al.* (36), determinaron en PVV de Perú la existencia de relación entre el nivel de atención farmacéutica recibida y el grado de adherencia al TAR, concluyendo que a mayor grado de inducción farmacéutica hay más grado de adherencia y por lo tanto de éxito terapéutico (36).

Otro ejemplo de alianza terapéutica es el que se observó en el estudio realizado por Tafur Valderrama *et al.* (34), donde se estudió el impacto de la intervención farmacéutica en la adherencia al tratamiento antirretroviral en PVV de un hospital de Lima y cuyas conclusiones fueron que en la población que estudiaron, la adherencia mejoró significativamente con la intervención farmacéutica y también mejoró significativamente el promedio del factor cumplimiento del tratamiento y el factor de percepción del paciente sobre su tratamiento y enfermedad (34).

Entre otros casos la organización Panamericana de Salud Pública “Experiencias Exitosas en el Manejo de la Adherencia al Tratamiento Antirretroviral en Latinoamérica” (37), en donde se reúnen diversos casos de alianzas terapéuticas que han dado lugar a tratamientos con resultados positivos (37).

Arrondo *et al.* (38), llevaron a cabo un estudio con PVV españolas, donde se estableció la relación entre adherencia al TAR y situación clínica, para detectar los factores que se relacionan con la falta de adherencia el estudio se realizó en el servicio de Farmacia del Hospital de Navarra, utilizando el cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ por sus siglas en inglés) y el registro de las dispensaciones. Se recogieron variables sociodemográficas y otros factores que podrían influir en el cumplimiento, no se observó concordancia entre las 2 medidas de adherencia, aunque sí

asociación entre carga viral y cumplimiento, independientemente del método utilizado. Se obtuvo un porcentaje mayor de pacientes no adherentes según el cuestionario, en mujeres, consumidores de sustancias y pacientes psiquiátricos. Los pacientes adherentes al TARAA tienen un riesgo menor de presentar fallo virológico. También reportaron que un entorno socio-familiar inadecuado y la complejidad del tratamiento se asocian con la falta de adherencia (38).

Calderón *et al.* (39), estudiaron la detección de errores en la administración del TAR en población española de PVV que acudían a recoger medicación al Servicio de Farmacia en 1999. Se revisaron las fichas de seguimiento farmacoterapéutico individualizado de los pacientes incluidos en un programa de atención farmacéutica, detectando 40 errores de medicación (0,27/100 pacientes dispensado mes). La mediana de tiempo transcurrido desde la dispensación del medicamento hasta la detección del error fue de 35,5 días. En el 63% de los casos constaba información escrita suministrada por el farmacéutico. Los pacientes tomaban una media de 10 unidades de formas farmacéuticas al día. En la mayoría de los casos, los errores llegaron al paciente, pero no le causaron daño. En cuanto al origen del error, en todos los casos, ocurrió durante el proceso de administración. El tipo de error más frecuente fue la dosificación incorrecta seguido de las interacciones medicamento-alimento (39).

Verdugo *et al.* (40), llevaron a cabo un estudio multicéntrico en población española con el objetivo de desarrollar y validar un modelo predictivo para la detección de PRM pacientes con tratamiento TARAA, durante su seguimiento periódico en consultas de AF y previamente a la dispensación. Para encontrar factores pronósticos de PRM, se realizó un modelo de regresión logística binaria tras un análisis univariante, el cual identificó variables independientes relacionadas con PRM. Se incluyeron 733 pacientes. Las variables «adherencia», «prescripción de fármacos con necesidad de ajuste posológico» y «número de medicamentos totales prescritos se relacionaban de manera independiente con la aparición de PRM. El modelo predictivo desarrollado y validado permite la detección de pacientes con tratamiento antirretroviral y con mayor riesgo de sufrir un PRM. Las variables predictoras utilizadas se corresponden con las manejadas habitualmente en la historia farmacoterapéutica del paciente, permitiendo su empleo sistemático en la práctica asistencial (40).

Foisy y Akai (41), llevaron a cabo un estudio en PVV canadienses donde se da el servicio de atención farmacéutica y gestión de PRM proporcionado por un farmacéutico clínico. Cincuenta y siete pacientes fueron seguidos durante un período de 14 meses. En general, se identificaron 149 PRM y más del 95% se resolvieron. Los PRM fueron efectos adversos, las interacciones farmacológicas, problemas de adherencia fármacos no indicados, y ajuste de dosis, concluyendo que la prestación de atención farmacéutica a PVV, contribuyó significativamente a la selección antirretroviral, seguimiento de la TAR, y la gestión de PRM. Por lo que se considera que un farmacéutico puede ayudar a promover la adhesión del paciente a su tratamiento y la mejora de los resultados en este entorno (41).

Elgalib *et al.* (42), realizaron un estudio multicéntrico en PVV de Reino Unido. Para el diagnóstico de SM utilizaron los criterios de NCEP ATP-III y la Federación Internacional de Diabetes (FID): encontrando que la prevalencia de SM en 678 sujetos fue de 14% por los criterios de NCEP ATP-III y de 10% por los criterios de FID. La prevalencia del SM en esta cohorte de PVV fue similar a la de la población general e independiente de la terapia actual o anterior *antirretroviral* altamente activa (TARAA) o su duración (42).

Biron *et al.* (43), evaluaron el desarrollo de posibles complicaciones metabólicas que pueden incrementar el riesgo de SM en una cohorte francesa de PVV con TAR. La prevalencia del SM encontrado fue de 18.2% después de un periodo de 29.8 meses promedio de TARAA, los factores predictores identificados fueron colesterol de baja densidad (OR=1.87; $p<0.0001$); niveles elevados de proteína C reactiva (OR=1.56, $p=0.01$); infección concomitante con virus de Hepatitis C (OR=5.67; $p=0.02$); uso de inhibidores de proteasa (OR=1.03; $p=0.01$); o de Abacavir (OR=1.03; $p=0.02$) (43).

De Wit S *et al.* (44), realizaron un estudio multicéntrico en 11 diferentes cohortes de PVV sobre el desarrollo de diabetes, 33,389 datos de pacientes fueron recopilados. Encontrando que la diabetes se diagnosticó en 744 pacientes (incidencia de 5,72 por cada 1.000 personas-años de seguimiento (PADS) [IC_{95%}: 5.31-6.13]. Se encontró que la incidencia de diabetes aumenta con la exposición acumulativa del TARAA, una asociación que siguió siendo significativa después del ajuste para posibles factores de riesgo para la diabetes. La relación más fuerte con la diabetes fue la exposición a estavudina; exposiciones a zidovudina y didanosina también se asociaron con un mayor riesgo a diabetes. Mediciones de colesterol total, colesterol HDL, y TG se asociaron con

diabetes, lo que sugiere que los dos análogos de timidina probablemente contribuyen directamente a la resistencia a la insulina, potencialmente a través de la toxicidad mitocondrial (44).

Finalmente, el estudio multicéntrico DAD reportado por Friis-Møller *et al.* (19), determinó la prevalencia de los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular entre 11 cohortes de PVV, y se investigaron las asociaciones entre los factores de riesgo, la etapa de la enfermedad del VIH, y el uso de terapias antirretrovirales. Los datos de referencia de 17,852 mostraron que casi el 25% de la población de estudio estaban en una edad en la que existe un riesgo de ECV, 1.4% tenían un historial previo de enfermedades cardiovasculares y el 51,5% eran fumadores. Se observó una mayor prevalencia de colesterol total elevado entre sujetos que recibieron ITRANN y no IP (OR, 1,79 e IC del 4.5-22). Los sujetos que interrumpieron el TAR, así como sujetos que recibían inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos tenían niveles de colesterol similares a los sujetos sin tratamiento previo. Un recuento alto de células CD4⁺, signos clínicos de lipodistrofia, tiempos de exposición más largos a ITRANN e IP, así como la edad avanzada fueron también asociados con niveles de CT elevado (19).

3. Justificación

La implementación de un programa de SFT en personas que viven con VIH, articulado al proceso de alianza terapéutica en pacientes ambulatorios, se convierte en una estrategia eficiente para facilitar la intervención y contribución farmacéutica al uso efectivo, seguro y económico de los medicamentos, también permite generar evidencia de la eficacia clínica, inmunológica y virológica de los tratamientos antirretrovirales. El desarrollo del SFT contribuye al uso adecuado del medicamento y simultáneamente ayuda a minimizar los riesgos asociados al uso de estos, contribuyendo a la aplicación de la farmacovigilancia. La disponibilidad de la clínica de Retrovirus del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) para evaluar continuamente los marcadores moleculares y bioquímicos monitorizados en los pacientes que viven con VIH permiten valorar el control virológico, inmunológico y bioquímico; en respuesta a la evaluación constante de los datos obtenidos, consideraciones farmacológicas (uso o desuso de medicamentos) son tomadas en cuenta por el equipo de salud con el objetivo de obtener una farmacoterapia adecuada para cada uno de los pacientes.

Acciones de atención farmacéutica que van desde la educación sanitaria hasta detección de PRM y RNM, así como el cambio de farmacoterapia en la población que vive con VIH, son esenciales para prevenir RNM, lo que permitirá continuar o en caso necesario implementar un adecuado tratamiento farmacológico y medidas de adherencia que se verá reflejado en la mejora de la calidad de vida de los pacientes y en la disminución del uso de tratamientos antirretrovirales de rescate. Asimismo, se ha observado que en poblaciones que viven con VIH, hay una amplia distribución de componentes y complicaciones del síndrome metabólico y aumento de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, obesidad y dislipidemias), en una extensa población con diversas características clínicas, deja clara la necesidad de contar con estrategias efectivas por parte de un servicio de salud integral para promover su puntual identificación, abordaje y evidencia.

En aquellos casos donde las acciones sean limitadas o insuficientes, es de esperar que en poco tiempo la salud de las poblaciones se deteriore, favoreciendo la progresión de trastornos secundarios que mermen la calidad de vida de los pacientes afectados y desde luego de una mayor erogación de recursos para intentar contenerla. Este escenario es propiamente un problema de salud pública que requiere de atención personalizada y continúa de un equipo multi-profesional capacitado.

La puesta en marcha de atención y alianza farmacéutica, que desde la etapa de valoración diagnóstica permitan reconocer determinantes específicos promotores de riesgo cardiovascular en la población mexicana que vive con VIH, son necesarias para implantar deseablemente un adecuado tratamiento farmacológico, y estas acciones puedan ser consideradas como modelo de atención, no solo para esta investigación si no para dejar precedentes para el beneficio de pacientes que son tratados en otras clínicas para el tratamiento de VIH, ya que se considera que replicar este tipo de intervenciones que favorecen la salud de los pacientes impactaran positivamente en el control metabólico de las poblaciones, que viven con VIH/SIDA como previamente se ha observado en otros trabajos. Así mismo la evaluación oportuna del riesgo cardiovascular dará lugar a intervenciones farmacológicas que puedan disminuir problemas cardiovasculares en la población estudiada, disminuyendo la morbilidad-mortalidad, mejorando la calidad de vida de la población, reduciendo los costos asociados a hospitalización y tratamientos secundarios, además las intervenciones del seguimiento farmacoterapéutico permitirán reafirmar el trabajo integral entre el farmacéutico y el equipo de salud.

4. Planteamiento del problema

Las fallas inmunológicas y virológicas pueden ocurrir en las poblaciones que viven con VIH/SIDA, debido al incorrecto uso de antirretrovirales o de su uso prolongado. Estas condiciones clínicas ponen en riesgo la vida de los pacientes. Además, se ha observado que el uso del tratamiento antirretroviral puede promover el desarrollo de trastornos clínicos definitorios de síndrome metabólico como parte de su espectro de efectos secundarios, sin embargo, se debe considerar que la propia epidemiología de esta condición parece traslaparse con la infección por VIH. Lo anterior puede exponer a la población que vive con VIH/SIDA tanto a un riesgo de enfermedades relacionadas al SIDA por no tener un control virológico o inmunológico adecuado, como al desarrollo de componentes de síndrome metabólico y aumento de riesgo cardiovascular por la exposición a la terapia antirretroviral, esto podrían identificarse oportunamente al analizar evidencia molecular, bioquímica y clínica en los pacientes y teniendo en cuenta que la atención farmacéutica ha contribuido en la mejoría clínica de poblaciones con padecimientos crónicos, resulta importante verificar los beneficios que se pueden otorgar en una población que puede desarrollar el tipo de alteraciones antes mencionadas.

Considerando estos aspectos se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Se observarán beneficios bioquímicos y clínicos relacionados a la falla inmunológica y/o virológica, al desarrollo de síndrome metabólico y al riesgo cardiovascular en los pacientes que viven con VIH/SIDA y que reciben tratamiento antirretroviral altamente activo y atención farmacéutica?

5. Hipótesis

La implementación del seguimiento farmacoterapéutico y la alianza terapéutica en los pacientes que viven con VIH/SIDA de la Clínica de Retrovirus del HGR-MF No.1 del IMSS permitirá observar beneficios en parámetros bioquímicos y clínicos relacionados a la falla inmunológica, virológica, al desarrollo de síndrome metabólico y al riesgo cardiovascular de esta población.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Analizar los resultados del seguimiento farmacoterapéutico y la alianza terapéutica en los marcadores moleculares, bioquímicos y clínicos, relacionados a la falla inmunológica y/o virológica, así como al desarrollo de síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en pacientes de la Clínica de Retrovirus del HGR-MF No.1 del IMSS, Morelos que viven con VIH/SIDA y que reciben tratamiento antirretroviral altamente activo.

6.2 Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de falla virológica/inmunológica en los PVV.
2. Determinar la prevalencia del síndrome metabólico en los PVV.
3. Determinar si hay mejoría en los parámetros bioquímicos, clínicos y moleculares de los PVV identificados con SM que participan en el SFT.
4. Calcular el RCV de la PVV total, mediante el uso de la calculadora ASCVD risk.
5. Calcular el RCV de los PVV en SFT mediante el uso de la calculadora ASCVD risk.
6. Identificar problemas relacionados con los medicamentos y los resultados negativos asociados a la medicación en los PVV durante el seguimiento farmacoterapéutico.

7. Material y Métodos

Este estudio se realizó previa autorización del Comité Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social, con el número de folio: F-CNIC- 2015-156 de fecha 21 de enero de 2016. Llevándose a cabo en pacientes que viven con VIH.

Inicialmente fue realizado el análisis de falla inmunológica y falla virológica, en segunda instancia se analizó la presencia de síndrome metabólico y se llevó a cabo el cálculo del riesgo cardiovascular en la población, finalmente fueron invitados a participar en un seguimiento farmacoterapéutico y alianza terapéutica a los pacientes identificados con SM, durante un año se analizaron los parámetros bioquímicos, clínicos y moleculares así como la farmacoterapia de los pacientes que aceptaron participar en el estudio. La Figura 10 muestra de manera esquematizada el proceso de investigación que se realizó.

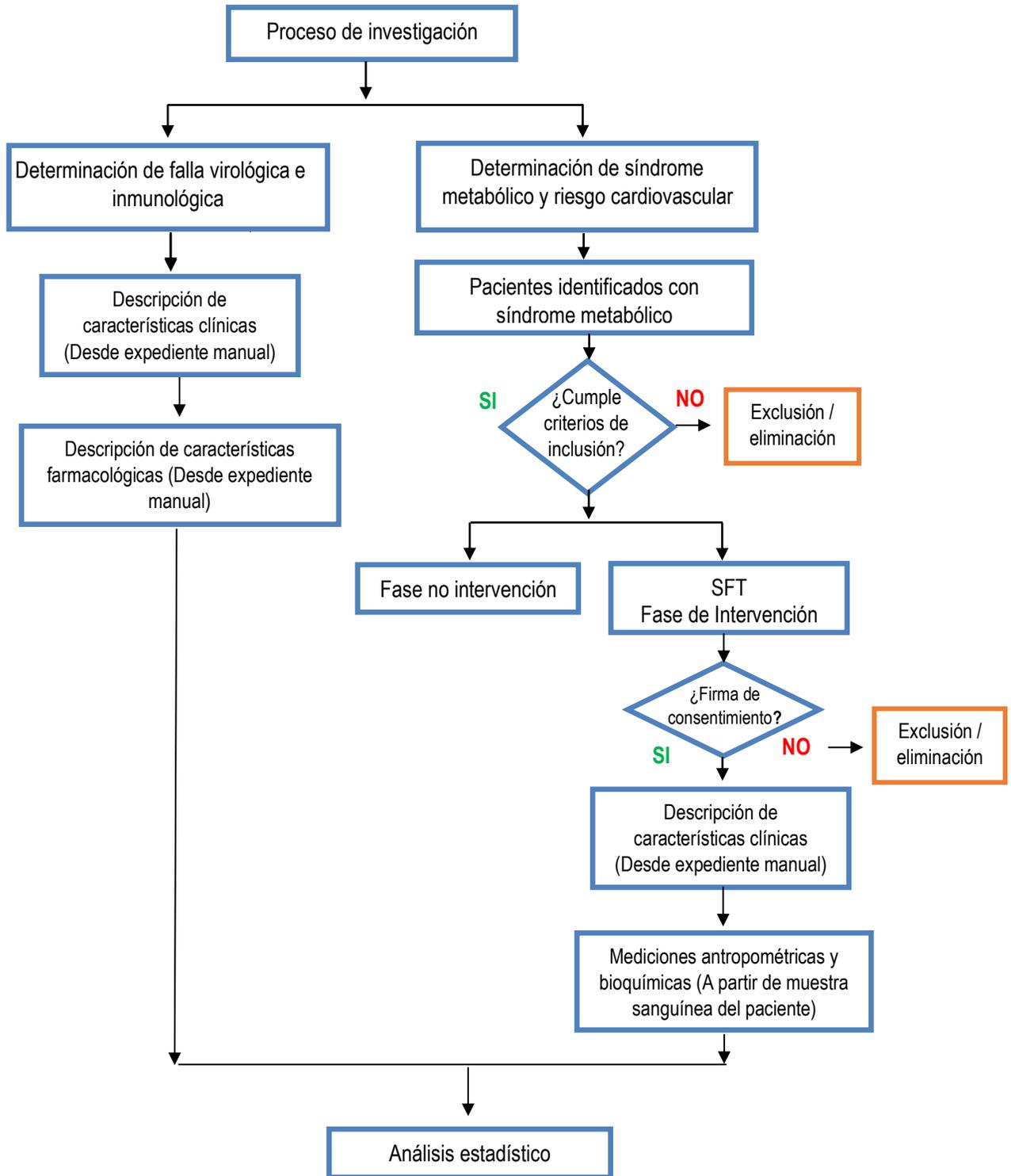


Figura 10. Diagrama de proceso de investigación que presenta la fase de determinación de fallo virológico/inmunológico y determinación de síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

7.1 Consideraciones del estudio

7.1.1 *Diseño del estudio:*

Analítico, longitudinal y *cuasi* experimental

7.1.2 *Lugar sede del estudio:*

Clínica de Retrovirus, HGR-MF No.1, IMSS, Morelos

7.1.3 *Unidad de análisis:*

Registros clínicos y pacientes adscritos a la sede del estudio

7.1.4 *Población de estudio:*

Pacientes con diagnóstico de VIH adscritos a la Clínica de Retrovirus

7.1.5 *Periodo de estudio:*

Recolección de datos: marzo de 2016 a marzo de 2017

Duración del SFT: 12 meses

7.2 Criterios de selección:

7.2.1 Criterios de inclusión:

- a. Registros clínicos vigentes de hombres y mujeres con diagnóstico de infección por VIH adscritos a la sede del estudio
- b. Pacientes mayores de 18 años
- c. Pacientes que reciban terapia antirretroviral altamente activa

7.2.2 Criterios de no inclusión:

- a. Pacientes embarazadas
- b. Pacientes que hayan sido hospitalizados en los 30 días previos a consecuencia de alguna complicación relacionada al SIDA
- c. Cualquier otra condición clínica que a juicio del investigador principal pudiera comprometer la seguridad y bienestar del paciente durante el estudio.

7.2.3 Criterios de eliminación:

- a. Registros clínicos incompletos
- b. Pacientes que decidan abandonar el estudio
- c. Muerte por consecuencia de alguna complicación relacionada al VIH/SIDA

7.3 Análisis de falla inmunológica y/o virológica

7.3.1 Población:

Se analizaron todos los registros de los pacientes de la sede (n=541).

7.3.2 Determinación de falla virológica y/o inmunológica

Se realizó un análisis de estado de situación para valorar la presencia o posible desarrollo de falla virológica (FV) tomado como referencia la guía de CENSIDA la cual define a la falla virológica como; “La falta o pérdida de supresión viral máxima del VIH en respuesta al TARA”. Específicamente, se consideró el diagnóstico de falla virológica en los siguientes casos:

1. Cuando, bajo tratamiento con TARA continuo durante al menos seis meses del inicio del esquema, no se logra carga viral menor a 400 copias/mL, o menor a 50 copias/mL a los 12 meses de tratamiento.
2. Cuando después de haber alcanzado supresión viral completa bajo tratamiento con TARA, se presentaron nuevamente cifras detectables y persistentes de la CV (carga viral) (rebote). Es decir, CV mayor de 40 copias/mL confirmada en una segunda determinación, idealmente realizada en un lapso menor a 8 semanas y cuando no existan condiciones que expliquen la elevación transitoria (blip).

Se definió la falla inmunológica de acuerdo con las siguientes consideraciones: Al incremento inferior a 25-50 células/mm³ por encima del CD4⁺ basal, después de un año de tratamiento, o disminución por debajo del nivel basal estando en tratamiento antirretroviral. En esta etapa que cada hallazgo positivo de fallo fue verificado por el médico especialista de la sede del estudio.

Todos los datos fueron obtenidos del expediente clínico manual y fueron recolectados en un documento *ad hoc* denominado formato de registro de Información para pacientes (FRIP-VIH). (Anexo 3)

7.4 Determinación de síndrome metabólico y cálculo del riesgo cardiovascular en la PVV

7.4.1 Tamaño de muestra

Para la identificación del SM se estimó un tamaño de muestra de 78 pacientes según el cálculo basado en una distribución binomial del método Score de Wilson. El cálculo se realizó para abarcar una prevalencia de SM estimada del 30% y un nivel de confianza del 95% (tomando en consideración estudios previos de prevalencia que van de 9.8 al 28%).

Debido a que se previó una muestra participante de 78 pacientes, se realizó una estimación del tamaño de la muestra necesario para detectar diferencias en los valores bioquímicos definitorios de SM antes y después de la atención farmacéutica. A partir de la siguiente metodología se obtuvo el número de pacientes necesarios: Cálculo de muestra para dos medias; $(n = (Z\alpha/2 + Z\beta)^2 * 2 * \sigma^2 / d^2)$ donde se tomaron los datos previamente reportados de SM en población con VIH (glucosa, CT, C-HDL, TG y diámetro de cintura) calculando la diferencia de estos, con los valores de referencia del NCEP ATP-III, dicho cálculo tiene un nivel de significancia $p < 0.05$ y un poder estadístico del 90%. Resultando una muestra máxima de 40 pacientes en la variable correspondiente a la tensión arterial sistólica, y considerando una pérdida del 20% la muestra se ajusta a 51 pacientes, este número de muestra fue considerado adecuado para abarcar todas las variables a analizar.

7.4.2 Recolección de las características clínicas y socio- demográficas de la población en SFT

Para caracterizar a la población se incluyeron preguntas previamente diseñadas y dispuestas en formatos *ad hoc* FRIP-VIH (Anexo 3) para identificar el nombre, edad, género, estado civil, escolaridad, religión, ocupación, fecha de diagnóstico de VIH, datos de carga viral, cuenta de linfocitos CD4⁺. Asimismo, el farmacéutico tomo información del expediente clínico manual sobre la historia clínica del paciente, padecimientos concomitantes y sus respectivos tratamientos. También se recopilaron datos socio-económicos; todo lo anterior se dispuso también en el formato de registro FRIP-VIH. (Anexo 3).

Los datos antropométricos fueron tomados por personal capacitado del IMSS (enfermero) y por el farmacéutico que fue capacitado previamente.

7.4.3 Identificación clínica del síndrome metabólico

La identificación de los criterios NCEP ATP-III, para síndrome metabólico se realizó por la búsqueda de los siguientes diagnósticos en los expedientes clínicos manuales de la sede del estudio: 'diabetes mellitus', 'hipertensión arterial', "obesidad", "dislipidemia", "hiperlipidemia", "hipercolesterolemia", e "hipertrigliceridemia", basado en lo propuesto por la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (45). A partir de los hallazgos de identificación de SM, se hizo la verificación de éste por parte del médico especialista responsable del servicio y se tomó la información sobre la historia clínica (tiempo de evolución de la enfermedad, categoría de la infección del VIH de acuerdo con la clasificación del CDC de Atlanta, historial de datos bioquímicos) del participante, así como de padecimientos concomitantes. Se describieron las características farmacológicas de antirretrovirales (nombre, grupo farmacológico, posología) y de aquellos de uso concomitante en un formato *ad hoc* denominado Formato de registro de Información para pacientes (FRIP-VIH) (Anexo 3).

7.4.4 Identificación bioquímica del síndrome metabólico

Para verificar la evidencia bioquímica del síndrome metabólico, las mediciones bioquímicas fueron efectuadas por el laboratorio del HGR-MF No.1, disponiendo para tal efecto, del cumplimiento de las respectivas normas de Bioseguridad. Para estas determinaciones, la muestra sanguínea de los pacientes es extraída según sus procedimientos para toma de muestra considerando de un ayuno de 8 horas. Es importante aclarar que las determinaciones de glucosa plasmática, TG, CT, c-HDL, conteo de células CD4⁺ y determinación de carga viral se realizan como consecuencia de una práctica cotidiana e ininterrumpida al atender a las recomendaciones de guías nacionales e internacionales, particularmente las otorgadas por la guía de práctica clínica del IMSS "Tratamiento antirretroviral del paciente adulto con infección por el VIH" la cual señala que el lapso de las determinaciones bioquímicas se efectúen de manera regular cada 4 a 6 meses, para asegurar el buen control de la infección y del tratamiento antirretroviral.

7.4.5 Identificación del síndrome metabólico de acuerdo con los criterios de NCEP ATP-III

La identificación del síndrome metabólico se llevó a cabo por los criterios del NCEP ATP-III. El diagnóstico de SM se estableció como se puede observar en la Figura 11. Se considera que una persona tiene SM con la existencia de tres o más de los siguientes elementos: glucemia en ayuno igual o mayor de 100 mg/dL, diagnóstico de diabetes o recibir tratamiento con antidiabéticos, niveles de triglicéridos iguales o mayores a 150 mg/dL o recibir tratamiento hipolipemiante, c-HDL igual o menor a 40 mg/dL o recibir medicamentos para elevarlo, cintura igual o mayor a 90 cm en hombres y 80 cm en mujeres, y tensión arterial igual o mayor a 130/85 mmHg o ambos, o estar recibiendo tratamiento antihipertensivo

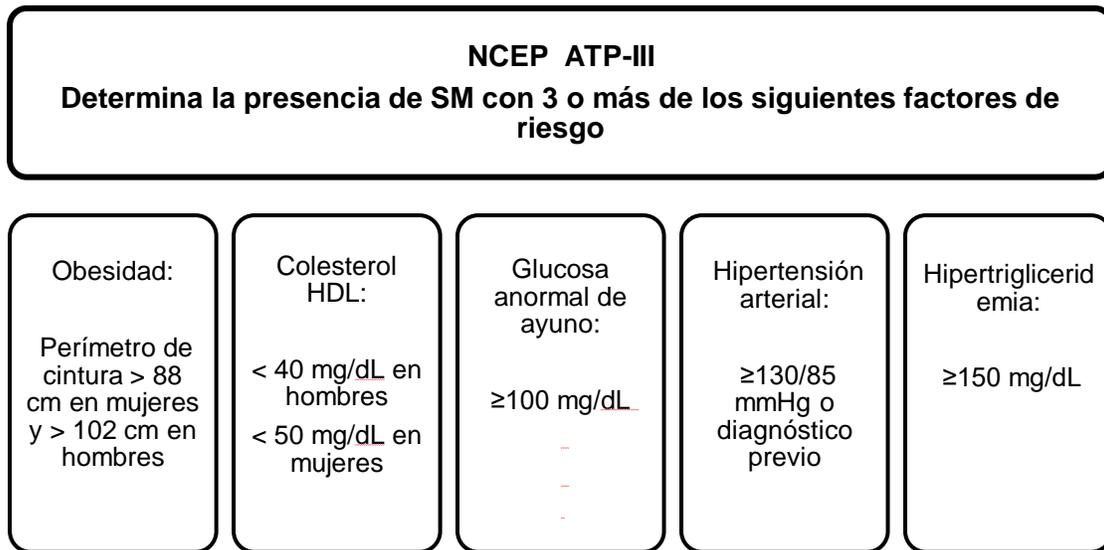


Figura 11. Determinación del síndrome metabólico se acuerdo con el NCEP ATP-III

7.4.6 Identificación del síndrome metabólico

Para la identificación del síndrome metabólico por criterios de NCEP ATP-III se realizaron las siguientes determinaciones:

Caracterización clínica y somatométrica

Las mediciones clínicas y antropométricas se hicieron de acuerdo con el manual del IMSS “Manual de procedimientos de toma de medidas clínicas y antropométricas en el adulto y adulto mayor” (46). Las mediciones se obtuvieron de forma estandarizada y fueron realizadas por personal de enfermería capacitado.

Medición de la circunferencia de cintura

La medición de la circunferencia de cintura se efectuó con cinta métrica para perímetro abdominal, rodeando la cintura en posición paralela al nivel del piso, se tomó la medida en el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y el borde de la cresta iliaca y al final de la espiración.

Medición del peso corporal

La medición de peso se realizó con la báscula de la sede del estudio (Tecnocor, Modelo IPER). El paciente estaba en posición erguida y relajada, de frente a la báscula con la vista fija en un plano horizontal. Las palmas de las manos extendidas y descansando lateralmente en los muslos: con los talones ligeramente separados, los pies formando una V ligera y sin hacer movimiento alguno.

Medición de estatura

La talla del paciente se determinó con un estadímetro fijo marca seca, el paciente debió estar descalzo, de espaldas, haciendo contacto con el estadímetro; los pies formando una V y con los talones ligeramente abiertos. El piso y la pared donde estaba localizado el estadímetro es rígido y plano. El estadímetro se deslizó y al tocar la parte superior más prominente de la cabeza la lectura fue tomada.

Medición de la tensión arterial

La medición de la tensión arterial se realizó con esfigmomanómetro semiautomático (Omron modelo HEM-4030), por el personal de enfermería de la sede del estudio siguiendo la técnica y procedimientos recomendados la guía de práctica clínica “Intervenciones de enfermería para la atención integral del paciente adulto con hipertensión arterial evidencias y recomendaciones Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-739-15” (47). Para el análisis de la información se consideraron como datos tensión arterial diastólica mayor o igual a 50 mmHg.

7.4.7 Calculo del riesgo cardiovascular a 10 años

La estimación del RCV a 10 años se realizó de acuerdo a la recomendación del Colegio americano de cardiología y la Asociación Americana del corazón, para dicha estimación se utilizó una calculadora en línea llamada *ASCVD risk Estimator* que es proporcionada por la guía NCEP-ATP-III y permite estimar el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular aterosclerótica a 10 años, esto en base a ecuaciones integrales de riesgo multivariado basadas en una cohorte que permite la predicción del desarrollo de ASCVD. Se considera “riesgo cardiovascular a diez años”, como el riesgo a desarrollar infarto al miocardio fatal o no fatal, enfermedad cardíaca coronaria o accidente cerebrovascular fatal o no fatal. Las evaluaciones de riesgo se calculan utilizando una serie de factores, incluyendo la edad, el género, la raza, el colesterol y los niveles de presión arterial, estado de diabetes y el tabaquismo. La escala de medición indica que un resultado de riesgo mayor a 7.5% requiere de implementar acciones farmacológicas para disminuir dicho riesgo (28).

7.5 Intervención farmacéutica

7.5.1 *Reclutamiento de pacientes en fase de intervención*

Bajo previa notificación al equipo multidisciplinario de salud del turno matutino de la clínica sede y con la autorización del comité Nacional de Investigación y ética del IMSS, se invitó a participar a los pacientes que fueron identificados previamente con perfil de SM a formar parte del estudio, se les explicó los objetivos, beneficios y objetivos generales de la intervención farmacéutica, y a los que aceptaron participar, se les solicitó firmaran la carta de consentimiento informado para formalizar su participación (Anexo 1).

7.5.2 *Atención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico en la sede del estudio*

Teniendo como base las buenas prácticas de atención farmacéutica recomendadas por la metodología Dadér para el seguimiento farmacoterapéutico, fueron definidas las potenciales intervenciones farmacéuticas para ser implementadas.

A partir de lo anterior las intervenciones podrán categorizarse como:

- Modificadoras de la cantidad de medicamento
- Modificadoras de la estrategia farmacológica
- Educativas.

El farmacéutico junto con el médico especialista del servicio estableció la farmacoterapia ideal que recibió el paciente participante, vigilando la eficacia y seguridad de este (a este proceso se le reconoció como alianza terapéutica).

7.5.3 Aceptación del seguimiento farmacoterapéutico

Una vez que los pacientes que aceptaron mediante la firma consentimiento informado ingresar al protocolo, se implementaron las actividades a realizar dependiendo de sus necesidades individuales, programándose el seguimiento cada 30 días en coincidencia con la consulta de control médico en la clínica sede del estudio. Esta intervención farmacéutica se realizó durante 12 meses y al menos 80% de asistencia a las sesiones del seguimiento fueron necesarias para observar el control metabólico, adherencia al tratamiento y educación, así como identificación de PRM y RNM (Anexo 2). Las actividades del SFT se llevaron a cabo, en un espacio físico en el mismo consultorio donde los pacientes recibían su consulta tradicional y que fue previamente acondicionado para que este permitiera confidencialidad y comodidad. Las actividades se organizaron de la siguiente manera:

7.5.4 Primer entrevista farmacéutica (o entrevista sucesiva)

En esta etapa se realizó la integración de la información sobre el estado de salud del paciente, registrando las preocupaciones de salud que refiere y razonamientos sobre su tratamiento, así como la historia de su farmacoterapia con el objeto de tener una idea general de la percepción del paciente y su padecimiento.

7.5.5 Establecimiento del estado de situación

Se realizó un registro clínico con los parámetros bioquímicos, clínicos y de las características del tratamiento farmacológico en el en un formato de registro *ad hoc* denominado “Formato de Registro de Información para pacientes FRIP-VIH” (Anexo 3) que permitió conocer el estado de situación actual del paciente profundizando en las características de cada uno de los medicamentos (rangos y pautas mínima y máxima, efectos adversos, interacciones entre ellos). Estos datos se relacionaron con los problemas de salud, valorando para cada uno de ellos por lo tanto su necesidad, su efectividad y su seguridad.

7.5.6 Fase de estudio y evaluación

Se evaluó la necesidad, efectividad y seguridad de la medicación que emplea el paciente, se identificaron y clasificaron resultados negativos a la medicación y problemas relacionados con los medicamentos, de acuerdo con el Tercer Consenso de Granada.

7.5.7 Plan de actuación e intervención

A partir del listado de problemas, se jerarquizaron las intervenciones farmacéuticas, las cuales fueron:

- *Sobre cantidad de medicamento:* Esquema de tratamiento actual, modificaciones de dosis (ajuste de dosis, cambio de frecuencia y/o duración del tratamiento, diseño de horarios en función de actividad laboral, escolar; se proveyeron insumos que facilitaron al paciente la administración de su tratamiento como son pastilleros, calendarios, notas de recordatorios.
- *Sobre la estrategia farmacológica:* Se añadió, retiró o sustituyó un medicamento.
- *Sobre la educación del paciente:* Se ofrecieron módulos educativos a través de material didáctico impreso, uno por mes y con el orden que el farmacéutico estableció a su juicio en función de las necesidades del participante. Las temáticas previeron información esencial sobre el VIH/SIDA, diabetes mellitus, dislipidemias e hipertensión. Se dio especial énfasis en la adherencia farmacológica por lo que se aplicó al inicio y al término del seguimiento los cuestionarios de adherencia validados SMAQ y ESPA (Anexo 4), se trataron temas de autocuidado, efectos secundarios de medicamentos, fuentes de información y material educativo que le permitió al paciente resaltar la importancia de sus resultados de laboratorio (Anexo 5). Además, cuando se consideró necesario se incluyó apoyo nutricional (El plato del bien comer, guía para aprender a leer etiquetas y escoger alimentos saludables, así como otras recomendaciones nutricionales,) que fue provista por un profesional del área. Cada sesión se otorgó de forma individualizada y tuvo una duración máxima de 20 minutos, se emplearon técnicas de enseñanza didácticas e integrativas que de forma innovadora guiaron al paciente en el entendimiento de las

temáticas seleccionadas. Cuando así se ameritó, se procuraron intervenciones por parte de otros profesionales de la salud. En la Figura 12 se muestra el proceso general del seguimiento farmacoterapéutico a implementarse.

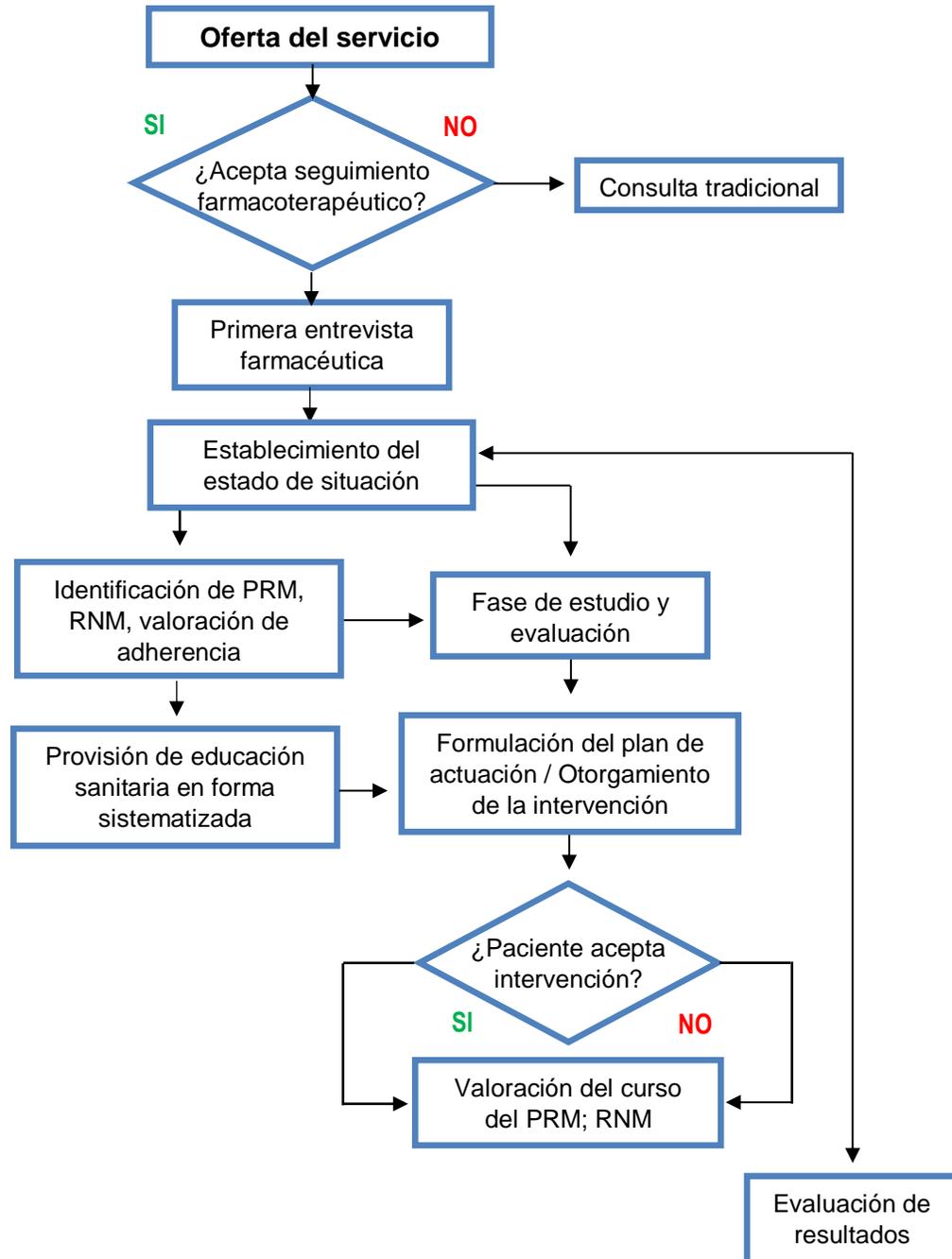


Figura 12. **Flujograma de seguimiento farmacoterapéutico.** PRM, problema relacionado a los medicamentos; RNM, resultado negativo asociado a la medicación

7.5.8 Consultas sucesivas y evaluación de resultados

Se evaluó el curso de las intervenciones farmacéuticas efectuadas en función de la mejoría de sus parámetros clínicos y bioquímicos observados en los resultados de laboratorio y a la efectividad de las acciones educativas se comprobaron través de la entrevista con el paciente. Así que durante el SFT fueron provistas visitas programadas o a demanda. Se estableció, de acuerdo con el paciente, un plan de seguimiento farmacoterapéutico, fijando objetivos y un plan de monitorización de los diversos parámetros que fueron necesarios para el control de la efectividad o la seguridad. Al mismo tiempo se aseguró de que el paciente cumplió con las visitas a los especialistas y se realizó las revisiones programadas. Se comprobó la efectividad de las acciones educativas en la consecución de estilos de vida saludables. Los resultados derivados fueron notificados al médico tratante. Se reforzaron aspectos educativos a partir del sexto mes de seguimiento.

7.6 Panorama previo a la implementación del SFT en la sede de estudio

Para determinar si cambios clínicos y metabólicos ocurrían a lo largo del SFT fue necesario observar la operatividad de la clínica de Retrovirus previo a la intervención. Por lo que primero se realizó una estancia en dicho servicio y se observó su forma de trabajo. En 3 meses se observaron los diferentes procesos relacionados al manejo de las personas que viven con VIH/SIDA y que acuden a la clínica. En esta estancia el médico responsable capacitó al farmacéutico en cómo tener acceso a los registros clínicos manuales de los pacientes de la unidad, igualmente fueron indicadas las características de la consulta médica. Se revisó el plan de acción ejecutado por la enfermera, de la trabajadora social, del servicio de psicología y nutrición de manera que se registraron las actividades, su orden y el tiempo que se requería para realizarlas. Debido a que la unidad sede del estudio no contaba con un espacio físico para un consultorio de atención farmacéutica, se acondicionó un área dentro del consultorio médico, el cual funcionó como área de consulta farmacéutica, integrado por una mesa de trabajo, dos sillas y materiales de papelería. En esta área el farmacéutico realizó la entrevista con el paciente, respetando en todo momento su privacidad y comodidad. Esta área de trabajo operó en

un horario de 7:30 a 14:00 horas en concordancia con el propio servicio de la consulta médica que otorgó el médico tratante; el servicio de AF tuvo una duración de 12 meses.

7.7 Variables de desenlace

Para el presente trabajo se consideraron las siguientes variables resultantes:

1. Disminución de viremia en pacientes con perfil de fallo virológico aumento o mantenimiento en el conteo de células CD4⁺.
2. Mejoría en el control metabólico de acuerdo con lo propuesto por NCEP ATP-III (para glicemia en ayunas, colesterol total, c-HDL, TG, circunferencia de cintura, IMC y tensión arterial).
3. Variación positiva del RCV

Toda esta información fue registrada en el FRIP-VIH y los hallazgos fueron notificados puntualmente al paciente y a su médico tratante por escrito.

7.8 Término del estudio

Se dio por concluido el estudio a los 12 meses de la intervención de atención farmacéutica con los pacientes y/o al menos con una asistencia del 80% además de tener completo el historial farmacoterapéutico, incluyendo determinaciones de carga viral, células CD4⁺ y estudios generales de laboratorio.

7.9 Análisis estadístico

La tabulación de la información se realizó con el programa Microsoft Excel 2010. Para el análisis de la información se utilizó el programa Minitab 17, donde se realizó la estadística descriptiva de los datos (media, desviación estándar (DE) y frecuencias relativas). Se identificaron las características demográficas, somatométricas, variables clínicas y comportamiento bioquímico de la población estudiada. La significación estadística de las diferencias entre los resultados de prevalencia de los grupos ATP-III y FID se analizaron para las variables continuas por la prueba t de Student con un nivel de significancia de 0.05. Se describieron las características farmacológicas de antirretrovirales (nombre, grupo farmacológico) y de aquellos de uso concomitante.

7.10 Operacionalización de variables

Se recolectaron y completaron de forma sistemática en la consulta médica y de enfermería los datos que se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Operacionalización de variables

Variable	Concepto	Categoría de la variable	Tipo de variable (Escala)	Instrumento de medición	Escala de medición	Instrumento de medición	Escala de medición
Género	Género pct	X		X			De razón
Tratamiento no farmacológico	Intervenciones que favorecen la salud pero que no requieren de fármacos	s	X	X			Nominal
Edad	(años cumplidos)	X			X		Intervalo
Años con TAR	Número de años con TAR		X		X		De razón
Años de diagnóstico	Años tras diagnóstico		sX		X		De razón
PRM	Resultados clínicos negativos por consumo de medicamentos		X	X		Sistema Dáder	Nominal
No. de PRM por paciente	No. de PRM durante el SFT		X		X	Conteo PRM	Nominal
No. de esquemas TAR por pct	Número de esquemas empleados		X	X			Nominal
Medicamentos concomitantes	Número de fármacos concomitantes empleados		X		X		Nominal
Total de fármacos por paciente	Número total (ARV + concomitantes)		X		X		Nominal
Colesterolemia	Medición colesterol total en sangre medida en mg/dL		X		X		De razón
Trigliceridemia	Medición de triglicéridos en sangre medida en mg/dL		X		X		De razón
c-HDL	Medición de c-HDL en sangre medida en mg/dL		X		X		De razón

Variable	Concepto	Categoría de la variable	Tipo de variable (Escala)	Instrumento de medición	Escala de medición	Variable	Concepto
Cuenta de linfocitos CD4+	Los linfocitos son las células responsables de las respuestas inmunitarias. La cifra de linfocitos T CD4+ en sangre periférica corresponde a un 2% del total de linfocitos CD4+		X		X		De razón
Carga viral	Determinación de partículas virales		X		X		De razón
Peso	Medida en Kg de la fuerza gravitatoria que ejerce sobre una persona		X		X	Báscula calibrada	De razón
Talla	Medida en cm de la estatura de una persona		X		X	Antropómetro	De razón
Índice de masa corporal	Cociente que relaciona el peso y talla de una persona		X		X	IMC = talla /peso ²	De razón
Presión arterial	Presión que ejerce la sangre sobre los vasos (mmHg)		X		X	Baumanómetro	De razón
Diagnóstico de comorbilidades	Presencia de comorbilidades: Dislipidemias, Diabetes, Hipertensión arterial u otros medicamentos		X		X	Análisis clínicos de laboratorio y diagnóstico por médico de la clínica	De razón/ Nominal
Hábitos en consumo de alcohol, drogas, tabaco	Hábitos de consumo de alcohol, drogas o tabaquismo					Formato de hábitos	Nominal

Pacientes; pct, TAR; tratamiento antirretroviral, SFT; seguimiento farmacoterapéutico, ECV; enfermedad cerebrovascular

7.11 Aspectos éticos

El trabajo de investigación se realizó con la autorización del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS. El estudio observó en todo momento la privacidad de la información obtenida, siendo siempre manejada con discreción y confidencialidad. Los datos de los pacientes obtenidos en la investigación fueron documentados de manera anónima y disociada, vinculándose a un código (Las 2 primeras letras del nombre del paciente seguidos de las iniciales de los apellidos y se agregara al final el número consecutivo de ingreso al protocolo), de manera que únicamente el investigador pudo asociar tales datos a una persona identificada o identificable. Todos los documentos se guardaron convenientemente para asegurar su confidencialidad y no fueron sustraídos de la clínica. Se guardaron los documentos clínicos originales de cada paciente del estudio, que constan de toda la información médica incluyendo datos de laboratorio, hojas para recolección de datos FRIM-VIH (Anexo 3) y una copia del formulario del consentimiento informado firmado.

La información obtenida no fue revelada a terceras partes y se consideró siempre la participación voluntaria y consentida de los pacientes en un ambiente de cordial atención, teniendo en cuenta el respeto, beneficio y trato justo hacia los participantes de acuerdo con el reporte Belmont y la declaración de Helsinki. El estudio se consideró de riesgo mínimo, pues las intervenciones y seguimiento efectuado por parte del farmacéutico estarán acorde a los reportes de Nueva Delhi y Tokio. Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N. 17 el presente trabajo de Investigación se consideró de riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar y medir al sujeto, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros.

7.12 Aspectos de bioseguridad

El trabajo de investigación utilizó los resultados de pruebas bioquímicas y moleculares que son determinadas a partir de una extracción de sangre del paciente, por lo que se consideró el protocolo tuvo implicaciones de Bioseguridad. Se aseguró con el responsable que el laboratorio clínico del HGR-MF No. 1 del IMSS en Cuernavaca, Morelos, contara con las normas, manuales y guías vigentes que garantizaron el correcto manejo de las muestras infecto-contagiosas. El laboratorio cuenta con; “Manual de procedimientos para el manejo y control de residuos biológico-infecciosos, tóxico-peligrosos en unidades de atención médica (IMSS)” para protección personal según la norma 087-ECOL-1995, “Manual de seguridad en el laboratorio 3era edición (OMS)”

También el responsable del laboratorio manifestó que existía evidencia documental auditable y se contaba con los permisos y/o licencias oficiales que se requerían para llevar a cabo el trabajo propuesto, las instalaciones de los laboratorios involucrados se encontraban en estado satisfactorio de operación y eran adecuados para llevar a cabo el trabajo propuesto, el equipo a utilizar se encontraba en estado satisfactorio de operación y se comprobó la existencia de dispositivos personales de protección.

8. Resultados

8.1 Descripción de la población de la clínica de retrovirus

8.1.1 Población del estudio. Características sociodemográficas

Se realizó la revisión de 541 expedientes que correspondían a los pacientes que se encontraban con vigencia al inicio del estudio, 433 expedientes corresponden a género masculino, lo que equivale al 80% de la población y 108 a pacientes de género femenino equivalente al 20%. La media de edad para hombres fue de 41.7 años con una DE \pm 12.7 y un rango de edad que va de los 20 a los 81 años, la media de edad en mujeres es de 48 años con DE \pm 13 con un rango de edad que abarca de los 24 a los 71 años.

El estado civil soltero fue el más frecuente (55%) en la población de estudio, seguido de casado (37%) y viudo (8%). En cuanto la orientación sexual el 75% de la población expresó ser homosexual, seguido del 20% de orientación heterosexual y el 5% bisexual. El nivel de estudios fue clasificado por grado el grado académico siendo el más frecuente el de educación primaria (29%), seguido del nivel de secundaria (28%), licenciatura (17%), preparatoria (16%), posgrado (9%) y el 1% de la población es analfabeta.

8.1.2 Descripción de las características clínicas y metabólicas de la población total

En la Tabla 8, se pueden observar las características clínicas, antropométricas y metabólicas de la población de acuerdo con el género al inicio del proyecto de investigación, parámetros como triglicéridos, colesterol total y c-HDL muestran diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Tabla 8. Análisis de parámetros estudiados en la población que vive con VIH

Variables	Hombres n=433 (media ± DE)	Mujeres n=108 (media ± DE)	p
Edad (media ± DE)	41.7 ± 12.7	48.3 ± 12.95	<0.001
Linfocitos CD4+	566 ± 295.7	628.4 ± 333.8	0.054
Min-Max	15 – 1722	5 – 1723	
Glucosa (mg/dL)	95.2 ± 23.4	97.8 ± 31.8	0.336
Min-Max	71 – 267	56 – 353	
Triglicéridos (mg/dL)	240.4 ± 208.1	194.3 ± 115.3	0.025
Min-Max	46 – 2890	43 – 728	
Colesterol (mg/dL)	167.5 ± 39.1	178.9 ± 40.1	0.007
Min-Max	77 – 336	65 – 305	
c-HDL (mg/mL)	38.4 ± 10.5	44.6 ± 12.6	<0.001
Min-Max	19 – 126	16 – 83	
Tensión arterial sistólica (mmHg)	115.5 ± 14.9	112.2 ± 14.2	0.036
Min-Max	80 – 201	80 – 163	
Tensión arterial diastólica (mmHg)	68 ± 10.5	72.6 ± 10.8	<0.001
Min-Max	42 – 95	40 – 102	
Circunferencia de cintura (cm)	92.2 ± 11.6	91.1 ± 11.2	0.370
Min-Max	44.5 – 175	69.5 -142	

Valor p calculado con prueba t de Student, Min-Max; valor mínimo y valor máximo, mg/dL; miligramos/decilitro, TA; tensión arterial, mmHg: milímetros de mercurio, cm; centímetros

8.2 Determinación de falla inmunológica y virológica

8.2.1 Descripción general del control viral

Se identificó que el 76.9% (n=416) de la población se encuentra con carga viral indetectable (<40 copias/mL) lo que corresponde a un buen control viral, mientras que el 23.1% (n=125) restante se encuentra con una carga viral mayor a 40 copias/mL.

8.2.2 Análisis de valores de carga viral

De los datos de CV de los 541 pacientes, se encontraron a 125 de ellos con CV >40 copias/mL (Tabla 9). Para identificar la falla virológica real, se realizó un sub-análisis donde se definió como falla real al resultado de CV >40 copias/mL a partir de los 6 meses de la implementación del TAR o que después de la supresión viral se presenten cifras detectables en 2 determinaciones consecutivas. Bajo estos criterios se encontró una prevalencia de falla virológica del 4.3% en el total de la población (23/541).

Tabla 9. Análisis de carga viral en la población total

Carga Viral	Hombres n=433	Mujeres n=108	p
Indetectable >40 copias/mL	329 (76%)	87 (80.6%)	<0.001
Detectable <40 copias/mL	104 (24%)	21 (19.4%)	<0.001
Valor medio de CV Copias/mL	117490 ± 695066*	18748 ± 45289*	0.156

Valor p calculado con t de Student *Promedio de CV >40 copias/mL

Se descarto en 102 pacientes la falla virológica. Una de las razones que permiten discernir si la falla virológica puede ser considerada real es que no haya repetición de carga viral >40 copias/mL en una determinación consecutiva y fue encontrada en 73 pacientes.

La segunda razón que para descartar falla virológica se encontró en 16 pacientes y fue un inicio del tratamiento antirretroviral <6 meses de duración, 12 pacientes más presentaron un blip (aumento aislado de CV <200 copias/mL), finalmente un paciente fue descartado por presentar viremia de bajo nivel a pesar de 5 años de TAR y buen control inmunológico.

8.2.3 Medicamentos Antirretrovirales utilizados en pacientes con falla virológica

Los medicamentos utilizados al momento de identificar la falla virológica se encuentran descritos en la Tabla 10, siendo los esquemas más utilizados los integrados por dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos más un inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos y otro esquema conformado por dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos más un inhibidor de proteasa.

Tabla 10. **Análisis de frecuencia del uso del tratamiento antirretroviral utilizado en pacientes con falla virológica (n=23)**

Frecuencia	Familia Farmacológica	Esquema de tratamiento
7	ITRAN + ITRANN	FTC/TDF, EFV
1	ITRAN + ITRANN	ABC/3TC, EFV
7	ITRAN + IP	FTC/TDF, SAQ/RTV
2	ITRAN + IP	FTC/TDF, ATV/RTV
2	ITRAN + IP	FTC/TDF, LPV/RTV
3	ITRAN + ITRANN	FTC/TDF, NEV
1	ITRAN + ITRANN + IP	Tratamiento de rescate

ITRAN + IP; Inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido más Inhibidor de Proteasa, ITRAN + ITRANN; Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido más Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo a nucleósido FTC; Emtricitabina, TDF; Tenofovir, EFV; Efavirenz, ABC; Abacavir, SAQ; Saquinavir, RTV; Ritonavir, ATV; Atazanavir, LPV; Lopinavir, NEV; Nevirapina,

8.3 Descripción general del control inmunológico

Los datos de control inmunológico (linfocitos T CD4+) de la población general fueron estratificados de acuerdo con la clasificación de la CDC que se definió en la Tabla 11 se puede observar que el 63.8% de la población tiene un control inmunológico adecuado.

Tabla 11. **Estratificación de linfocitos CD4+ que indica el control inmunológico de la población que vive con VIH (n=541)**

Conteo CD4+/mm ³	Pacientes n= (541) 100%	Promedio CD4 ⁺	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
1-200	(32) 5.9%	116	61.2	54.8	177.3
201-500	(157) 29.0%	371	87.97	238	459
501-1400	(352) 65.1%	791	250.4	541	1042

Control inmunológico (conteo de linfocitos CD4+) de la población ambulatoria de la clínica de Retrovirus; mm³ milímetros cúbicos.

8.3.1 Determinación de falla inmunológica (linfocitos T CD4+)

La determinación de falla inmunológica se basó según lo establecido por la guía de práctica clínica de CENSIDA donde se define como la incapacidad de mantener la cuenta o porcentaje de linfocitos CD4+ por arriba de la inmunosupresión, 22 pacientes (68.8%) de pacientes en falla inmunológica son hombres y 10 pacientes (31.2%) son mujeres. encontrándose una prevalencia del 5.9% de falla inmunológica en el total de la población (32/541). Además, según la guía de tratamiento antirretroviral los pacientes con conteos <200 cel/mm³ se consideran en etapa de SIDA.

El tratamiento antirretroviral de acuerdo con la familia farmacológica de los pacientes que se encontraron con falla inmunológica se muestra en la Tabla 12, donde se puede observar que el esquema de los 4 pacientes con CD4+ >50 cel/mm³ están basados de un IP como tercer componente del esquema.

Tabla 12. **Terapia antirretroviral en pacientes con falla inmunológica de acuerdo con nivel de inmunosupresión (n=32)**

Conteo CD4+ Cél/mm ³	Frecuencia de fallo n (%)	CD4+/mm ³ Media ± DE	Tipo de tratamiento antirretroviral	
			Hombres n= 22	Mujeres n=10
> 50	4 (12.5%)	22.5 ± 14.7	(2) ITRAN +IP	(2) ITRANN + IP
51 a 100	8 (25%)	70.13 ± 15.2	(3) ITRAN +IP (1) ITRAN +ITRANN	(2) ITRAN +IP (1) ITRAN +ITRANN (1) Tratamiento de rescate
101 a 200	20 (62.5%)	165.9 ± 26.2	(9) ITRAN +IP (6) ITRAN +ITRANN (1) Tratamiento de rescate	(2) ITRAN +IP (1) ITRAN +ITRANN (1) Tratamiento de rescate

ITRAN +IP; Inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido más Inhibidor de Proteasa, ITRAN +ITRANN; Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido más Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo a nucleósido, mm³; milímetros cúbicos

8.4 Estimación del riesgo cardiovascular en la población total

Se realizó el cálculo de riesgo cardiovascular a 10 años en los 541 de pacientes de la clínica con el uso de la herramienta ASCVD risk, obteniendo una media en el RCV de $3.7\% \pm 3.8$ con valores que van de 0.3% a 37%, los resultados de acuerdo con el género mostraron una media de RCV de 2.3 ± 3.0 en mujeres y de 4.2 ± 3.9 en hombres.

8.4.1 Estimación de riesgo cardiovascular inicial y final con punto de corte de 7.5%

Se consideró como bajo RCV a los pacientes con resultados $<7.5\%$ y se consideró como alto RCV a los pacientes con RCV $>7.5\%$. Se realizó un análisis de RCV utilizando los datos iniciales de la población y se compararon con los datos de RCV calculados a los 12 meses. Por tal motivo este análisis se llevó a cabo con 460 pacientes de los cuales se tenían tanto los datos iniciales como los finales.

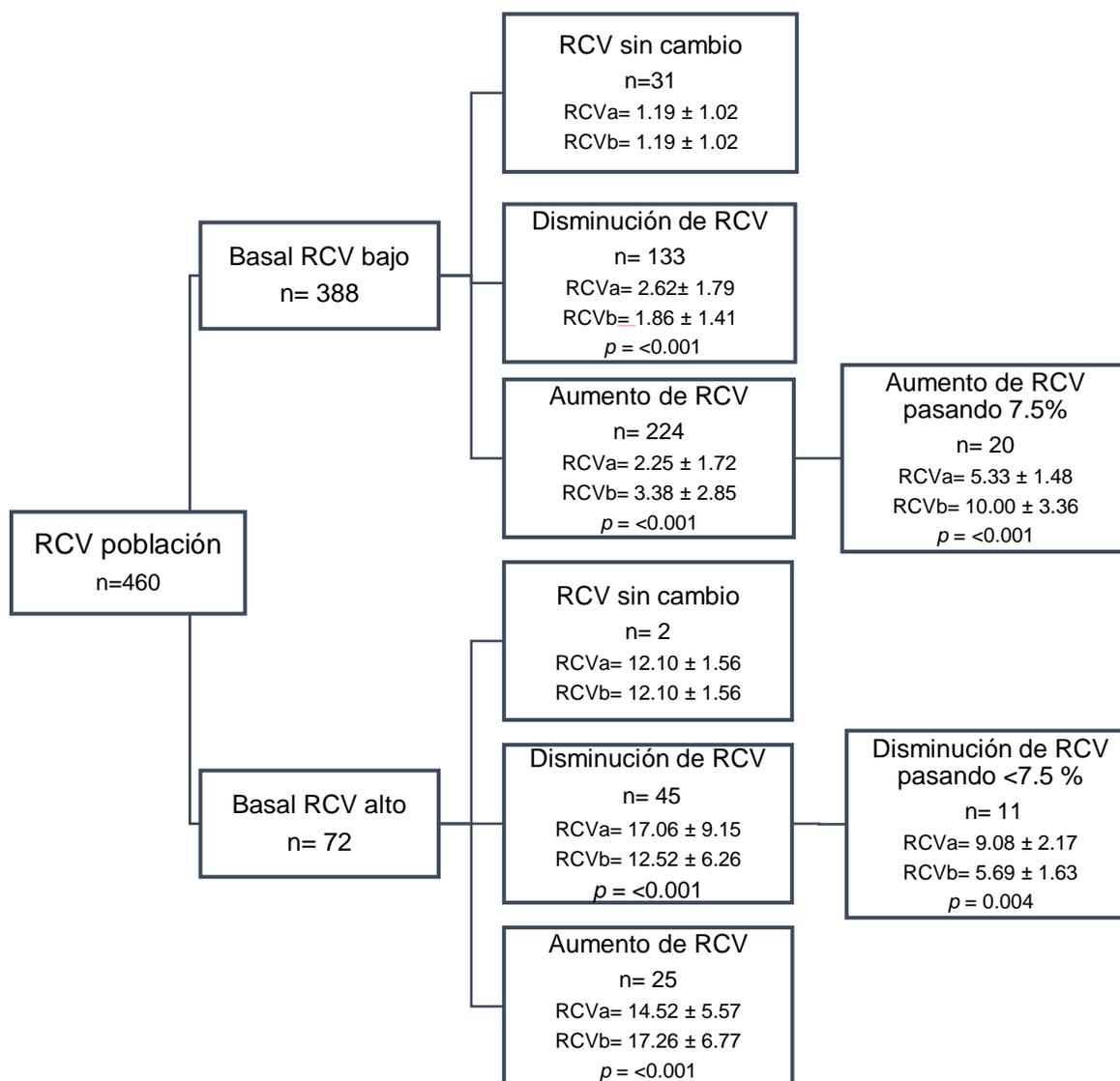
Como se puede observar en la Tabla 13, 388 pacientes (84.3%) se encontraron en el grupo de bajo RCV y 72 (15.7%) fueron considerados con alto RCV. Los resultados de cambio en el RCV muestran que pacientes con bajo RCV tuvieron un aumento en su RCV, y el grupo de alto RCV disminuyó su riesgo, pero sin llegar a valores que los categoricen en un riesgo bajo.

Tabla 13. **Cambio de riesgo cardiovascular en el periodo de un año**

Periodo de tiempo	Bajo RCV \downarrow n=388 *Media \pm DE		Alto RCV \downarrow n=72 *Media \pm DE	
Basal	2.29 \pm 1.74		16.04 \pm 8.01	
Un año después	2.69 \pm 2.48	$p=<0.001$	14.15 \pm 6.71	$p=0.004$

DE; desviación estándar, Valor p calculado con prueba de t-Student; * de acuerdo con el estimador de riesgo ASCVD; \downarrow RCV clasificado desde datos basales

Un diagrama de la estratificación de los pacientes de acuerdo con su RCV y el cambio de este a 12 meses se puede observar en la Figura 13, donde cabe destacar que después de 12 meses de los 388 pacientes, 224 tuvieron un aumento en su RCV y 20 de ellos tuvieron un aumento de casi el doble de su riesgo basal que los coloca en RCV alto. Por otro lado, de los 72 pacientes que de manera basal tuvieron un RCV alto, 45 disminuyeron su RCV, pero solo 11 tuvieron una disminución que los categoriza en bajo



RCV.

RCV calculado de acuerdo con el estimador de riesgo ASCVD; a, tiempo basal; b, después de un año; valor p calculado con la prueba t de Student.

Algunas de las características que se analizaron de manera basal en los pacientes se muestran en la Tabla 14 donde se puede observar que el 22.2 % de los pacientes tienen más de 3 factores de riesgo para SM y que de manera general solo el 2.6% de la población ha tenido eventos de enfermedad cardiovascular, siendo los pacientes clasificados con alto RCV los que presentan mayor incidencia de estos eventos, pero sin tener diferencia significativa entre los grupos.

Tabla 14. **Descripción de las características basales de los pacientes estratificados por su riesgo cardiovascular**

Variable	Pacientes n= 460(%)	Bajo RCV n= 388(%)	Alto RCV n= 72(%)	p	
Tratamiento	ITRAN + PI	256 (55.65)	215 (55.41)	41 (56.94)	0.396
	ITRAN + ITRANN	185 (40.22)	159 (40.98)	26 (36.11)	
	ITRAN + II	2 (0.43)	1 (0.26)	1 (1.39)	
	Otros	17 (3.70)	13 (3.35)	4 (5.56)	
Factores de síndrome metabólico *	Sin	52 (11.30)	50 (12.89)	2 (2.78)	<0.001
	1 y 2	306 (66.52)	270 (69.59)	36 (49.99)	
	3 y 4	97 (21.09)	66 (17.00)	31 (43.06)	
	5	5 (1.09)	2 (0.52)	3 (4.17)	
Fuma	Si	91 (19.78)	69 (17.78)	22 (30.56)	<0.001
	No	369 (80.22)	319 (82.22)	50 (69.44)	
Tratamiento antihipertensivo	Si	71 (15.43)	39 (10.05)	32 (44.44)	<0.001
	No	389 (84.57)	349 (89.95)	40 (55.56)	
Tratamiento DMT2	Si	35 (7.61)	14 (3.61)	21 (29.17)	<0.001
	No	425 (92.39)	374 (96.39)	51 (70.83)	
Tratamiento hipolipemiente	Si	219 (47.61)	177 (45.62)	42 (58.33)	<0.001
	No	241 (52.39)	211 (54.38)	30 (41.67)	
Eventos de enfermedad cardiovascular	Si	12 (2.61)	6 (1.55)	6 (8.33)	0.680
	No	448 (97.39)	382 (98.45)	66 (91.67)	

Valor p calculado con prueba de Pearson, prueba de χ^2 , o prueba exacta de Fisher. Inhibidor de transcriptasa inversa análogo a nucleósido ITRAN; Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo a nucleósido ITRANN; IP, inhibidor de proteasa; II, inhibidor de integrasa; DMT2, diabetes mellitus tipo 2; *, de acuerdo con NCEP-ATP-III

8.4.2 Determinación de cambios clínicos y metabólicos a 12 meses en pacientes de la población total, estratificados de acuerdo con su RCV

Se realizó un análisis de las características clínicas y metabólicas de los pacientes de la clínica de retrovirus este análisis se realizó con la estratificación de alto y bajo RCV. Se llevó a cabo con los datos basales y los obtenidos a 12 meses de 460 pacientes (Tabla 15). Los parámetros como glucosa, colesterol, triglicéridos y presión arterial mostraron cambios estadísticamente significativos en el transcurso de 12 meses y aunque sin significancia estadística se observó que parámetros como conteo de linfocitos CD4⁺ aumentaron en ambos grupos.

Tabla 15. Cambios metabólicos y clínicos basales y 12 meses
n= 460 pacientes

Variable	Bajo RCV			Alto RCV		
	n	Mediana	RIQ	n	Mediana	RIQ
Linfocitos CD4⁺ (cél/mm³)	388 ^a	540.5	381.3 -756.2	72 ^a	522.5	380.8 - 867.8
	388 ^b	553	389 -719.3	72 ^b	585.5	399 - 812.5
	<i>p</i>	0.551			0.704	
Glucosa (mg/dL)	388 ^a	91	85 -98	72 ^a	94.5	87.25 – 115
	388 ^b	93	87.3 -100	72 ^b	98	91 – 117
	<i>p</i>	<0.001 ^{&}			0.953	
Colesterol total (mg/dL)	388 ^a	167.5	144 – 195	72 ^a	170	146.5 - 211.5
	388 ^b	173	149 – 196	72 ^b	168	134 -189.5
	<i>p</i>	0.055			0.021 ^{&}	
c-HDL (mg/dL)	80 ^a	44.5	36.25 - 54.75	11 ^a	28	33 – 60
	85 ^b	43	36 – 51	11 ^b	53	35 – 57
	<i>p</i>	0.133			0.172	
c-HDL (mg/dL)	302 ^a	37	32 - 43.25	62 ^a	35	31.75 - 43.25
	302 ^b	38	31 – 44	62 ^b	37.5	30 – 43
	<i>p</i>	0.606			0.847	
Triglicéridos (mg/dL)	388 ^a	181	135 – 265	72 ^a	201.5	152.3 - 282.5
	388 ^b	180	126 -248	72 ^b	173	131.5 – 256
	<i>p</i>	0.042 ^{&}			0.035 ^{&}	
TA sistólica (mmHg)	388 ^a	113	104 – 120	72 ^a	125	128 -137
	388 ^b	120	110 – 120	72 ^b	120	110 – 124
	<i>p</i>	0.001 ^{&}			<0.001 ^{&}	
TA diastólica (mmHg)	388 ^a	70	63 - 79.75	72 ^a	75	70 -80
	388 ^b	74	69.25 – 80	72 ^b	75	66.5 -80
	<i>p</i>	<0.001 ^{&}			0.082	

Valor *p* calculado con prueba de Wilcoxon, RIQ; rango inter cuartil, mmHg; milímetros de mercurio, mg/dL; miligramos por decilitro, c-HDL; colesterol de alta densidad, TA; tensión arterial, a; basal, b; a un año, [&]; significancia estadística

8.4.3 Determinación de cambios clínicos y metabólicos extremos a 12 meses en pacientes de la población total, estratificados de acuerdo con su RCV

Se realizó un sub-análisis de aquellos pacientes que tuvieron un cambio en el RCV que pasa por el punto de corte. Las variaciones metabólicas y clínicas de este grupo con cambio de RCV se pueden observar en la Tabla 16. Variables como el colesterol total tuvieron cambios significativos, en el grupo de bajo RCV que incremento su riesgo este aumento en promedio 20mg/dL mientras que el grupo con alto RCV y que lo disminuyó se observa una disminución importante de este parámetro. Aunque no hay variación de los niveles de triglicéridos en el grupo de bajo RCV estos si disminuyen notablemente en el grupo de alto RCV que disminuye su riesgo. Otro parámetro que se observa se modifica notablemente es el aumento de la TA sistólica del grupo de bajo RCV.

Tabla 16. **Cambios metabólicos y clínicos de pacientes con cambios drásticos de riesgo cardiovascular**

Variables		Bajo RCV n= 20 Incremento de RCV		Alto RCV n=11 Disminución de RCV**	
		Mediana	RIQ	Mediana	RIQ
Cel T CD4+ (cel/mm ³)	Basal	506.5	285 – 785	531	432 – 928
	Final	577	278 – 893	576	453 – 814
	p (CI)	0.177	(-204.4, 40.3)	0.721	(-123.7, 174.6)
Glucosa (mg/dL)	Basal	98	90.5 – 109	92	86 – 112
	Final	100	84 - 111.5	99	96 – 124
	p (CI)	0.09	(-8.91, 0.7)	0.718	(-21.4, 29.9)
Colesterol total (mg/dL)	Basal	164	136.5 – 199	188	178 – 226
	Final	187	160 – 211	163	134 – 188
	p (CI)	0.026 ^{&}	(-32.7, -2.4)	0.013 ^{&}	(10.0, 65.6)
c-HDL (mg/dL)	Basal	33	30 - 39.5	35	32 – 40
	Final	35	28.8 - 40.3	35	29 – 42
	p (CI)	0.843	(-2.5, 2.1)	0.618	(-2.1, 3.4)
Triglicéridos (mg/dL)	Basal	219	167 – 337	298	157 – 403
	Final	223	175 – 321	176	146 – 259
	p (CI)	0.598	(-44.8, 75.7)	0.028 ^{&}	(14.9, 211.0)
TA sistólica (mmHg)	Basal	116.4	108 - 129	126	121 – 137
	Final	124.5	115.5	120	110 – 124
	p (CI)	0.013 ^{&}	(-17.5, -2.3)	0.008 ^{&}	(3.8, 19.9)
TA diastólica (mmHg)	Basal	74	61.25 - 80	80	78 – 90
	Final	80	70.5 - 90	80	70 – 80
	p (CI)	0.019 ^{&}	(-13.4, -1.34)	0.059	(-0.35, 14.9)

Valor p calculado con prueba t de student, RIQ; rango inter cuartil, IC; Intervalo de confianza, mmHg; milímetros de mercurio, mg/dL; miligramos por decilitro, c-HDL; colesterol alta densidad, TA; tensión arterial, a; basal, b; a un año; & significancia estadística; * < 7.5% cambio a ≥7.5% de bajo RCV a alto RCV en seguimiento. ** ≥7.5% cambio de <7.5% a alto RCV a bajo RCV en seguimiento.

8.5 Determinación de síndrome metabólico en población total

Del análisis de 541 pacientes se encontraron que 133 pacientes que presentaban un perfil de SM de acuerdo con los criterios de la NCEP-ATP-III. Bajo estos criterios se calculó una prevalencia de SM en la población total de 24.6%. La Tabla 17 muestra el promedio de los parámetros definitorios del SM de la población. De acuerdo con el género no se observan diferencias significativas en parámetros bioquímicos como son los niveles de glucosa, triglicéridos y colesterol total.

Tabla 17. **Características de la PVV con síndrome metabólico de acuerdo con NCEP ATP-III**

Variables	Hombres n= 93	Mujeres n= 40	p
Edad	46 ± 12.79	53.2 ± 11.17	0.001
Glucosa (mg/dL)	111.01 ± 42.4	111.3 ± 45.9	0.974
Triglicéridos (mg/dL)	279.5 ± 131.1	244.1 ± 138.4	0.163
Colesterol total (mg/dL)	161.1 ± 36.2	172.7 ± 42.4	0.154
c-HDL (mg/dL)	34.1 ± 7.0	41.1 ± 10.5	<0.05
TA sistólica (mmHg)	126.3 ± 16.2	119.4 ± 15.1	0.018
TA diastólica (mmHg)	79.7 ± 12.8	72.4 ± 12.1	0.002

mg/dL; miligramos/decilitro, TA; tensión arterial, mmHg: milímetros de mercurio. Valor p calculado con prueba t de student.

8.5.1 Frecuencia de criterios definitorios de SM según NCEP ATP-III

Se realizó un análisis de las frecuencias de los criterios definitorios de SM, como se observa en el Gráfico 1, el criterio que se encontró con mayor frecuencia fue la elevación de los niveles de triglicéridos, seguido de bajos niveles plasmáticos de c-HDL y con menor frecuencia se observó la presencia de DMT2 y elevación de los niveles de glucosa.

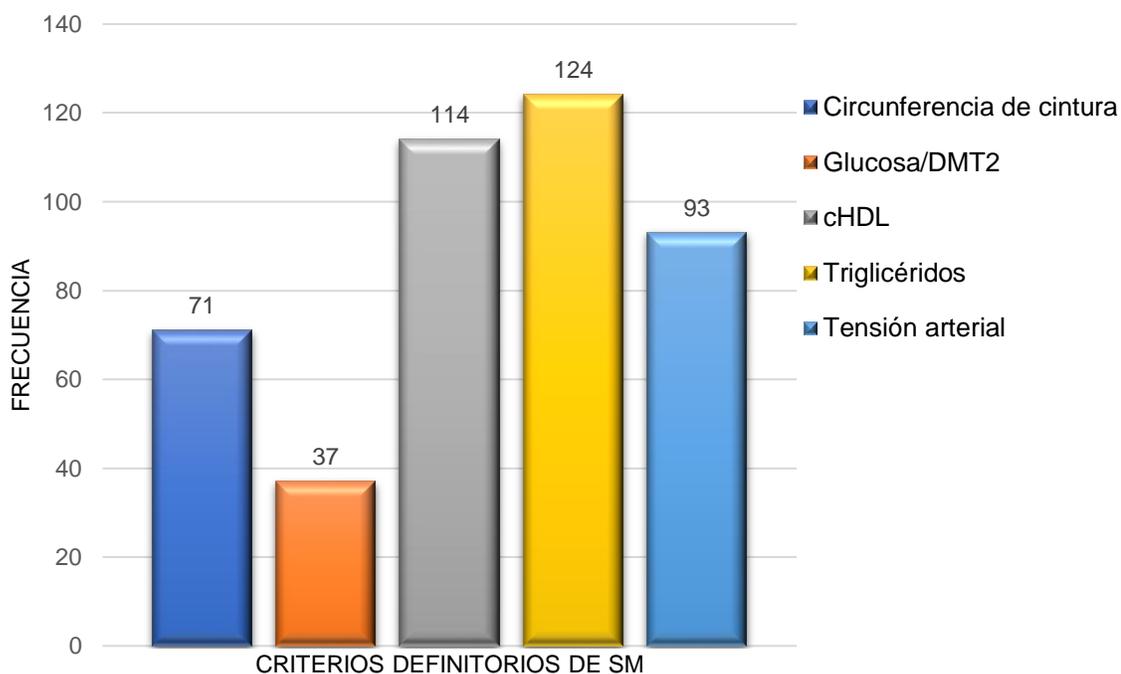


Gráfico 1. Frecuencia de los criterios definitorios de síndrome metabólico según NCEP ATP-III

8.5.2 Tratamiento antirretroviral utilizado en pacientes con síndrome metabólico

El TAR de los pacientes con criterio de SM fue agrupado de acuerdo con la familia farmacológica a la que pertenecen. Se observó que para toda la población (541 pacientes). el eje del tratamiento antirretroviral está compuesto por fármacos pertenecientes a la familia de los ITRANN e ITRAN y como tercer componente del esquema se puede observar en el Gráfico 2 que los inhibidores de proteasa son usados con mayor frecuencia (287 pacientes), seguidos de los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos a nucleótidos (222 pacientes) y con menor frecuencia se utilizan los inhibidores de integrasa e inhibidores de entrada (32 pacientes).



Gráfico 2. **Agrupación del tratamiento antirretroviral por familia farmacológica de los pacientes con SM de acuerdo con las definiciones del NCEP ATP-III.**

8.6 Implementación del seguimiento farmacoterapéutico

El Seguimiento farmacoterapéutico fue implementado a partir de los pacientes con perfil definitorio de SM (133 de 541 pacientes) de acuerdo con la guía NCEP ATP-III y que mediante la firma de consentimiento informado aceptaron participar en el estudio (82 de 133 pacientes). La Figura 14 muestra un diagrama del proceso de investigación.

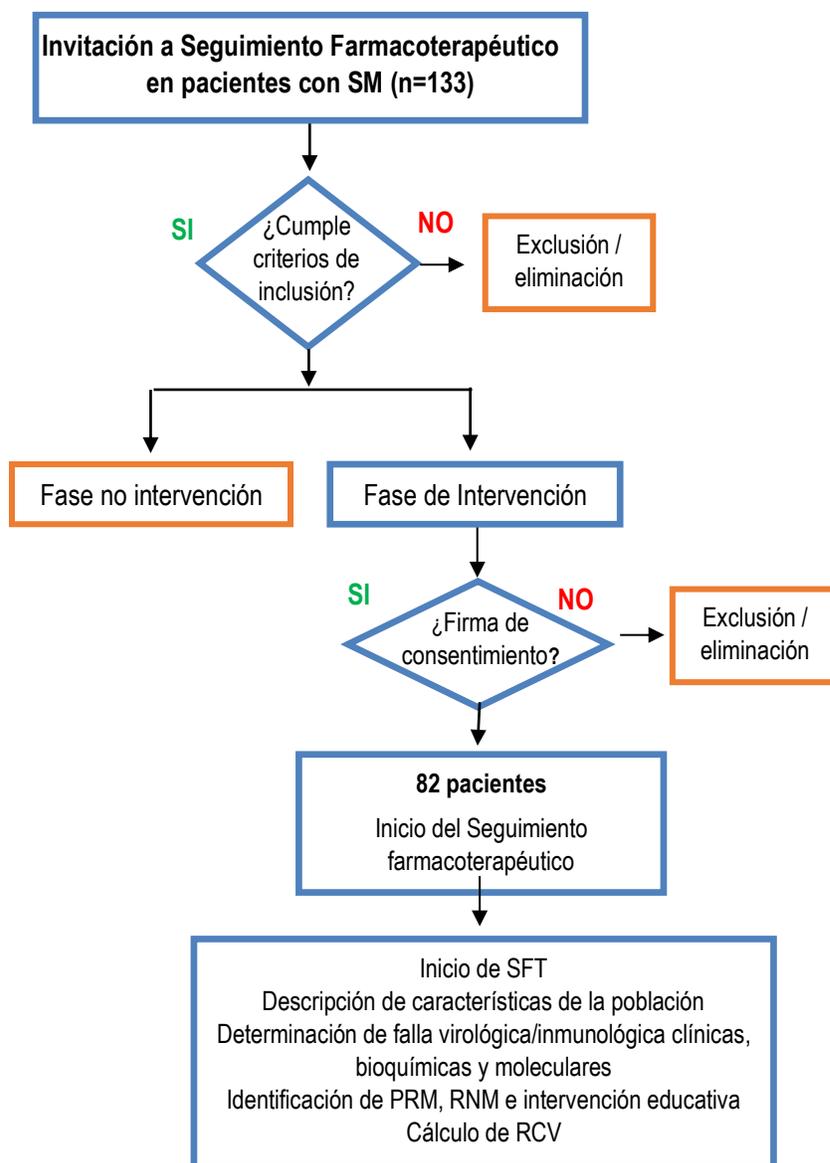


Figura 14. Diagrama de actividades de pacientes con síndrome metabólico que aceptan participar en el Seguimiento Farmacoterapéutico

8.6.1 Muestra poblacional de estudio con síndrome metabólico y SFT

A partir de los 541 expedientes analizados, se obtuvieron datos de 133 pacientes con perfil de SM de los cuales 82 pacientes aceptaron participar mediante la firma del consentimiento informado. De los 82 pacientes que aceptaron participar a los 6 meses hubo 3 pérdidas y a los 12 meses ninguna siendo en total el 4% de pérdidas. Las causas son; abandono de tratamiento de una paciente y la pérdida de vigencia del servicio de salud de 2 pacientes de género masculino, por lo que estos últimos fueron enviados al Centro de Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de transmisión Sexual (CAPASITS) del Sector Salud para el seguimiento médico.

8.6.2 Características sociodemográficas

Los datos iniciales de 82 pacientes muestran una media de edad de 49.2 años \pm 11.31 y un intervalo de edad que va de los 24 a los 73 años. Sesenta pacientes son de género masculino, equivalente al 73.2% de la población y 22 pacientes de género femenino (26.8%). Los hombres tienen una edad media de 47 \pm 13 años, con un intervalo de edad que va de los 24 a 69 años, la media de edad en mujeres es de 56 \pm 9.8 años y el intervalo de edad que abarca de los 40 a 72 años. Como se puede observar en el Gráfico 3, el nivel educativo predominante en esta población es el de secundaria (29.3%) seguido de la educación primaria y licenciatura (ambas 24.4%).

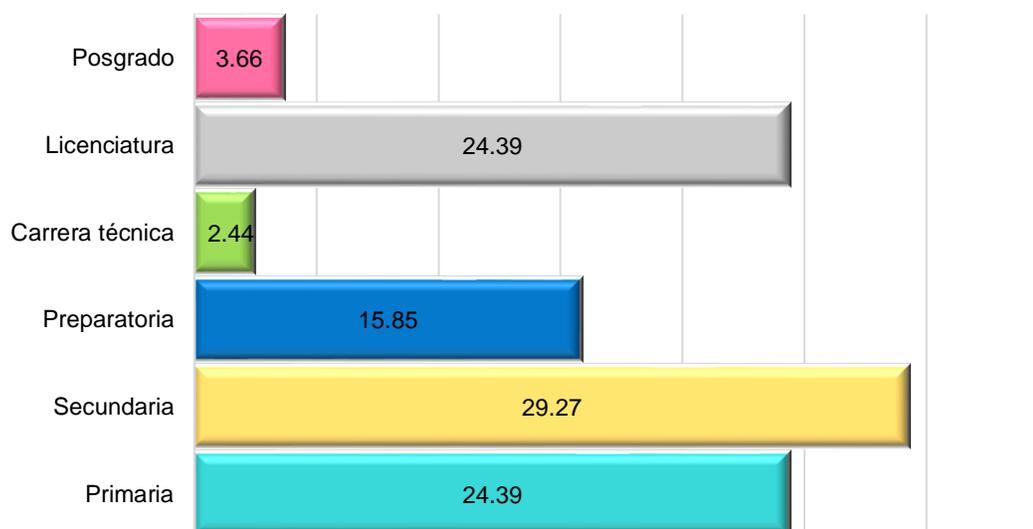


Gráfico 3. Nivel de máximo de escolaridad de los pacientes con síndrome metabólico y seguimiento farmacoterapéutico

Como se puede observar en la Tabla 18, 15.9% (13 pacientes) de la muestra mencionó haber utilizado drogas alguna vez en la vida, sin embargo, solo un paciente continuaba usándolas. Entre las drogas utilizadas se refiere que la cocaína, la marihuana y el uso de “Poppers” son las más habituales. El 84.1% de los pacientes (69 pacientes) refirió haber consumido bebidas alcohólicas alguna vez en su vida, de estas el 47.6% refirió el consumo ocasional de alcohol (1 vez al mes).

Tabla 18. **Hábitos de uso de drogas, consumo de alcohol y tabaco**

Parámetro	Basal n (%)	12 meses n (%)	p
Consumo de drogas	13 (15.9)	1 (1.2)	<0.001
Consumo de alcohol	69 (84.2)	39 (47.6)	<0.001
Consumo de tabaco	54 (65.9)	25(30.5)	<0.001

Valor p calculado con chi cuadrada

8.6.3 Características de la infección por VIH

El promedio de años de infección por VIH en la población es de 8.6 ± 5.5 con un mínimo de 1 año y un máximo de 23 años de infección, en el Gráfico 4, se observan las frecuencias de años de infección de la población total. De acuerdo con lo reportado el 98.8% de la muestra (81 pacientes) se infectaron vía transmisión sexual y el 1.2% (1 paciente) se reporta como transmisión por transfusión sanguínea.

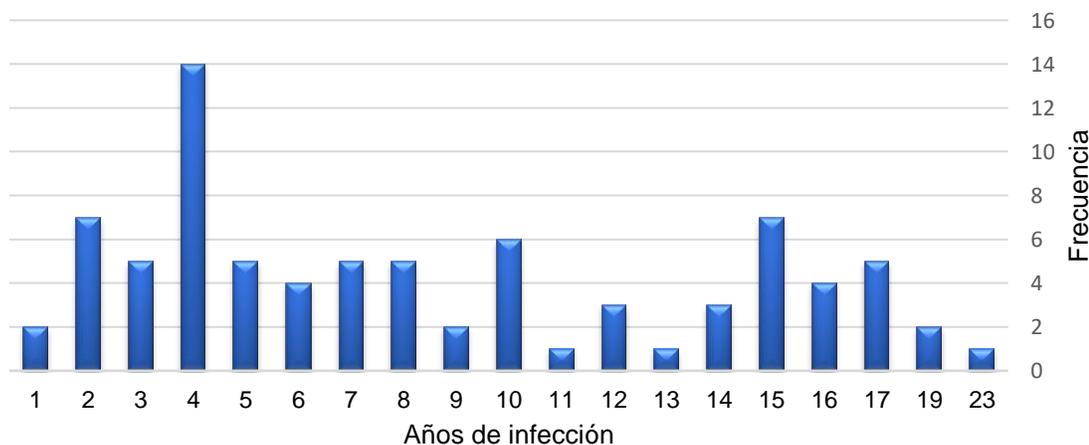


Gráfico 4. **Años con la infección de VIH en pacientes en SFT**

8.6.4 Características del uso del tratamiento antirretroviral

El tratamiento antirretroviral se utiliza en combinaciones de 3 fármacos con al menos 2 mecanismos de acción, en la Tabla 19, se muestran la frecuencia en que son utilizados los esquemas de tratamiento en esta población.

Tabla 19. Descripción de la terapia antirretroviral usada en la población con síndrome metabólico que participa en el SFT

Combinaciones	Muestra total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)
2 ITRAN + 1 ITRANN	30 (36.6)	22 (26.8)	8 (9.8)
2 ITRAN + IP	48 (58.5)	35 (42.7)	13 (15.8)
Tratamiento de rescate	4 (4.9)	3 (3.7)	1 (1.2)

ITRAN; Inhibidor de transcriptasa inversa análogo a nucleósidos, ITRANN; Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo a nucleósidos, IP; Inhibidores de Proteasa. SFT; seguimiento farmacoterapéutico

Los tratamientos de rescate de los 4 pacientes que están bajo este esquema muestran en 3 casos que consta de DRV + RTV + MVC + RAL y otro esquema más está conformado por DRV + RTV + MVC + RAL+ ENF, estos esquemas son seleccionados y aprobados por un grupo de médicos expertos en VIH pertenecientes al IMSS.

Se observó que la media de esquemas de tratamiento que recibieron antes de usar estos esquemas de rescate fue de 8.3 ± 3 esquemas y la media de años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento de rescate es de 14.3 ± 4 años. En cuanto la efectividad de la terapia de rescate tres de los cuatro pacientes se encontraban indetectables y una paciente con carga viral de 83 copias/mL. Se observó que el número de cambios en los componentes del esquema del tratamiento antirretroviral de los pacientes en SFT va desde un paciente sin cambios hasta otro con 11 cambios. Al menos 28 (34.1%) pacientes cambiaron de su esquema inicial una ocasión, 23 pacientes (28%) dos veces, 10 pacientes (12.2%) tienen 3 cambios.

Las razones de cambio de tratamiento se pueden observar en el Gráfico 5, donde se muestran las alteraciones presentadas por los pacientes u otras consideraciones que ameritan el cambio del TARAA. Como se puede observar la simplificación del tratamiento en 13 pacientes (15.9%) y la dislipidemia en 7 pacientes (8.5%) se encuentran más frecuentemente en esta población.

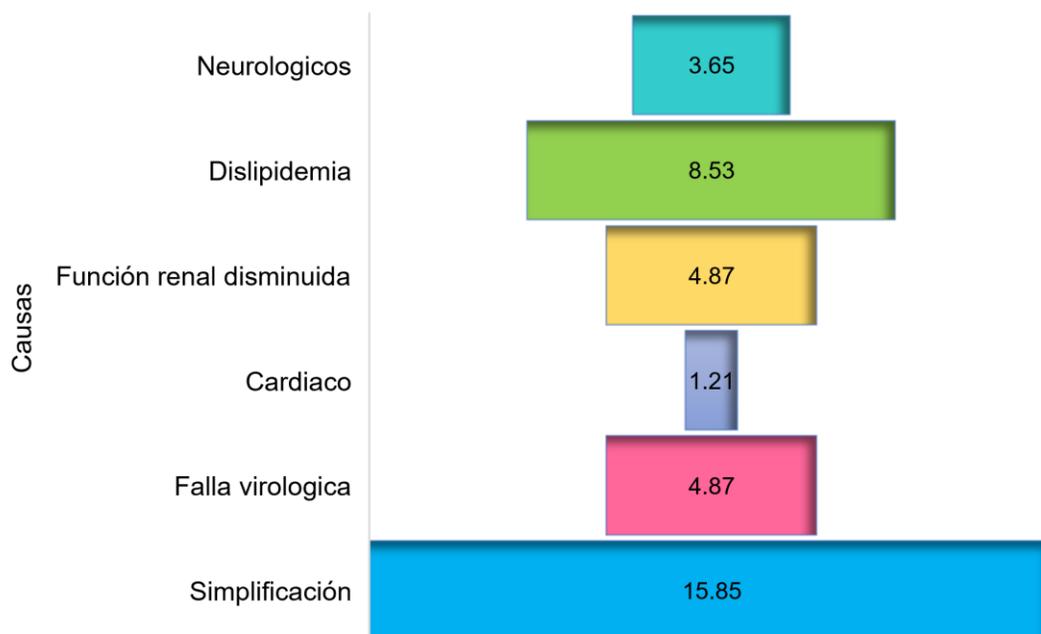


Gráfico 5. Razones de cambio de tratamiento en pacientes con síndrome metabólico y SFT.

8.6.5 Terapia farmacológica de medicamentos misceláneos

El uso de tratamientos farmacológicos no pertenecientes a la familia de antirretrovirales se describe en la Tabla 20, donde se observa que la farmacoterapia está constituida en la mayor parte de los casos con 1 a 3 fármacos en adición con la terapia antirretroviral.

Tabla 20. Distribución de pacientes según el número de medicamentos no antirretrovirales utilizados a lo largo del SFT

Número de medicamentos	n= 82 (%) Basal	n= 79 (%) 6 meses	n= 79 (%) 12 meses	<i>p</i>
Sin medicamentos	14 (17.1)	14 (17.7)	10 (12.7)	>0.05
1 a 3 medicamentos	58 (70.7)	56 (70.9)	55 (69.6)	>0.05
4 a 6 medicamentos	7 (8.5)	7 (8.9)	12 (15.2)	>0.05
7 a 9 medicamentos	2 (2.4)	2 (2.5)	2 (2.6)	>0.05

Valor *p* calculado con ANOVA (pruebas individuales de Fisher)

Los medicamentos clasificados según su uso terapéutico que fueron utilizados por los pacientes en SFT se pueden observar en el Gráfico 6, el uso de tratamiento para el control de la dislipidemia es el más utilizado (57%) en la población estudiada.

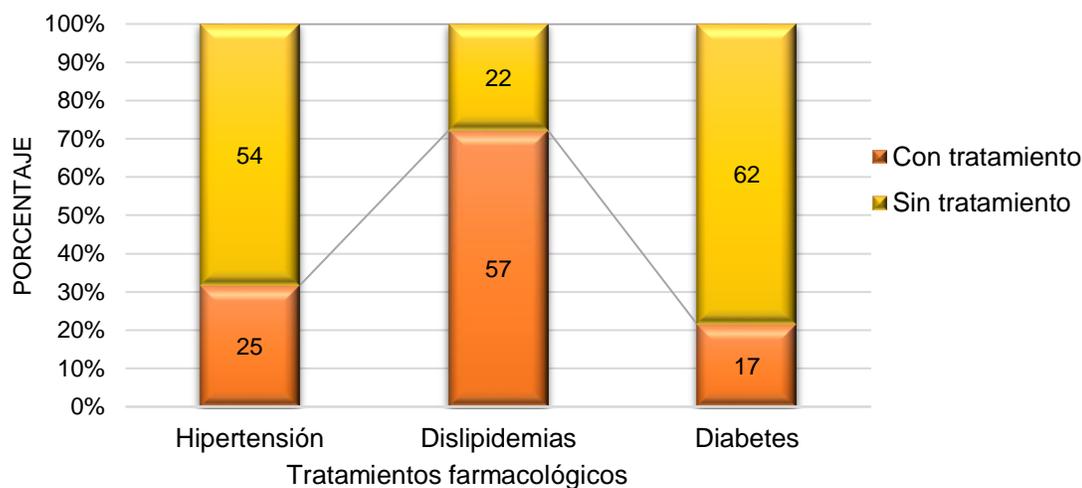


Gráfico 6. Clases de medicamentos utilizados por pacientes con SM y SFT.

8.6.6 Control virológico

El control virológico adecuado es la indetectabilidad de la carga viral que se refiere a <1.60 log o menos de 40 copias/mL. Se observó que 72 pacientes (88%) que participaron en el SFT tenían una carga viral indetectable.

El control virológico inicial de los pacientes de acuerdo con su género se puede observar en la Tabla 21, donde de manera basal la mayoría de los hombres presentan cargas indetectables.

Tabla 21. Control virológico de los pacientes con SM en SFT (n=82)

Copias/mL	Hombre n=60 n (%)	Mujer n=22 n (%)	<i>p</i>
Carga viral <40	55 (92%)	17 (77%)	<0.001
Carga viral ≥40	5 (8%)	5 (23%)	
Promedio CV	3.6 log	3.1 log	

Valor *p* calculado con χ^2

La variación de la carga viral durante el SFT se puede observar en el Gráfico 7 donde se muestra que el promedio de los valores basales a 6 y 12 meses. El análisis estadístico no muestra diferencias significativas ($p=0.91$) y solo un paciente fue considerado con falla virológica al presentar nuevamente cifras detectables de carga viral en una segunda determinación.

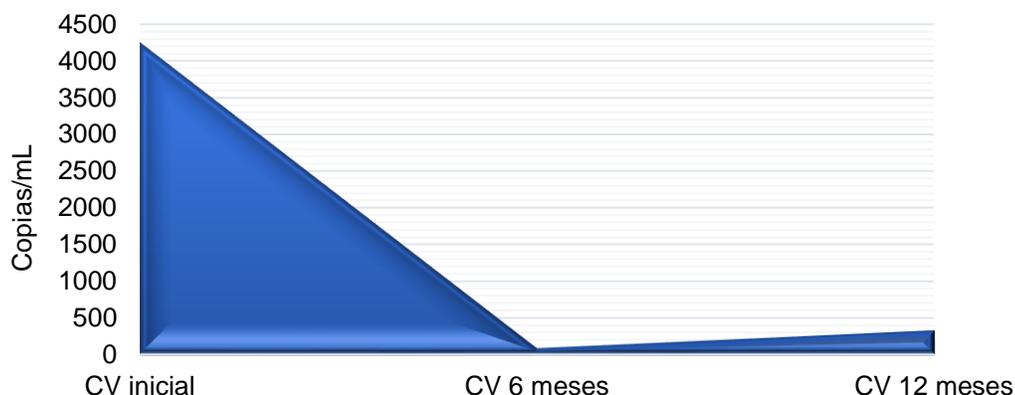


Gráfico 7. Valor promedio de la carga viral de los pacientes con SM a lo largo del SFT

8.6.7 Control inmunológico

En las mujeres se determinó un conteo promedio de 783.8 células/ μ L que es mayor en comparación con el de los hombres cuyo conteo fue de 513 $CD4^+$ cél/ mm^3 . Los valores referentes al control inmunológico se pueden observar con más detalle en la Tabla 22, donde se muestran los resultados estratificados de acuerdo con la clasificación propuesta por el CDC, donde establece que un conteo <200 cél/ mm^3 es definitoria de la etapa de SIDA y en la población de estudio 2 pacientes se encuentran este estadio.

Tabla 22. Control inmunológico de los pacientes con SM y SFT

Conteo $CD4^+$ cél/ mm^3	Pacientes n= 82 (%)	Mujer n= 22	Hombre n= 60
1-200	2 (2)	-	129.5 \pm 82.73
201-499	36 (44)	443 \pm 30.7	392 \pm 92.9
>500	44 (54)	853.2 \pm 272.5	734.4 \pm 225.4

En el análisis general de la muestra participante, aunque el análisis de varianza no mostro diferencia significativa ($p=0.910$) en el conteo promedio de $CD4^+$ a lo largo del SFT, se observó un pequeño aumento de células $CD4^+$. Siendo el conteo basal de 584.6 ± 276.5 cél/mm³, a los 6 meses el promedio fue de 573.8 ± 226.2 cél/mm³ y a los 12 meses de seguimiento un valor promedio de 591.4 ± 255.9 cél/mm³.

8.7 Parámetros clínicos y metabólicos de la población con síndrome metabólico en SFT

Se realizó un análisis de los datos clínicos y metabólicos recolectados de cada uno de los pacientes en SFT, la Tabla 23, muestra la media de los datos de pacientes con el diagnóstico de síndrome metabólico, como se puede observar el análisis de varianza mostro diferencia significativa ($p=0.019$) en la disminución de triglicéridos, aunque la glucosa, el colesterol total y la tensión arterial sistólica tuvieron una disminución que se observa hasta los 12 meses del SFT, esta reducción no resulto estadísticamente significativa.

Tabla 23. **Datos metabólicos y clínicos de la población con síndrome metabólico y en seguimiento farmacoterapéutico.**

Variables	Inicial n=82	6 meses n=79	12 meses n=79	p
	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE	
Glucosa (mg/dL)	113.2 \pm 40.7	110.7 \pm 44.4	107.3 \pm 27.5	0.627
Colesterol total (mg/dL)	169.34 \pm 35.2	171.12 \pm 41.3	162.81 \pm 37.3	0.357
cHD (mg/dL) mujeres	41.24 \pm 9.8	40.4 \pm 8.4	42.0 \pm 11.3	0.967
c-HDL (mg/dL) Hombres	35.8 \pm 8.3	36.5 \pm 8.4	35.6 \pm 7.8	0.917
Triglicéridos (mg/dL)	287.5 \pm 157.5	261.6 \pm 149.3	223.8 \pm 113	0.019
TA sistólica (mmHg)	119.7 \pm 14.3	119.11 \pm 10.7	116.97 \pm 10.9	0.347
TA diastólica (mmHg)	75.46 \pm 9.5	74.98 \pm 8.3	74.44 \pm 8.1	0.761

DE; desviación estándar, TA; tensión arterial; mg/dL; miligramos/ decilitros, mmHg; milímetros de mercurio, valor p calculado con ANOVA

Para analizar con más detalle los cambios ocurridos durante el SFT, se realizó un análisis de cada parámetro metabólico analizado de la población de acuerdo con los criterios y clasificación de dislipidemia. La Tabla 24 muestra los resultados de los valores de colesterol total de los pacientes a lo largo del seguimiento farmacoterapéutico según la clasificación diagnóstica de NCEP ATP-III. Como se puede observar en los 3 periodos analizados aproximadamente el 80% de la muestra se encontraban en niveles deseables de colesterol y menos del 5% con niveles altos, en ninguna de las categorías se observó significancia estadística a lo largo del seguimiento.

Tabla 24. **Clasificación diagnóstica de colesterol total en pacientes en SFT de acuerdo con la guía NCEP ATP-III**

Colesterol total	Basal n =79 (%) Media ± DE	6 meses n =79 (%) Media ± DE	12 meses n =79 (%) Media ± DE	p
Deseable <200 mg/dL	n= 64 (81) 156.7 ± 24.2	n= 61 (77.2) 154.6 ± 25.3	n= 65 (82.3) 150.3 ± 27.8	0.288
Limítrofe alto 200-239 mg/dL	n= 11(13.9) 212.7 ± 9.1	n= 15 (19) 215.3 ± 11.3	n= 12 (15.2) 215.4 ± 11.3	0.793
Alto >240 mg/dL	n= 4 (5.1) 252.8 ± 10.4	n= 3 (3.8) 281.7 ± 57.6	n= 2 (2.5) 243.5 ± 3.5	0.445

DE; desviación estándar; mg/dL; miligramos/decilitros, valor p calculado con ANOVA

La Tabla 25 muestra los niveles de triglicéridos en suero según la clasificación diagnóstica de acuerdo con el NCEP ATP-III, los resultados a lo largo del seguimiento farmacoterapéutico no muestran diferencias significativas, sin embargo, cabe resaltar que este en este parámetro menos del 23% de pacientes se encontraba con niveles normales y más del 50% de la población se concentraba en valores de triglicéridos considerados altos a los 6 meses de seguimiento, sin embargo a los 12 meses este porcentaje disminuyó a 44%.

Tabla 25. **Clasificación diagnóstica de triglicéridos en suero de acuerdo con la guía NCEP ATP-III**

Triglicéridos	Basal n =79 (%) Media ± DE	6 meses n =79 (%) Media ± DE	12 meses n =79 (%) Media ± DE	p
Normal <150 mg/dL	n= 8 (10.1) 110.8± 25.1	n= 16 (20.3) 113.6 ± 21.5	n= 18 (22.8) 115.9 ± 19.8	0.849
Limítrofe alto 150-199 mg/dL	n= 20 (25.3) 170.9 ± 12.3	n= 15 (19) 177.4 ± 10.7	n= 22 (27.8) 173.9 ± 14.1	0.336
Alto 200-499 mg/dL	n= 44 (55.7) 314.0 ± 85.7	n= 43 (54.4) 294.4 ± 81.4	n= 35 (44.3) 271.3 ± 66.9	0.063
Muy alto >500 mg/dL	n= 7 (8.9) 656.3 ±133.3	n= 5 (6.3) 689.2 ± 82.8	n= 4 (5.1) 564.3 ± 55.1	0.227

DE; desviación estándar; mg/dL; miligramos/decilitros, valor p calculado con ANOVA

La clasificación diagnóstica de los niveles de colesterol HDL de acuerdo con NCEP ATP-III se puede observar en la Tabla 26, donde se muestra que la mayor parte de la población en estudio se encontraba con un c-HDL bajo a lo largo del SFT y aunque sin significancia estadística un aumento de pacientes (22 a 30) se pudo observar en los niveles normales de c-HDL.

Tabla 26. **Clasificación diagnóstica de colesterol HDL en suero de acuerdo con la guía NCEP ATP-III**

Colesterol HDL	Basal n =79 (%) Media ± DE	6 meses n =79 (%) Media ± DE	12 meses n =79 (%) Media ± DE	p
c-HDL bajo <40 mg/dL	n= 55 (69.6) 32.4 ± 4.1	n= 48 (60.8) 32.1 ± 4.8	n= 47 (59.5) 31.2 ± 4.9	0.385
Normal 40-59 mg/dL	n= 22 (27.8) 47.0 ±5.6	n= 31 (39.2) 46 ± 5.5	n= 30 (38) 44.7 ± 5.1	0.320
c-HDL alto ≥ 60 mg/dL	n= 2 (2.5) 63.5 ± 4.6	n= 0	n= 2 (2.5) 63.4 ± 5.0	0.958

DE; desviación estándar; mg/dL; miligramos/decilitros, valor p calculado con ANOVA

La clasificación diagnóstica para la tensión arterial sistólica de acuerdo con la Norma Oficial mexicana NOM-030-SSA2-1999 (48), para la prevención tratamiento y control de la presión arterial se puede observar en la Tabla 27, donde muestra que la mayor parte de los pacientes ($\approx 80\%$) tienen valores de tensión arterial normales, además, se observó un aumento de pacientes que pasaron a niveles de tensión arterial normal (29 a 41 pacientes) a los 12 meses de SFT.

Tabla 27. **Clasificación diagnóstica de tensión arterial sistólica**

Tensión arterial sistólica	Basal n =66 (%) Media \pm DE	6 meses n =79 (%) Media \pm DE	12 meses n =79 (%) Media \pm DE	p
Óptima <120 mmHg	n= 27 (40.9) 105.3 \pm 6.6	n= 27 (34.2) 107.6 \pm 7.7	n= 27 (34.2) 105.0 \pm 7.1	0.359
Normal 120-129 mmHg	n= 29 (43.9) 122.3 \pm 2.3	n= 38 (48.1) 121.9 \pm 2.7	n= 41 (51.9) 120.4 \pm 1.5	0.002
Normal alta 130-139 mmHg	n=10 (15.2) 133.7 \pm 3.6	n= 11 (13.9) 131.6 \pm 2.8	n= 6 (7.6) 131.0 \pm 0.0	0.167
Hipertensión grado 1 140-159 mmHg	n=0	n= 3 (3.8) 141.3 \pm 2.3	n= 5 (6.3) 142.8 \pm 4.4	0.618

DE; desviación estándar; mmHg; milímetros de mercurio, Valor p calculado con ANOVA, Hipertensión grado 2 y 3 no se reportó.

La clasificación diagnóstica de la tensión arterial diastólica de acuerdo con la NOM-030-SSA2-1999 se puede observar en la Tabla 28, donde se muestra que más del 50% de la población se encuentra con valores óptimos de tensión arterial, además, se observó un aumento de pacientes que pasaron a niveles de tensión arterial normal (21 a 36 pacientes) a los 12 meses de SFT.

Tabla 28. Clasificación diagnóstica de tensión arterial diastólica

Tensión arterial diastólica	Basal n =78 (%) Media ± DE	6 meses n =79 (%) Media ± DE	12 meses n =79 (%) Media ± DE	p
Óptima <80 mmHg	n= 44 (56.4) 69.1 ± 6.7	n= 44 (55.7) 69.1 ± 6.1	n= 41 (51.9) 68.4 ± 5.9	0.843
Normal 80-84 mmHg	n= 21 (26.9) 81.2 ± 1.6	n= 27 (34.2) 80.6 ± 1.4	n= 36 (46.5) 80.3 ± 1.0	0.050
Normal alta 85-89 mmHg	n= 7 (9.0) 86.3 ± 1.3	n= 4 (5.1) 86.0 ± 2.0	n= 0	0.774
Hipertensión grado 1 90-99 mmHg	n= 6 (7.7) 91.3 ± 2.4	n= 4 (5.1) 90.0 ± 0.0	n= 2 (2.5) 95.0 ± 7.0	0.204

DE; desviación estándar; mmHg; milímetros de mercurio, valor p calculado con ANOVA, Hipertensión grado 2 y 3 no se reportó.

La clasificación de los niveles de glucosa en suero de acuerdo con el NCEP ATP-III se puede observar en la Tabla 29, que muestra que más del 70% de los pacientes en SFT tienen niveles normales de glucosa sin observarse cambios de significancia estadística a lo largo del SFT.

Tabla 29. Clasificación diagnóstica glucosa en suero de acuerdo con la guía ATP-III

Glucosa	Basal n=79 (%) Media ± DE	6 meses n=79 (%) Media ± DE	12 meses n=79 (%) Media ± DE	p
<110 mg/dL	n= 57 (72.2) 94.6 ± 8.7	n= 58 (73.4) 93.3 ± 8.8	n= 59 (74.7) 95.7 ± 8.3	0.322
≥ 110 mg/dL	n= 22 (27.8) 161.2 ± 51.0	n= 21 (26.6) 159.9 ± 62.9	n= 20 (25.3) 144 ± 33.8	0.488

DE; desviación estándar; mg/dL; miligramos/decilitros, valor p calculado con ANOVA

La clasificación diagnóstica de circunferencia de cintura de acuerdo con la guía NCEP ATP-III se puede observar en la Tabla 30, donde se muestra un aumento en el número de pacientes hombres (28 a 31 pacientes) con circunferencia <102cm a los 12 meses de SFT, lo mismo se puede observar en el caso de las mujeres donde de 4 a 7 pacientes se encuentran en la clasificación de <88 cm a los 12 meses de SFT.

Tabla 30. **Clasificación de circunferencia de cintura de acuerdo con la guía ATP-III**

Circunferencia de cintura	Basal n (%) Media ± DE	6 meses n (%) Media ± DE	12 meses n (%) Media ± DE	p
<i>Hombres n= 60</i>				
<102 cm	n= 28 (46.7) 93.1 ± 6.6	n= 29 (37.2) 93.3 ± 6.4	n= 31 (51.7) 93.4 ± 6.6	0.984
>102 cm	n= 16 (20.5) 109.6 ± 7.6	n= 15 (19.2) 109.4 ± 7.4	n= 13 (16.7) 111.1 ± 7.8	0.803
<i>Mujeres n=15</i>				
<88 cm	n= 4 (26.7) 82.5 ± 2.9	n= 7 (46.7) 84.8 ± 2.5	n= 7 (46.7) 85.1 ± 1.7	0.198
> 88 cm	n= 11 (73.3) 95.9 ± 4.0	n= 8 (53.3) 95.2 ± 4.4	n= 8 (53.3) 95.4 ± 4.1	0.934

DE; desviación estándar; cm; centímetros, valor p calculado con ANOVA

8.8 Evaluación de riesgo cardiovascular de pacientes en seguimiento farmacoterapéutico

El riesgo cardiovascular inicial se determinó mediante el programa ASCVD estimador de riesgo a 10 años, como se observa en la Tabla 31, aunque el análisis estadístico no muestra diferencia significativa entre los periodos, de manera general se observa una disminución de riesgo tanto en hombres como en mujeres a los 12 meses de SFT.

Tabla 31. **Cálculo de riesgo cardiovascular a 10 años de pacientes en seguimiento farmacoterapéutico (n= 79)**

Periodo	RCV a 10-años Media % ± DE	Valor min-máx	<i>p</i>
Basal	6.3 ± 6.8	0.6 – 34	0.917*
6 meses	6.1 ± 6.0	0.3 - 27.2	
12 meses	5.9 ± 6.2	0.5 - 35.6	
	Hombres Media ± DE (n= 58)	Mujeres Media ± DE (n= 21)	
Basal	6.8 ± 7.2	4.8 ± 5.3	0.197&
6 meses	6.6 ± 6.3	4.7 ± 4.8	0.142&
12 meses	6.4 ± 7.2	4.2 ± 4.2	0.095&
<i>p</i>*	0.964	0.909	

RCV; Calculado con <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>,

DE; desviación estándar, Min-Max; valores mínimos y máximos, valor *p** calculado con ANOVA
valor *p*& calculado con *t* de Student

8.8.1 Estimación y análisis del riesgo cardiovascular con punto de corte de 7.5%

Se realizó un análisis de RCV de los pacientes en SFT, se utilizaron los resultados del RCV basal, 6 meses y 12 meses de SFT utilizando el punto de corte de 7.5%. Como se observa en la Figura 15, se consideró en RCV bajo a los pacientes que tuvieron un resultado $<7.5\%$ y un RCV alto a los que tenían valores $\geq 7.5\%$. El diagrama muestra que, de los 79 pacientes, 56 (70.9%) se encontraban inicialmente con un RCV bajo, de estos, 31 y 24 pacientes aumentaron su RCV a los 6 meses y a los 12 meses respectivamente, pero sin pasar el punto de corte de 7.5%. Sin embargo, 3 y 1 paciente pasaron a la categoría de RCV alto y a los 6 y 12 meses respectivamente.

Los pacientes que inicialmente tuvieron un RCV alto fueron 23 (29.1%), 7 y 6 pacientes a los 6 y 12 meses respectivamente aumentaron aún más su RCV. Así mismo se observó una disminución del RCV en 16 y 17 pacientes a los 6 y 12 meses respectivamente, de estos, 3 y 6 pacientes disminuyeron su RCV pasando a la categoría de RCV bajo.

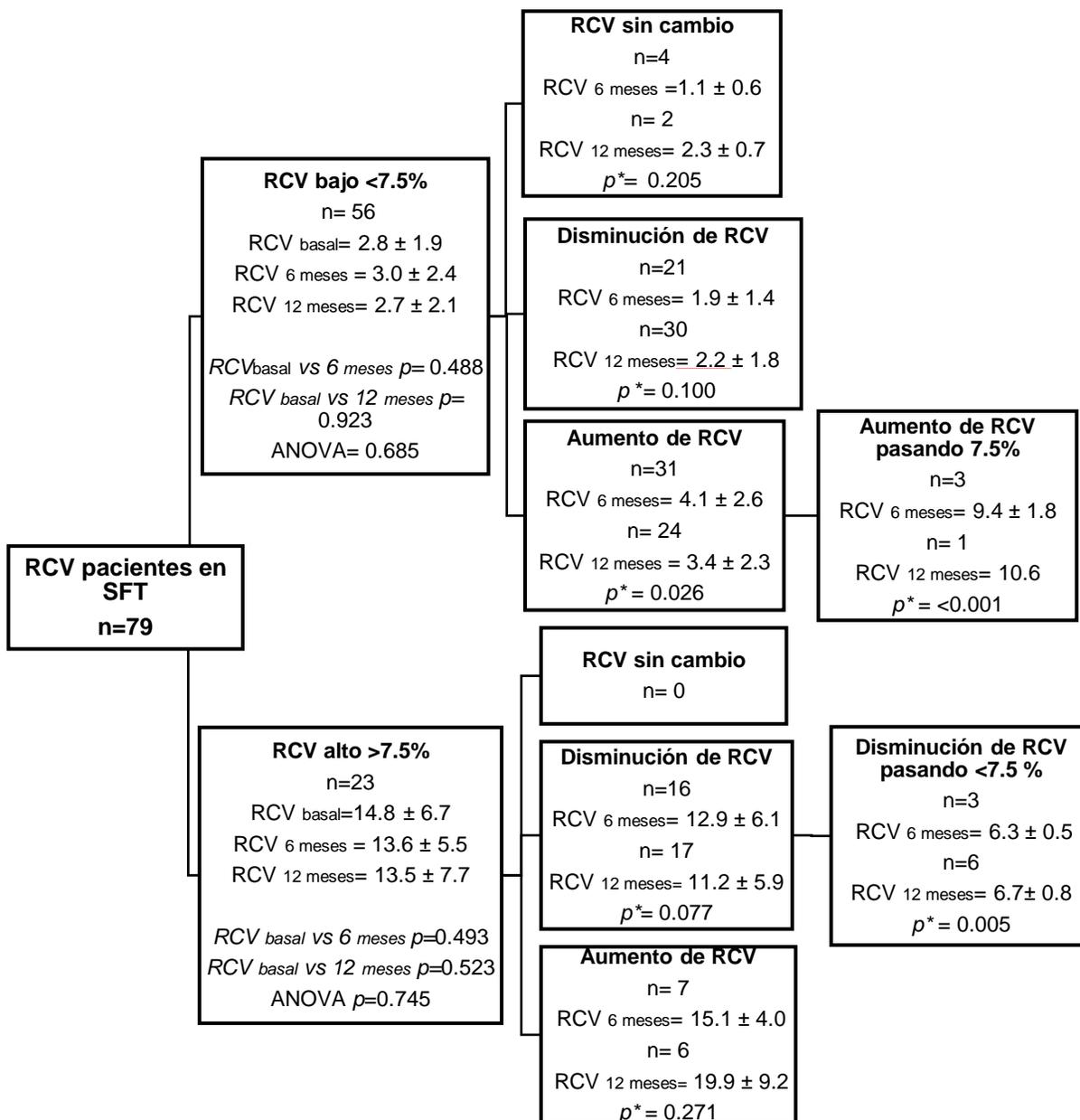


Figura 15. Cambio de riesgo cardiovascular en pacientes en seguimiento farmacoterapéutico

RCV; riesgo cardiovascular, valor p^* calculado con ANOVA y cambio comparado con RCV basal a 6 y 12 meses respectivamente. RCV; Riesgo cardiovascular, valores reportados como media \pm desviación estándar.

Asimismo, la Tabla 32, muestra los cambios metabólicos de la población estudiada a lo largo del SFT. De los 56 pacientes pertenecientes al grupo de bajo RCV 40 eran hombres y 16 mujeres, el grupo de alto RCV se conformó por 15 hombres y 5 mujeres. Aunque en algunos de los parámetros no muestran significancia estadística en el cambio de sus valores a lo largo del SFT es importante señalar que niveles como el de glucosa disminuyó en los pacientes con alto RCV, lo mismo ocurrió con los niveles de triglicéridos donde una disminución en promedio de 50 mg/dL se observó en ambos grupos a lo largo del SFT. También, se puede observar un aumento en el conteo de CD4⁺ en el grupo de bajo RCV.

Tabla 32. Cambios en los parámetros bioquímicos y moleculares durante el SFT en población con alto y bajo RCV

	SFT	Bajo RCV n= 56 Media ± DE	Alto RCV n= 23 Media ± DE	p*
Glucosa (mg/dL) <i>p**</i>	Basal	105.1 ± 30.8	132.8 ± 54.2	0.028
	6 meses	104.6 ± 44.2	125.8 ± 41.1	0.051
	12 meses	102.7 ± 23.6	120.8 ± 33.4	0.024
		0.915	0.648	
Colesterol total (mg/dL) <i>p**</i>	Basal	167.0 ± 31.9	175.0 ± 42.5	0.423
	6 meses	171.8 ± 35.1	170.4 ± 53.4	0.908
	12 meses	162.6 ± 33.7	162.2 ± 45.2	0.964
		0.356	0.649	
c-HDL (mg/dL) mujeres <i>p**</i>	Basal	39.4 ± 8.0	47.0 ± 13.7	0.306
	6 meses	38.6 ± 8.1	46.0 ± 7.4	0.099
	12 meses	39.0 ± 9.6	48.4 ± 15.0	0.244
		0.965	0.955	
c-HDL (mg/dL) Hombres <i>p**</i>	Basal	35.8 ± 9.0	35.9 ± 6.9	0.938
	6 meses	37.2 ± 9.2	34.9 ± 6.3	0.284
	12 meses	35.9 ± 8.3	35.1 ± 7.1	0.712
		0.726	0.894	
Triglicéridos (mg/dL) <i>p**</i>	Basal	295.1 ± 166.6	269.0 ± 134.4	0.469
	6 meses	265.3 ± 155.0	249.1 ± 135.9	0.647
	12 meses	229.2 ± 118.8	210 ± 94.6	0.450
		0.065	0.262	
TA sistólica (mmHg) <i>p**</i>	Basal	116.5 ± 12.5	128.0 ± 14.8	0.006
	6 meses	117.9 ± 11.4	122.1 ± 8.4	0.072
	12 meses	115.0 ± 10.7	123.3 ± 11.4	0.005
		0.414	0.248	
TA diastólica (mmHg) <i>p**</i>	Basal	74.2 ± 10.0	78.6 ± 7.2	0.034
	6 meses	75.1 ± 75.0	74.6 ± 7.8	0.772
	12 meses	75.0 ± 8.2	73.4 ± 7.8	0.444
		0.835	0.062	
CD4⁺ cél/mm³ <i>p**</i>	Basal	569.2 ± 284.5	604.1 ± 258.8	0.600
	6 meses	584.1 ± 271.0	594.5 ± 247.1	0.869
	12 meses	614.2 ± 280.0	558.7 ± 232.9	0.371
		0.370	0.805	

DE; desviación estándar, TA; tensión arterial; mg/dL; miligramos/ decilitros, mmHg; milímetros de mercurio, Valor p* calculado con t de Student para comparación entre punto de corte, valor p** calculado con ANOVA para comparación del mismo parámetro a lo largo del SFT.

8.9 Identificación de problemas relacionados con medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación a lo largo del SFT

8.9.1 Identificación de PRM y RNM

De manera inicial y durante la primera entrevista de cada paciente se realizó la identificación intencionada de PRM y RNM, durante el seguimiento farmacoterapéutico también se realizó dicha identificación. Se encontraron 102 PRM de manera basal, 77 PRM a los 6 meses y 48 a los 12 meses de seguimiento.

En cuanto a su clasificación, los que pueden ser señalados como posibles causas de PRM totales del SFT se muestran en el Gráfico 8, donde se puede observar que el PRM de dosis, pauta y/o duración no adecuada es el PRM encontrado con más frecuencia en el SFT y es seguido por el PRM de incumplimiento. También se puede observar la disminución de estos al avanzar el SFT.

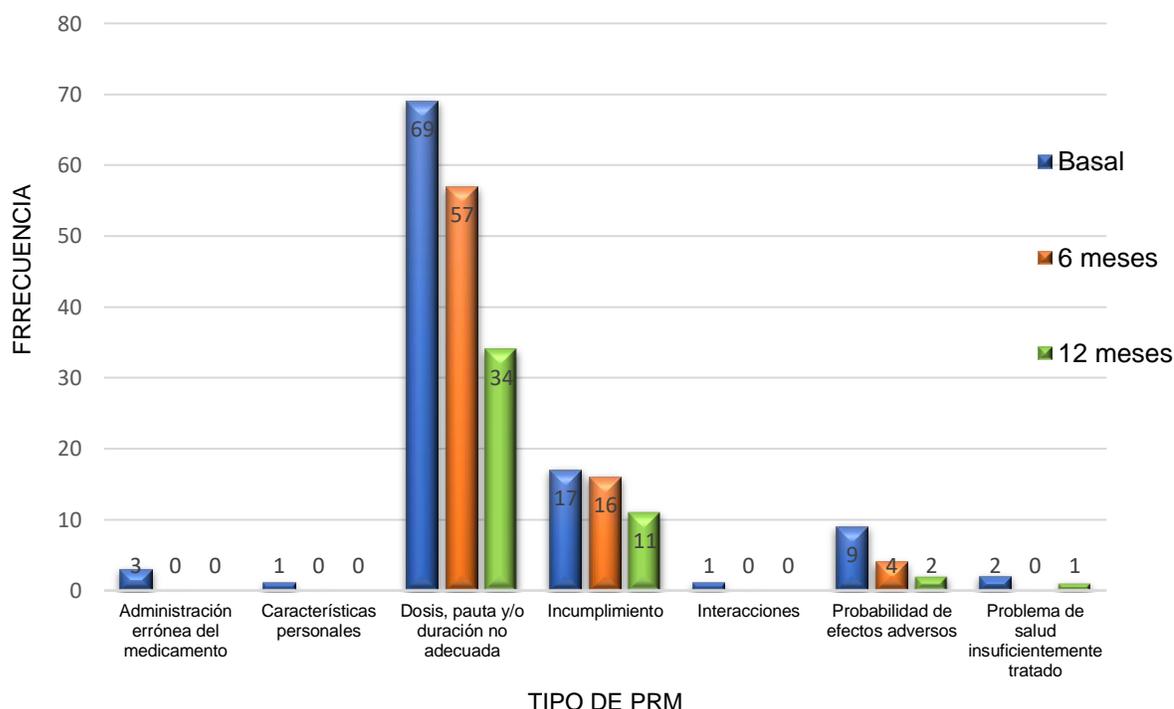


Gráfico 8. Identificación de problemas relacionados a los medicamentos (PRM) que se consideran causantes de resultados negativos asociados a la medicación (RNM) a lo largo del seguimiento farmacoterapéutico.

La identificación de RNM se analizó de manera basal a los 6 y 12 meses del seguimiento farmacoterapéutico y como se mencionó en el apartado anterior su identificación se basó con la previa identificación de los PRM. Algunas características basales de la población identificada con RNM muestra que las mujeres presentan en promedio más RNM en comparación con los hombres, así mismo se observó diferencia estadística en la edad ya que las mujeres en promedio son de mayor edad que los hombres ($p=0.017$) y tienen más años con la infección por VIH, estos datos se pueden observar en la Tabla 33.

Tabla 33. **Características de la población identificada con resultados negativos asociados a la medicación (RNM) n= 63**

Variable	Mujeres n= 20	Hombres n= 43	p
	Media \pm DE	Media \pm DE	
RNM/paciente	4.0 \pm 2.1	2.9 \pm 2.5	0.060
Edad	53.9 \pm 11.4	46.2 \pm 9.6	0.017
Años de infección	9.6 \pm 5.4	8.0 \pm 5.2	0.275

Valor p calculado con t de Student, DE; desviación estándar.

En cuanto al tipo de RNM, se encontró de manera basal que el 87.3% de los RNM eran de efectividad, 10.8% de seguridad y 1.9% de necesidad. A los 6 meses el 96.1% de los RNM detectados fueron de efectividad y 3.9% de seguridad, no se encontraron RNM de necesidad; por último a los 12 meses el 95.8% de los RNM detectados fueron de efectividad y el 4.2% de seguridad sin encontrarse PRM de necesidad, utilizando el análisis de comparaciones en parejas de Fisher se encontró que los RNM clasificados de efectividad tenían diferencia significativa en comparación con los RNM de necesidad y seguridad ($p= 0.002$).

De acuerdo con la clasificación de RNM propuesta por el tercer consenso de Granada se realizó un análisis de la frecuencia de estos, como se puede observar en el Gráfico 9 el tipo de efectividad; ineffectividad cuantitativa fue el más frecuente durante todo el SFT.

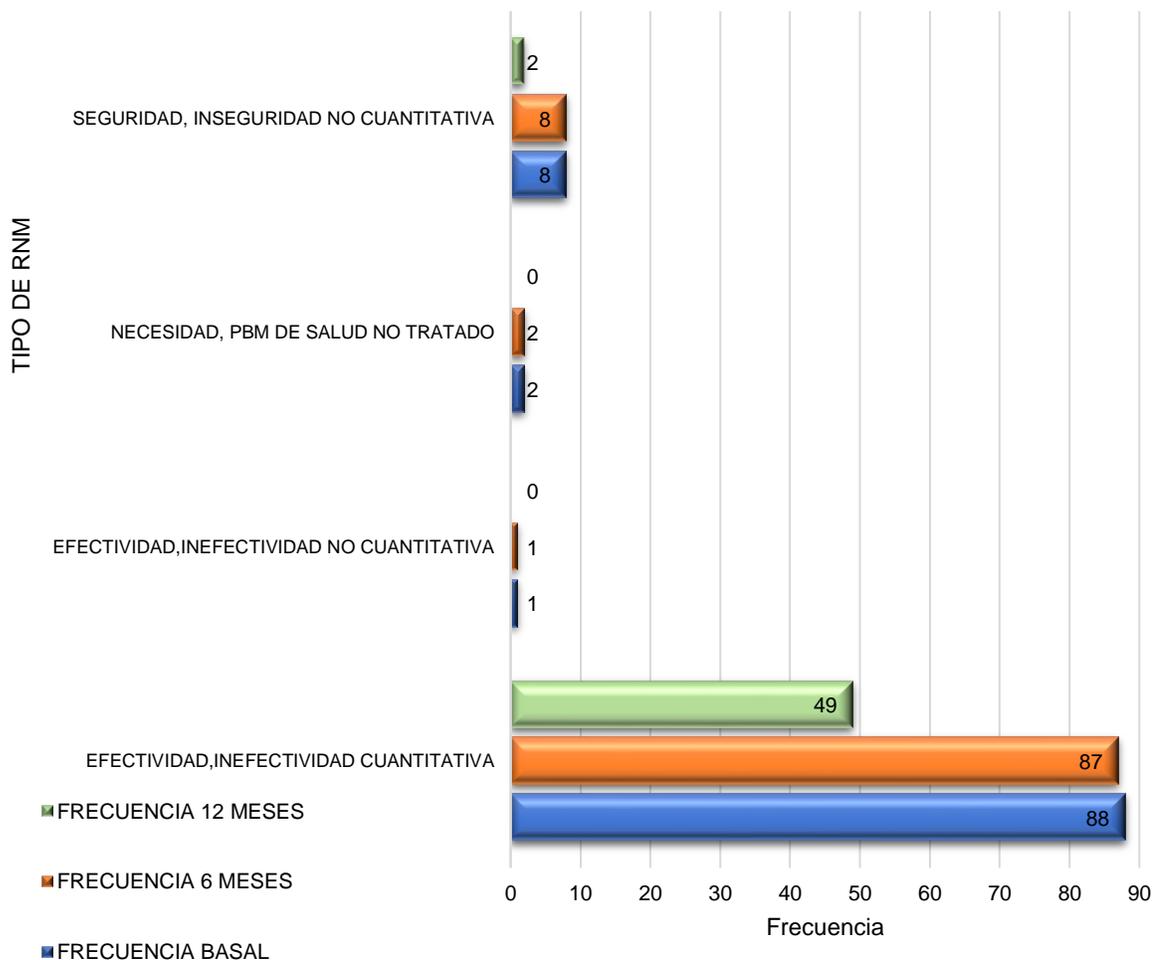


Gráfico 9. Frecuencia de los resultados negativos asociados a la medicación identificados durante el seguimiento farmacoterapéutico

Una vez clasificados los RNM se realizó un análisis para observar la frecuencia de las causas de los RNM identificados y se pudo observar que durante el SFT la presencia de hipertrigliceridemia fue el RNM más frecuente, seguido de hiperglucemia e hipertensión, estos resultados están reflejados en el Gráfico 10.

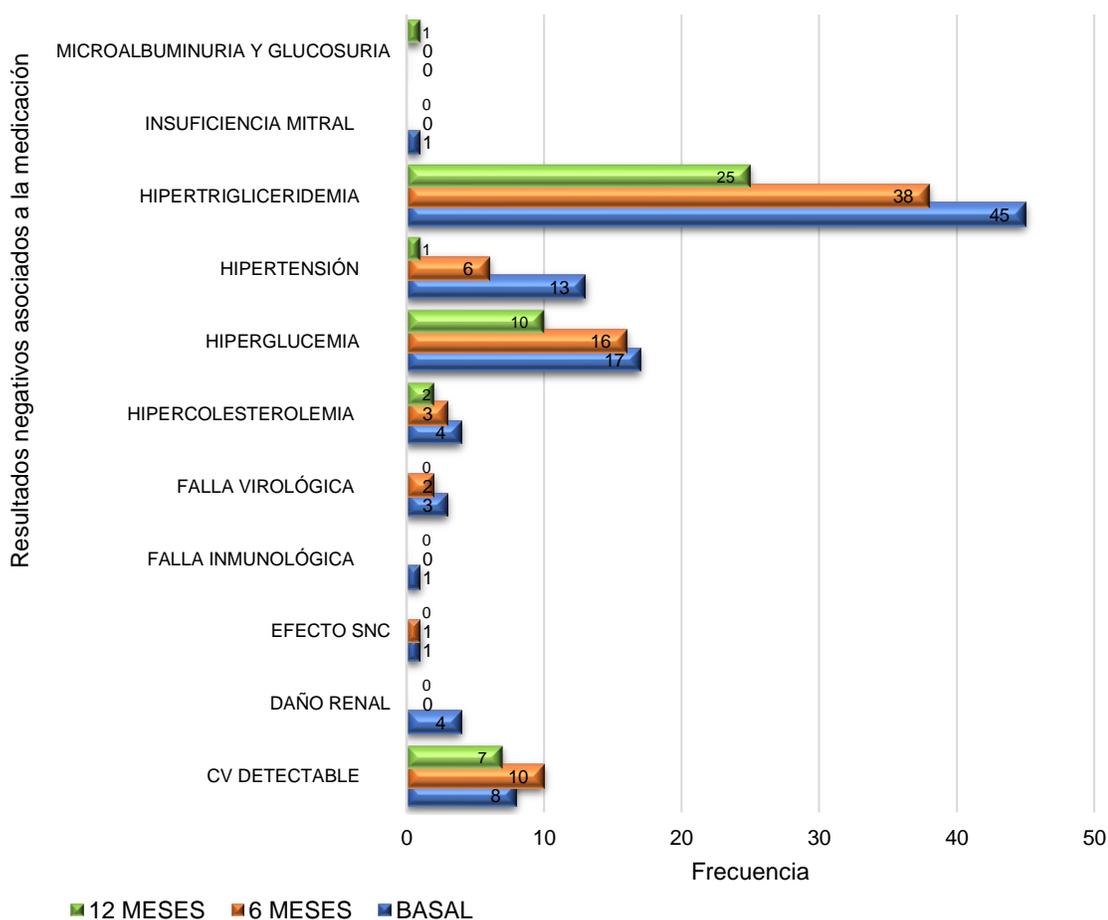


Gráfico 10. Frecuencia de los resultados negativos a la medicación identificados a lo largo del seguimiento farmacoterapéutico

8.9.2 Cambios de tratamiento ARV debido a PRM Y RNM

En la etapa inicial del seguimiento farmacoterapéutico fueron modificados algunos tratamientos antirretrovirales debido a la identificación principalmente de PRM causados por el efecto de la terapia ARV, en el Gráfico 11 se puede observar la frecuencia del TARA antes y después de la intervención farmacéutica que consistió en la modificación de la terapia antirretroviral. Como se puede observar el tratamiento FTC/TDF SAQ/RTV fue retirado y otro IP como el ATV fue utilizado en su lugar.

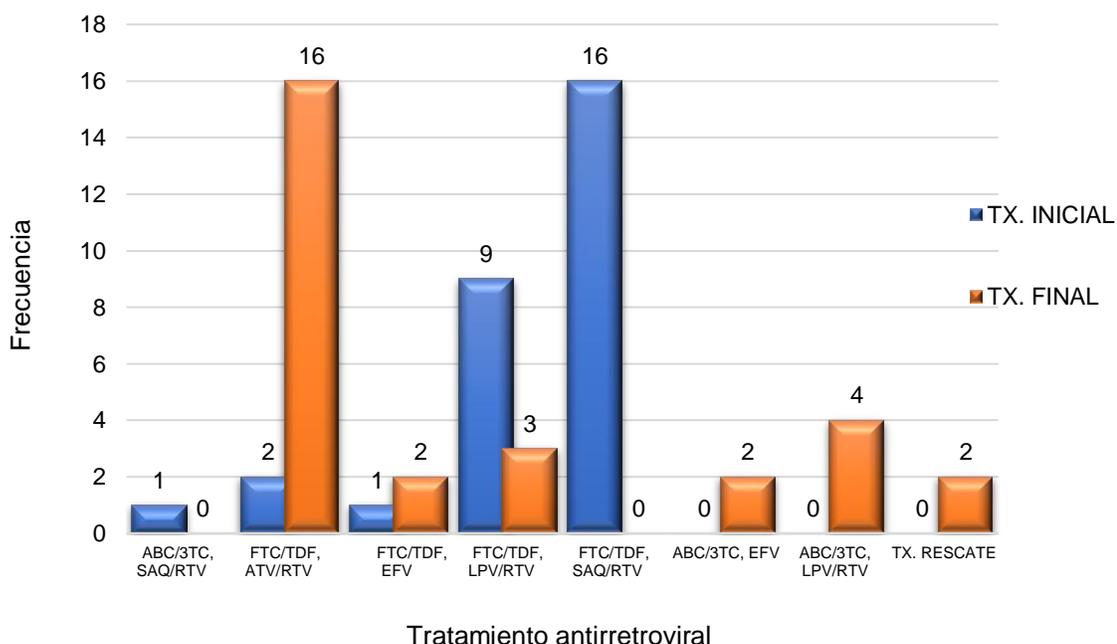


Gráfico 11. Frecuencia de los cambios de la terapia antirretroviral en el seguimiento farmacoterapéutico

8.9.3 Descripción de las intervenciones farmacéuticas (IF) desarrolladas durante el SFT.

En la Tabla 34 se puede observar la frecuencia y el tipo de intervenciones farmacéuticas realizadas a lo largo del SFT, siendo la promoción de la adherencia al tratamiento y de medidas no farmacológicas las que se realizaron con todos los pacientes del SFT. Cabe destacar que la alianza terapéutica estuvo presente durante todo el proceso del SFT, por ese motivo se muestra en la tabla que la vía de comunicación con el médico y el paciente fue tanto verbal como escrita.

Tabla 34. **Intervención del farmacéutico y vía de comunicación para resolver PRM Y RNM**

<i>Tipo de Intervención</i>			Número de intervenciones		
			Basal n	6 meses n	12 meses n
Tipo de intervenciones farmacéuticas	Sobre la cantidad del medicamento	Modificar la dosis	6	4	7
		Modificar la dosificación	3	2	3
		Modificar la pauta de administración	2	6	4
	Sobre la estrategia farmacológica	Añadir medicamento	8	8	14
		Retirar medicamento	3	3	5
		Sustituir medicamento	11	7	9
	Sobre la educación al paciente	Uso y administración del medicamento	34	20	16
		Promover adherencia al medicamento	82	79	79
		Promover medidas no farmacológicas	82	79	79
	Vía de comunicación empleada para resolver RNM	Vía de comunicación		%	%
Con el médico		Verbal	100	100	100
		Escrita	100*	100*	100*
Con el paciente		Verbal	100	100	100
		Escrita	100**	100**	100**

Intervenciones farmacéuticas efectuadas en la sede del estudio. () El médico responsable aceptó las propuestas y aceptó indicarla en el expediente del pte, (**)*

Asimismo, la medición de la adherencia a lo largo del SFT fue evaluada de manera basal a los 6 meses y 12 meses, los resultados se pueden observar en el Gráfico 12 correspondiente al cuestionario SMAQ, este cuestionario es dicotómico y cualquier respuesta que indique no adherencia considera al paciente no adherente,

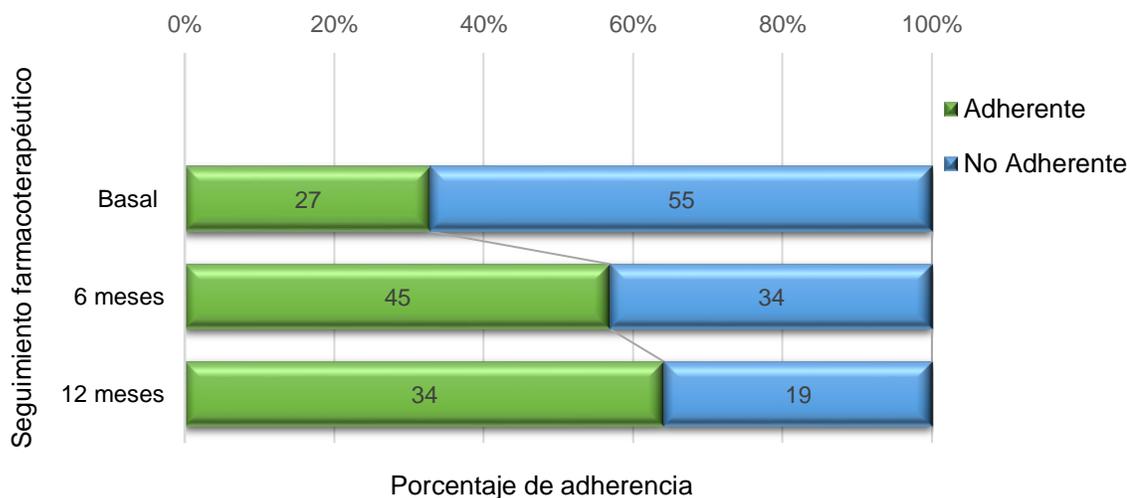


Gráfico 12. Resultados de adherencia de cuestionario dicotómico SMAQ de pacientes en SFT

En el Gráfico 13 se muestran los resultados de adherencia de cuestionario semicuantitativo SMAQ donde se puede observar un aumento de la adherencia a lo largo del SFT.

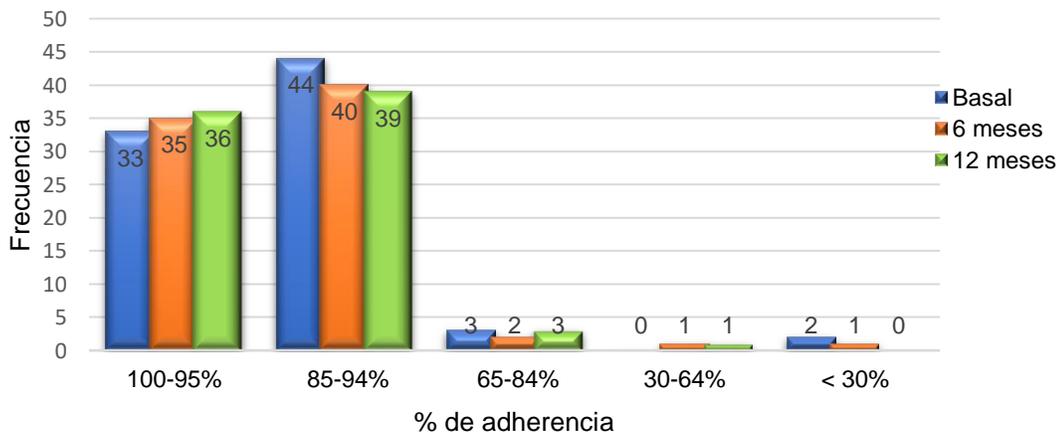


Gráfico 13. Resultados de adherencia de cuestionario semicuantitativo SMAQ de PVV en SFT

Un tercer cuestionario fue aplicado a la población para la evaluación de adherencia utilizando el cuestionario ESPA, en la Tabla 35 se muestran los resultados, se considera que los pacientes son adherentes cuando tienen puntuaciones de 5 a 6 lo que muestra que a partir de los 6 meses de SFT $\approx 90\%$ de la población pueden ser considerados adherentes.

Tabla 35. **Cuestionario de adherencia ESPA**

Nivel de adherencia	Basal n=82 (%)	6 meses n=79 (%)	12 meses n= 79 (%)
<i>Adherente 6 puntos</i>	39 (48%)	42 (53%)	42 (53%)
<i>Adherente 5 puntos</i>	29 (35%)	30 (39%)	32 (41%)
<i>No adherente 4 puntos</i>	9 (11%)	5 (6%)	4 (5%)
<i>No adherente 3 puntos</i>	4 (6%)	2 (2%)	1 (1%)

En cuanto la educación sanitaria se elaboró el manual de educación sanitaria para paciente que vive con VIH que tiene el registro número: 03-2016-072109174000-01 en el Registro Público del Derecho de Autor (Anexo 6). Se ofreció material de información sobre el VIH/SIDA, incluyendo autocuidado, interacciones medicamentosas, efectos secundarios de medicamentos. (Se otorgaron folletos, el manual para paciente VIH, así como videos educativos), esto posiciono al paciente en una mejor comprensión de las acciones que debe emprender con su TAR y valida la alianza terapéutica. Para la promoción de la adherencia farmacológica. (Se otorgan pastilleros, bolsas para medicamentos, plumas para llenar recetas, tarjetas de recordatorio para tratamiento, libretas para dudas, etc.) además, se proporcionó información sobre aspectos clínicos del síndrome metabólico, su autocuidado y aspectos de higiene (ventajas del consumo de agua, educación sobre uso de edulcorantes, entre otros temas).

9. Discusión de Resultados

Descripción general

El presente estudio fue realizado en una población ambulatoria que acude mensualmente a consulta médica en la clínica de Retrovirus perteneciente al Hospital General Regional No. 1 del IMSS. En el estudio se encontró que el 80% de la población son hombres y el 20% mujeres, esta relación poblacional es la esperada ya que el último reporte publicado por CENSIDA indicó que hasta el cuarto trimestre de 2018 de los 203,312 casos notificados de VIH y SIDA 82.1% son hombres y el 17.9% mujeres (7).

En cuanto al rango de edad, la PVV total de la clínica muestra que los hombres tienen una edad promedio de 41.7 años y las mujeres de 48 años, esta edad es mayor a lo reportado por CENSIDA que constata que el grupo de PVV de 30-34 años contiene el mayor porcentaje de casos de VIH y SIDA (7). Además, se observó que los 82 pacientes que aceptaron participar en el SFT tienen una edad promedio aun mayor y esto se observa tanto en hombres como en las mujeres (media de 47.5 y 54 años respectivamente).

En la PVV total de estudio predominó el nivel escolar de primaria seguido de secundaria, mientras que en la muestra de PVV en SFT predominó la escolaridad secundaria seguida de la escolaridad primaria y licenciatura.

Según lo publicado por CENSIDA la epidemia del VIH en México es predominantemente transmitida por vía sexual, siendo esta vía la causante del 95% de los casos, estos datos concuerdan con lo reportado en nuestro estudio. Solo la infección de una mujer en nuestra población fue reportada como transmisión por transfusión sanguínea, se sabe que al inicio de la epidemia los casos de VIH y SIDA por transfusión llegaron a representar hasta el 67% de los casos (7).

Control virológico

En México, según las cifras oficiales del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y la Secretaría de Salud durante el periodo que comprende del año 1920 al 2017, cerca de 4,720 personas murieron por consecuencia a problemas relacionados con la infección. Desde el 2003, año en que se logró el acceso universal a la terapia antirretroviral también se observó una disminución de la transmisión (6). En la población total de la clínica de retrovirus, se encontró que el 92.2% de los pacientes tienen cargas virales indetectables mientras que el 7.8% presentaban una carga viral >40 copias/mL. Según la ONUSIDA el objetivo en cuanto a los niveles de carga viral es que para el año 2020 el 90% de las personas que reciben terapia antirretroviral tengan CV indetectable (49), por lo que la población en estudio cumple adecuadamente con este objetivo. Sin embargo, la interrupción del TAR puede conducir al fracaso terapéutico por el aumento de carga viral y llevar a la farmacoresistencia (50). Por esta razón, esta población debe ser seguida con mayor atención ya que se detectó falla virológica en 23 pacientes y en otros 102 se observaron cargas virales detectables que finalmente no fueron consideradas falla virológica real debido a que estuvieron asociadas a condiciones como el uso del tratamiento antirretroviral menor a 6 meses de duración, presencia de blips o carga viral >40 copias/mL que en una segunda determinación regresaba a indetectabilidad.

La prevalencia de falla virológica reportada en este estudio es de 4%, lo que se considera menor a lo reportado en un estudio realizado en Perú que reportó falla virológica en el 24% de sus pacientes, esto después de 24 semanas de iniciado el TARA. Entre los factores asociados a la falla virológica encontraron; el tipo de TAR previo, la falta de adherencia al TAR, resistencia primaria y nivel nadir de linfocitos CD4⁺ inferiores a 100 células/mm³ (51). Otro estudio realizado en Tanzania reportó entre un 11% y 24% de incidencia de falla virológica en los primeros 12 meses del inicio de la TAR, y menciona que entre el 71 y el 90% de estos pacientes tienen evidencia de algún tipo de resistencia farmacológica, siendo las causas más comunes la baja adherencia al tratamiento, la toxicidad farmacológica y la baja barrera genética de algunos antirretrovirales (52). Un estudio realizado en Kenia observó una prevalencia de falla virológica de 24.6%, en dicho estudio se correlacionaron la adherencia, edad y estatus marital con la falla virológica (53). Mientras que un estudio con población China tuvo

resultados más parecidos a los obtenidos en este estudio, indicando una prevalencia de falla virológica de 8.5%, siendo el factor más relevante en este resultado la falta de adherencia al TAR (54). De los pacientes que fueron considerados en falla virológica en este estudio se encontraron con igual frecuencia tanto el uso de inhibidores de proteasa como de inhibidores de transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos, este resultado resulta obvio ya que se han reportado perfiles de resistencia en los ARV que utiliza nuestra población y que incluyen mutaciones asociadas a los ITRAN que como se puede observar en nuestro análisis son el eje central del tratamiento antirretroviral. Asimismo, el estudio realizado en China reportó resistencia a los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos debido a mutaciones (49, 50).

A pesar de que en nuestra población de estudio no se cuentan con los datos de resistencia, el comportamiento de las terapias de primera generación hacen pensar en la generación de resistencia farmacológica en esta población, por tal motivo la identificación oportuna de pacientes tendientes a un descontrol virológico será útil para implementar estrategias tanto farmacológicas como no farmacológicas con el fin de mejorar su control virológico, estas acciones deben ser consideradas prioritarias en la atención integral de las PVV.

Los resultados en cuanto el control virológico de los pacientes en SFT mostraron que de manera basal el 88% de estos tenían carga viral indetectable, sin embargo, se observó diferencia significativa entre hombres y mujeres ya que las mujeres presentaron mayor descontrol virológico. La importancia del monitoreo de los niveles virales se debe a la alta correlación que existe entre los altos niveles de RNA viral con el bajo conteo de linfocitos CD4⁺ que culminará en una progresión a SIDA. Pacientes con CV >100,000 copias/mL tienen 10 veces más posibilidad de progresar a SIDA en un tiempo aproximado de 5 años que aquellos que tienen cargas virales <100,000 copias/mL (55). Los resultados del SFT sobre el control virológico se consideran buenos en comparación con la supresión viral reportada por CENSIDA, en donde se menciona que solo el 82.8% de la población nacional de PVV tienen supresión viral (7). Además, durante el SFT se observó, aunque sin significancia estadística un descenso en la carga viral de los pacientes. De manera basal 9 pacientes tenían CV >200 copias y una disminución a 4 pacientes se observó a los 12 meses de seguimiento. De estos últimos solo 1 paciente fue considerado con falla virológica real ya que su carga viral no se asoció a un blip, adherencia o duración prolongada de la TAR, este resultado tiene una implicación importante en el manejo de la

terapia antirretroviral debido a que en diversos estudios se ha encontrado que la adherencia farmacológica y la falta de visitas a la clínica son un factor de riesgo para el desarrollo de falla virológica (56, 57) y es probable que alguna resistencia al tratamiento estuviera asociada la falla virológica de este paciente por lo que fue referido al panel de expertos de terapia antirretroviral para su seguimiento. De manera general los datos obtenidos son alentadores debido a la baja prevalencia de falla virológica, sugiriendo que el servicio de salud otorgado a los pacientes de la clínica es de alta calidad y que las intervenciones realizadas han sido oportunas, además, realizar un análisis de la prevalencia de falla virológica permitió conocer la situación virológica en la que se encuentra la población y establecer estrategias que permitan un mantenimiento o recuperación virológica como lo son una mejor adherencia al tratamiento.

Control inmunológico

El control inmunológico se evaluó con el conteo de linfocitos CD4⁺, siendo este uno de los parámetros que se considera oportuno para monitorear tanto la eficacia del tratamiento antirretroviral, como la recuperación asociada a la respuesta inmunológica y/o virológica durante los primeros meses de tratamiento. El monitorear este parámetro es con el fin de determinar el éxito o falla de la terapia antirretroviral permitiendo evaluar la necesidad de cambios de tratamiento o mejorar la adherencia a este en etapas tempranas (58).

En este estudio se encontró que más de la mitad de la población (62%) tiene un control inmunológico adecuado (entre 501-1400 CD4⁺) lo cual se considera satisfactorio, ya que se ha considerado que un conteo nadir de linfocitos CD4⁺ <100 cél/mm³ antes del inicio del TAR se relaciona como factor de falla inmunológica (58) y al conteo de CD4⁺ <200 cél/mm³ como indicador de la etapa de SIDA. La prevalencia de falla virológica en esta población fue de 5.9%, por lo que monitorear la adherencia al tratamiento en estos pacientes y asegurar su eficacia es determinante para una recuperación inmunológica adecuada. El resultado encontrado se consideran satisfactorios en comparación con resultados observados de un estudio realizado en una comunidad China donde reportan que al menos un tercio de los pacientes tienen falla inmunológica por el tratamiento después de un seguimiento de 1 a 5 años y sugieren la necesidad de usar una segunda línea de tratamiento (59). Además, otro estudio realizado en Etiopía menciona que la

prevalencia de falla inmunológica en su población es de 11.5%, también encontraron que el estadio avanzado de la infección es un factor de riesgo para el desarrollo de la falla inmunológica (60). Un estudio más sugiere a la edad como factor de riesgo para la falla inmunológica, y menciona que la adherencia farmacológica está asociada tanto a la falla inmunológica como a la virológica, cuando la respuesta es discordante y no está asociada a la terapia antirretroviral se conocen factores genéticos propios del huésped que llevan a la falla inmunológica (58). Poco se conoce de la patogénesis de respuestas discordantes, parecen depender de la variación viral, el huésped y factores relacionados al tratamiento. Muchos estudios han encontrado polimorfismos que incluyen al gen del ligando receptor Fas (CD95) el ligando FAS (CD178) el gen de IL-6 y genes del CMH involucrados en la respuesta inmunológica. Además, se ha hipotetizado que la magnitud de la restauración del sistema inmune es dependiente de la actividad del timo que disminuye con la edad (54). Aunque la mayor parte de nuestra población de estudio no presentan un marcado nivel de inmunosupresión se puede observar que el tratamiento antirretroviral que utiliza la población con conteo de linfocitos $CD4^+ < 200 \text{ células/mm}^3$, cuenta de un eje central basado en la combinación de 2 ITRAN y el uso de un ITRANN como tercer componente, se ha encontrado que el uso de zidovudina se ha asociado a una respuesta sub óptima de linfocitos $CD4^+$, a pesar de que su uso en esta población se ha descontinuado, parece ser un efecto de la familia de los ITRAN (54). Nuestros resultados también muestran que cambios de tratamiento son utilizados para evitar la falla inmunológica, aunque diversas guías sugieren ser precavido al cambiar la terapia de primera a segunda línea si es que hay supresión viral e identificar prematuramente fallas al tratamiento para evitar el desarrollo de resistencias al tratamiento antirretroviral (61).

En cuanto el control inmunológico de la población en SFT mostró que más de la mitad de los pacientes tiene un conteo $> 500 \text{ células}/\mu\text{L}$. Se observó en las mujeres un conteo mayor de linfocitos $CD4^+$ ($783.83 \text{ células}/\mu\text{L}$) en comparación con el de los hombres ($513 \text{ células}/\mu\text{L}$), este resultado no es de sorprender ya que se ha reportado que el género masculino se relaciona a una menor recuperación inmunológica (62). Cabe mencionar que, aunque a lo largo del SFT no se encontró una variación significativa en el conteo de los linfocitos $CD4^+$ de los PVV en seguimiento, una tendencia a incrementar fue observada.

De acuerdo con la clasificación publicada por la CDC en 1993, solo el 2% de la población en SFT tiene conteos de CD4⁺ que los categorizan en estadio de inmunodeficiencia severa o estadio de SIDA. Como se había mencionado anteriormente los procesos por los que la población de linfocitos disminuye son diversos siendo la más conocida la muerte de las células CD4⁺, esta disminución está asociada con la producción de virus especialmente en la fase aguda de la infección (62). Las células infectadas expresan en su membrana la molécula *gp* 120 del virus, la que interactúa con la molécula CD4 de otra célula no infectada y de esta manera se fusionan ambas membranas lo que conduce a la formación de células multinucleadas gigantes. Este proceso de formación de sincitios es letal, tanto para la célula infectada por VIH como para la no infectada. La activación crónica del sistema inmune es una característica de la infección por el VIH y otro de los factores implicados en la pérdida de células CD4⁺. Los linfocitos T crónicamente activados son susceptibles a la muerte por apoptosis. Juntamente con lo expuesto ocurre un decrecimiento en la producción de células CD4⁺ como resultado de la desregulación de la función del timo durante la infección por VIH (58).

Terapia antirretroviral altamente activa

De acuerdo con el informe de ONUSIDA, en el 2017, 21,7 millones (19,1 millones - 22,6 millones) de personas que viven con VIH se encontraban con terapia antirretroviral. El 98% eran personas de 15 años o más y el resto menores de 15 años (63). La TARAA se utiliza mundialmente para el tratamiento de personas infectadas con VIH, y está basada en la guía de departamento de salud y servicios humanos de Estados Unidos y conforme a las posibilidades de cada país, estas recomendaciones son adecuadas a las características de cada población. Como se puede observar en los resultados obtenidos el uso del TARAA ha dado a los pacientes mejor calidad de vida y una expectativa de vida más larga, lo que se puede observar en la población de la clínica de retrovirus que tiene un intervalo de edad que va de 18 a 81 años.

La disminución de mortalidad en pacientes con TARAA ha sido acompañada por un incremento de complicaciones metabólicas (64, 65), detectándose que los medicamentos antirretrovirales producen efectos adversos similares a los observados en el síndrome metabólico. Las anomalías incluyen dislipidemia, lipodistrofia o lipoatrofia, intolerancia a la glucosa o diabetes, acidosis láctica, concentraciones altas de proteína C-

reactiva, apolipoproteína B, inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1, disminución en la vasodilatación arterial mediada por flujo y aumento en el grosor de la íntima de la arteria carótida. La consecuencia esperable es aceleración de la aterosclerosis (66).

En una pequeña cohorte de población mexicana se encontró que el síndrome metabólico afecta con mayor frecuencia a las PVV que reciben inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (67) a diferencia de nuestra población donde se observó que los pacientes con SM usan con más frecuencia inhibidores de proteasa (53%), seguido de los ITRANN (41%) como tercer componente de la TAR. Los mecanismos por lo que la TAR causa complicaciones metabólicas se muestran en estudios con voluntarios sanos donde los antirretrovirales son causa de dislipidemia: este efecto se observa pocos días después del inicio del tratamiento. Su prevalencia varía de acuerdo con la fuente consultada y son múltiples los factores que determinan su frecuencia. Entre ellos están el tiempo de administración, la presencia de lipodistrofia, los valores de corte usados y alteraciones preexistentes en el perfil de lípidos. Uno de los reportes más representativos es el estudio DAD, donde se observó que la prevalencia de hipercolesterolemia es tres veces mayor en los casos tratados, en especial cuando se incluye un IP. Sin embargo, las concentraciones de los casos que suspendieron el tratamiento eran similares al de los que no lo habían recibido; este dato sugiere que el efecto es reversible. Niveles bajos de c-HDL se presentan en casi 25% de los casos; la prevalencia es menor en los tratados con inhibidores no nucleósidos (19%) (13).

El perfil del tratamiento antirretroviral observado en las PVV en SFT corresponde con el desarrollo farmacológico que ha sucedido a través del tiempo, por lo que no es de extrañar el encontrar que la combinación de ITRAN + IP sea la terapia principalmente utilizada. Esta evolución terapéutica busca reducir las complicaciones crónicas del tratamiento y evitar el abandono de este o las tomas irregulares (68). No obstante, cuando las opciones terapéuticas son limitadas tras el fracaso de al menos dos líneas de tratamiento antirretroviral se recurre al tratamiento de rescate. En este estudio se encontró que de la población en SFT el 4.9% tiene terapia de rescate, que consiste en añadir fármacos a una terapia optimizada, que es individualizada para cada paciente según su historia farmacológica y estudios de resistencia disponibles (57).

En un estudio realizado en población española se reportó que la media de años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento de rescate es de 13.3 años, que es similar a lo reportado en nuestra población donde se encontró

una media de 14.3 años. Por lo tanto, el número de años desde el diagnóstico se encuentra relacionado con el número de esquemas de tratamiento (53). La media de esquemas tratamiento previo antes de iniciar la pauta de rescate en nuestro estudio fue de 8, resultado con menos esquemas cuando se compara con otro estudio, cuya media reportada es de 10 esquemas (69).

Las pautas de rescate en la población estudiada incluyen el uso de 3 a 4 fármacos activos que incluyen a las familias farmacológicas de inhibidores de entrada, antagonistas a receptores CCR5 y el uso de inhibidores de integrasa. La efectividad de este tipo de terapia queda demostrada al observar que 3 de los 4 pacientes con terapia de rescate tienen carga viral indetectable.

Uno de los principales factores por lo que algunos pacientes no logran llegar a la indetectabilidad, está relacionado con el desarrollo de resistencia a los ARV y dependen por un lado del virus, como es la alta tasa de mutaciones espontáneas debido a errores de la transcriptasa reversa (3×10^{-5}), lo que explica la alta variabilidad genética del VIH, pero también contribuyen, la alta tasa replicativa y su *turnover* (10^8 - 10^9 partículas virales al día) y los reservorios latentes, tanto celulares como anatómicos. Se ha estimado que se incorpora al genoma viral un promedio de 0,1 a 1 mutación por cada ciclo de replicación así, en un mismo individuo, la población viral tendrá una gran diversidad genética (70).

Otro factor importante son los problemas de adherencia farmacológica que no permite llegar a las PPV a la indetectabilidad, ya que es considerada elemento clave en la generación de variantes resistentes, o efectos adversos a la TAR, así como factores propios de la terapia antirretroviral como la presión selectiva y concentraciones sub-terapéuticas.

Otro factor a considerar, es el uso de monoterapias y biterapias en el pasado, que confirieron al desarrollo de resistencia (71). Por tal motivo la alianza terapéutica es una herramienta que permite actuar oportunamente en la elección y modificación de la terapia farmacológica para evitar la resistencia a la terapia antirretroviral.

Determinación de síndrome metabólico

Como es bien sabido, la terapia antirretroviral altamente activa ha disminuido la morbi-mortalidad en las PVV, al incrementarse la expectativa de vida los pacientes, factores de riesgo ambientales que actúan en la población general. Estos factores pueden llevar a la obesidad, la diabetes mellitus y a enfermedades cardiovasculares. Conjuntamente, complicaciones metabólicas y distribución anormal de grasa son observadas frecuentemente después de algunos años de uso del tratamiento antirretroviral (72). En la identificación de pacientes con perfil de síndrome metabólico de acuerdo con los criterios definitorios del NCEP ATP-III se encontró que, en la población total de la clínica de retrovirus, 133 pacientes cumplían con los criterios definitorios de SM, teniendo una prevalencia de 24.6%.

La edad media de los hombres con SM fue de 46 años y de 53.2 años para las mujeres. A diferencia de nuestros resultados otro estudio realizado en población mexicana de las PVV reportó una prevalencia de SM mucho más elevada (87.5%), este resultado tan elevado puede deberse a que el estudio analizó una muestra pequeña (67). Otro estudio realizado en población española reportó una prevalencia de SM en PVV de 10.6% (73). Y otro estudio más en población española reportó un resultado muy similar al nuestro indicando una prevalencia de 23.5% (74). Un estudio llevado a cabo en una población estadounidense mostró que la prevalencia del SM al inicio de la terapia antirretroviral fue de 20% (64). Finalmente, una cohorte internacional de PVV reportó una prevalencia de SM que va del 4 al 18% (4). Hasta la fecha, en los estudios publicados no existe consenso en la prevalencia de SM puesto que muchos son los factores que contribuyen a su existencia, en adición, la evaluación de este también depende de los criterios empleados para su cálculo, para fines informativos los estudios utilizados para comparar la prevalencia con la de nuestra población usaron los criterios recomendados por el NCEP ATP-III.

En cuanto a la frecuencia de criterios definitorios de SM de las PVV de la clínica de retrovirus se encontró como factor de riesgo más frecuente la elevación en los niveles de TG con una prevalencia de 22.3%, seguido de la disminución de c-HDL con una prevalencia de 21.1%. Estos resultados son los esperados, puesto que otras

investigaciones muestran que las PVV tienen alteraciones del metabolismo lipídico similares al de nuestra población (75).

De igual manera, los niveles de TG en las PVV en SFT fueron monitoreados para observar el efecto de la intervención otorgada sobre los marcadores bioquímicos y clínicos que corresponden al síndrome metabólico. La disminución significativa en los niveles de TG da evidencia que la atención farmacéutica tuvo un efecto positivo en el control de este parámetro observándose una reducción ($p=0.019$) a los 6 y 12 meses de SFT.

Al realizar el análisis de acuerdo con la clasificación propuesta por el NCEP ATP-III, se pudo observar que la población se concentra en los valores altos de TG, pero un efecto positivo fue observado ya que, de 44 pacientes categorizados en niveles altos, 9 disminuyeron sus niveles llegando a la categoría de normalidad a los 12 meses de SFT. Los niveles de TG analizados de acuerdo con el RCV de la muestra también mejoraron con el SFT, y aunque sin significancia estadística esta disminución fue de ≈ 50 mg/dL al cabo de 12 meses, siendo un buen indicador de que la alianza terapéutica y el SFT tienen un efecto en la reducción de este parámetro metabólico. Los niveles elevados de TG se observan con frecuencia en las PVV con TAR que presentan dislipidemia aterogénica, caracterizada por c-HDL bajo y niveles elevados de TG, acompañado de elevaciones variables de colesterol total y c-LDL (14).

El c-HDL también fue analizado en las PVV que se encontraban en SFT, según la clasificación propuesta por NCEP ATP-III, se encontró que la mayoría de la población estudiada tiene c-HDL bajo, estos resultados no sorprenden puesto que otras poblaciones de PVV presentan este patrón metabólico. Un estudio en población española que vive con VIH reporta que el 29.3% tiene una concentración de c-HDL <40 mg/dL, lo cual no solo habla de un factor asociado a SM sino también del aumento de RCV (76). El mecanismo responsable de la inducción de la dislipidemia en las PVV todavía no está completamente elucidado y aún no está establecido si la dislipidemia ocurre por un efecto directo de la TAR o si es resultado de la interacción entre diversos factores, como el tratamiento antirretroviral, la predisposición genética, factores como la dieta y el ejercicio físico u otros factores como la respuesta del hospedero a la infección por el VIH. Entre otros factores se ha propuesto una teoría basada en la homología entre el sitio catalítico de la proteasa del VIH (donde ocurre la unión de los inhibidores de proteasa) y proteínas implicadas en el

metabolismo lipídico: CRABP-1 (Proteína citoplasmática de unión a ácido retinoico tipo 1) y LRP (Proteína relacionada con receptores de lipoproteínas de baja densidad). De ese modo, los inhibidores de proteasa inhiben etapas importantes del metabolismo humano, al bloquear la acción de la CRBP-1 y se unen la LRP, resultando en hiperlipidemia. En razón a la ocupación del sitio de la CRBP-1, los inhibidores de proteasa determinarían una interrupción en la metabolización del ácido retinoico y menor actividad de la PPAR- γ (*Peroxisome-proliferator-activated receptor type gamma*), receptor importante para la diferenciación de los adipocitos y en la apoptosis de estas células, además de mejorar la sensibilidad periférica a la insulina. Estos fenómenos conducen a la hiperlipidemia por reducción del almacenamiento periférico y aumento de la liberación de lípidos en la corriente sanguínea (76, 77). Por otro lado, la inhibición de la LRP implica menor captación de TG por el hígado y menor clivaje de estos a ácidos grasos y glicerol, que debería ocurrir por actividad del complejo LRP-LPL (lipasa lipoproteica). Esta hipertrigliceridemia sería la responsable del aumento de la resistencia a la insulina que puede culminar en DMT2, que en este estudio fue uno de los factores de riesgo para SM menos frecuente. Es importante mencionar que en pacientes con infección VIH sin tratamiento se suele observar un patrón característico, con CT y c-HDL bajos y TG elevados (71).

Los niveles de colesterol total de las PVV de la clínica no mostraron diferencias entre hombres y mujeres observándose que, para ambos géneros, la concentración media de CT se encontraba en valores normales. Para las PVV en SFT, se encontró que el 81% tenían niveles de CT considerados deseables de acuerdo con los objetivos propuestos por el NCEP-ATP-III y además se observó una disminución de este parámetro a lo largo del SFT, por lo que se considera que una intervención continua, así como una muestra de estudio más grande serán necesarias para comprobar si la disminución puede llegar a ser estadísticamente significativa.

Como parte del perfil de SM la presencia de diabetes o concentración de glucosa fuera de valores recomendados son considerados como factor de riesgo. Los resultados obtenidos en las PVV de la clínica de retrovirus no mostraron diferencia significativa en las concentraciones de glucosa entre hombres y mujeres. Este factor fue el menos frecuente y tuvo una prevalencia de 6.8% en la PVV, que fue menor a la prevalencia reportada de hiperglicemia y/o diabetes en pacientes italianos donde reportan 24% (66).

En los PVV en SFT a pesar de que no se encontró significancia estadística en la reducción de niveles de glucosa la disminución promedio es alentadora ya que de 113.2 ± 40.7 mg/dL disminuyó a 110.7 ± 44.4 mg/dL a los 6 meses del seguimiento y a 107.3 mg/dL a los 12 meses, este último valor se considera normal según lo especificado por la NCEP ATP-III. Además, se encontró que poco más del 70% de la población en SFT tiene niveles de glucosa <110 mg/dL, el resto de los pacientes (30%) se encontraban con niveles considerados factor de riesgo (≥ 110 mg/dL), en estos últimos, aunque sin significancia estadística, la disminución de los niveles de glucosa fue de ≈ 20 mg/dL en un lapso de 12 meses, por lo que el SFT a pesar de no llevar a esta población a valores meta, si influye en mantener y no aumentar los niveles de glucosa, un análisis más detallado deberá realizarse para ver que intervenciones propiciaron este efecto ya que en las PVV además de los estilos de vida se ha asociado al uso del TAR al riesgo de desarrollar DMT2 (78). Otros mecanismos propuestos para el desarrollo de DMT2 son la inflamación crónica que padecen los pacientes a causa de la infección por el VIH ya que cualquier infección (aguda o crónica) es causa de resistencia a la insulina; la infección por VIH no es la excepción (79). Otros estudios han hallado que el riesgo de diabetes es de cuatro a cinco veces mayor en hombres con VIH que toman TARAA en comparación con hombres sin infección, y que la coinfección con hepatitis C parece incrementar el riesgo de diabetes en las PVV (80). Un estudio que involucre variables de coinfecciones será necesario para observar si en nuestra población se incrementa el riesgo de diabetes al tener coinfección.

En cuanto al efecto del TARAA el 58.5% de las PVV tiene un esquema basado en IP como tercer componente y algunos estudios sugieren que los IP inhiben la actividad del transportador de glucosa GLUT-4, no se conoce con certeza su patogénesis, pero como anteriormente se comentó los IP pueden unirse a la proteína CRABP-1 y a las proteínas relacionadas con receptores de lipoproteínas, disminuyendo la activación de los receptores del ácido retinoico y de los receptores PPAR- γ . Así, los pacientes que toman TARAA tienen una reducción de aproximadamente 50% en la utilización total de la glucosa estimulada por insulina y de su consumo por vía oxidativa y no oxidativa, además las PVV usan ITRAN como eje central de tratamiento y estos pueden afectar la función mitocondrial y el metabolismo de adipocitos al inhibir la ADN polimerasa γ , lo que puede conducir a depleción progresiva del ADN mitocondrial, alteración en la transcripción, la síntesis y pérdida de la función de fosforilación oxidativa (66).

Cuales quiera, que sean los mecanismos que desarrollan esta desregulación metabólica, el uso de tratamientos antirretrovirales con menos efectos tóxicos, así como el uso de medidas farmacológicas y no farmacológicas son de gran utilidad para mejorar la calidad de vida de los pacientes al evitar el desarrollo de diabetes.

La circunferencia de cintura fuera de los valores normales fue el penúltimo factor de riesgo que se observó en las PVV de la clínica, con una prevalencia de 13.1%. Existen limitados estudios sobre la circunferencia de cintura en población mexicana, pero se ha reportado que la resistencia a la insulina es más frecuente si existe lipodistrofia. Se considera que 35% de las PVV y que presentan lipodistrofia tienen intolerancia a la glucosa. Por eso la prevalencia encontrada puede estar asociada con los datos obtenidos de glucosa/DMT2 en nuestra población. Se ha reportado que existe asociación positiva entre la circunferencia de cintura y la insulina de ayuno y negativa con la circunferencia del muslo; por lo tanto, el aumento en la grasa visceral como la disminución en la grasa subcutánea contribuyen a la resistencia a la insulina (80).

Diferentes estudios han descrito la asociación entre lipohipertrofia con esquemas que contienen IP, edad, género femenino, carga viral elevada, duración de la terapia ARV e IMC elevado, y asociación entre lipoatrofia y bajo IMC, esquemas que incluyen estavudina, y duración de la infección por VIH. Estos factores pueden estar directamente implicados o asociados con otros como la dieta, ejercicio y factores genéticos, los cuales influyen de una manera que aún no se conoce con exactitud (81). El término lipodistrofia se refiere a cualquier alteración en el metabolismo de las grasas; pero también corresponde a las alteraciones morfológicas del trastorno metabólico graso, inicia con la pérdida del tejido adiposo subcutáneo en la cara, en la pared abdominal y en las extremidades. Más adelante, la grasa se deposita en sitios anormales como las vísceras intraabdominales, el cuello, sobre la columna dorso-cervical (giba de búfalo) y en el tórax superior (82). La prevalencia de lipodistrofia es muy variable (8-84%) debido a las diferencias en los criterios diagnósticos, en la selección de la población estudiada y la duración del seguimiento (83).

En el caso de las PVV en SFT, se encontró que más de la mitad de la población masculina se encuentra dentro de los criterios aceptables de *circunferencia de cintura*, tanto para estos pacientes como para los que se encuentran fuera de los criterios

recomendables no se observaron cambios significativos en el perímetro abdominal a lo largo del SFT. Al contrario de los hombres se observó que más de la mitad de las mujeres presentaba valores fuera de las recomendaciones propuestas por el NCEP ATP-III y a lo largo del SFT no se encontraron variaciones significativas. Sin embargo, estos datos no asombran debido a que en otros estudios se ha encontrado que, en el grupo de las mujeres, la lipodistrofia sólo se asoció a una mayor presencia de obesidad central e hipertrigliceridemia (84). Un estudio más corrobora estos hallazgos, y demuestra que el índice cintura/cadera, como parámetro antropométrico de distribución anómala de la grasa, se asocia de forma significativa con marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, la interleucina 6 y la adiponectina en mujeres con infección por el VIH (85). Por lo que será necesario evaluar los parámetros antes mencionados en nuestra población. Este como los otros factores de riesgo pueden ser mejorados mediante intervenciones del equipo de salud que promuevan estilos de vida más saludables, además de ofrecer terapias farmacológicas que actualmente se encuentran disponibles y presentan efectos metabólicos más favorables.

La hipertensión arterial tuvo una prevalencia de 17.2% en las PVV y a diferencia de los otros factores de riesgo que conforman al SM no hay evidencia de que la infección por VIH se asocie a un mayor riesgo de HTA (14). Sin embargo, algunas investigaciones proponen distintos mecanismos por los que se presenta la hipertensión en las PVV entre estos, la resistencia a la insulina asociada a la TAR, que causa incremento de la actividad simpática y retención de sodio, lo que conlleva a la hipertensión (86). En cuanto a la prevalencia encontrada podemos observar que nuestra población se encuentra en la media cuando la comparamos con otros estudios, como el estudio DAD que reporta 14.4 % de pacientes en algún estadio de HTA, así como una población venezolana reporta una prevalencia de 35.2% que comparada con nuestra población es más elevada (82). De acuerdo con estos datos no es de extrañar que la presencia de tensión arterial sistólica elevada fuera en nuestra población el tercer componente más frecuente del SM, además se observó que los niveles de TA no caen en categorías que vayan más allá de HTA grado 2.

La tensión arterial sistólica fue clasificada de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999 para el análisis de las PVV en SFT, bajo esta

clasificación se encontró una distribución más concentrada en tensión arterial óptima y normal, un dato negativo observado fue que ningún paciente en SFT se encontraba con hipertensión grado 1 en tiempo basal, sin embargo 5 pacientes se encontraron en esa categoría al final del seguimiento. A pesar de este resultado es importante señalar que la elevación de la TA en ningún paciente llegó a hipertensión grado 2 y/o 3 durante el SFT.

En cuanto la TA diastólica se encontró que la mayor parte de los pacientes en SFT estaban en categorías óptimas y normales, y de 6 pacientes en categoría de HTA grado 1 en tiempo basal, solo 2 continuaron en esa categoría al finalizar el SFT. No hubo reporte de pacientes con hipertensión grado 2 y 3, lo cual muestra que este parámetro no está descontrolado en la población estudiada. Algunos factores asociados o que predisponen la HTA en PVV son cifras bajas de CD4⁺, mayor edad, género masculino, mayor IMC, lipodistrofia, índice cintura-cadera aumentado, diabetes, obesidad central o CT elevado y como se había comentado no hay evidencia de que el tratamiento antirretroviral influya sobre el riesgo de HTA en PVV (87).

Riesgo cardiovascular

La estimación del *riesgo cardiovascular* se evaluó en las PVV de la clínica de retrovirus, observándose diferencia significativa entre los valores de mujeres y hombres siendo estos últimos los que tienen en promedio un RCV más elevado ($p < 0.001$). La variación del RCV entre la población es amplia con un intervalo que va de 0.3% a 37%, por tal motivo se realizó una estratificación con el RCV basal. Aunque el promedio general del RCV en las PVV no es alto ($3.7\% \pm 3.8\%$), identificar las características de los pacientes con valores extremos son de gran utilidad para contener el incremento del RCV, ya que en diversos estudios se ha observado de manera general que el RCV esta aumentado en las PVV en comparación de las personas sin infección. Esta afirmación se basa en estudios de cohortes que han mostrado una mayor tasa de infarto agudo de miocardio o cardiopatía isquémica, con un riesgo que oscila entre un 75% a un 200% más en las PVV en tratamiento antirretroviral que en la población general (88). Este hecho es debido a una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales en las PVV que en su mayoría son dependientes del huésped como la hipertensión, la diabetes y dislipemia en comparación con personas no infectadas. Sin embargo, algunos

estudios no han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de población (89, 90).

El análisis de riesgo cardiovascular de las PVV en SFT mostró una disminución de riesgo que fue de 6.3% a 5.9% y aunque sin significancia estadística este descenso muestra que la intervención realizada contribuyó a que el RCV disminuyera. Cuando se realizó el análisis de acuerdo con el género tampoco se encontró diferencia significativa, pero se pudo observar que los hombres tanto en las PVV como en la de SFT en promedio tienen un RCV más elevado comparado con las mujeres ($p>0.05$), una explicación puede apoyarse en lo reportado por un estudio donde se establece que la edad de las mujeres puede tener esta influencia, ya que en la premenopausia se encuentra relativamente protegida de la enfermedad cardiovascular, en parte por el efecto de los estrógenos en el metabolismo lipoproteico. De hecho, los resultados del estudio DAD indican que el sexo femenino es un factor protector para el riesgo de infarto de miocardio (84).

Los mecanismos por los cuales la infección por el VIH puede contribuir al RCV son variados y puede ser tanto directamente a través de la activación inmune y la inflamación, como indirectamente a través de la inmunodeficiencia que provoca el virus. Así, la aterosclerosis se considera un proceso inflamatorio crónico. Se sabe que la infección por el VIH produce disfunción endotelial, observándose en estudios *in vitro* e *in vivo* que el VIH infecta a las células del músculo liso y promueve la secreción de citoquinas proinflamatorias (91, 92). También, experimentos *in vitro* han demostrado que la proteína viral gp120 del VIH induce una interacción adhesiva entre los receptores CXCR4 de las células CD4⁺ y el endotelio vascular lo que resulta en un aumento de la inflamación. El VIH también induce estrés oxidativo vascular y depleción del óxido nítrico en ratas transgénicas (93) por lo que es difícil saber cuáles son los mecanismos o factores implicados en el RCV de nuestra población. Por lo que en este trabajo se calculó el RCV observándose los cambios en los parámetros bioquímicos, clínicos y moleculares disponibles.

La estratificación del RCV en las PVV de la clínica se realizó utilizando un punto de corte de 7.5% aplicado por la recomendación propuesta por el NCEP ATP-III sobre el uso de tratamiento farmacológico en pacientes con un RCV $\geq 7.5\%$. Aunque este punto de cohorte no ha sido documentado y no es considerado como de alto riesgo para otras investigaciones que consideran un alto RCV a valores $\geq 20\%$. El análisis mostró que en

12 meses hubo un incremento importante del RCV, el cual estadísticamente resulto significativo en 20 pacientes del grupo categorizado de manera basal de bajo RCV ($p<0.001$), este drástico aumento fue analizado y se encontró en los niveles de glucosa, colesterol y de TA sistólica un aumento significativo. En los 11 pacientes que de manera basal se encontraban en el grupo de alto RCV y tuvieron una disminución importante de este, se observó que los parámetros modificados fueron los niveles de glucosa, triglicéridos y TA sistólica, teniendo en cuenta que la modificación en los valores de estos parámetros puede aportar un cambio sustancial en el RCV de las PVV. De ahí la importancia de implementar intervenciones como el seguimiento farmacoterapéutico y la alianza terapéutica, en donde la identificación y modificación del RCV mediante la implementación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas pueden modificar los parámetros bioquímicos y clínicos a niveles que no pongan en riesgo la salud del paciente.

El análisis de RCV en las PVV en SFT mostró una reducción a los 12 meses de seguimiento ($p=0.917$). En esta muestra de acuerdo con el género no se encontró diferencia significativa, pero se pudo observar que los hombres en promedio tienen un RCV más elevado comparado con las mujeres. Al igual que en la población total, en la población en SFT se realizó una estratificación del RCV con el punto de corte de 7.5%, esta mostró que en el tiempo basal el 71% de la población en SFT tenía un RCV bajo, y como resultado positivo de la atención farmacéutica a los 12 meses el porcentaje de pacientes con RCV bajo se incrementó a 76%. Aunque no se observó significancia estadística en el cambio de RCV a lo largo del SFT, si se pudieron constatar variaciones favorecedoras en los parámetros bioquímicos analizados.

De acuerdo con la estratificación del *RCV con el punto de corte de 7.5%* se observó que 56 pacientes se encontraban en el grupo de bajo riesgo y 23 en el grupo de alto RCV. El grupo de pacientes dentro del bajo riesgo son más jóvenes que los del grupo de alto riesgo ($p<0.001$). También se observó que los pacientes con alto RCV tienen en promedio al menos dos años más con la infección de VIH.

En pacientes del grupo de alto RCV no se encontró significancia estadística en el cambio del riesgo a lo largo del SFT, pero sí se pudo observar que a los 12 meses parámetros como los *niveles de TG* en ambos grupos tuvieron un descenso, este está relacionado con el uso de la terapia hipolipemiente que fue una de las acciones realizadas

durante el SFT. Por lo que se considera que el SFT tuvo un impacto positivo en los niveles de TG, siendo este parámetro más sensible en las PVV de bajo RCV ($p=0.065$). La falta de monitoreo en hábitos como ejercicio y dieta deberán ser estudiados más adelante para observar su contribución en la disminución de este parámetro.

En las PVV de la clínica los *niveles de c-HDL* tuvieron un aumento no significativo en el grupo de alto RCV, y en efecto de manera basal los niveles se encontraban disminuidos tanto en hombres como en mujeres, lo que concuerda con lo publicado en otros estudios, en donde se menciona que la infección por el VIH produce una reducción de c-HDL (90). Siendo común que el paciente infectado por el VIH sin tratamiento tenga el c-HDL más bajo en comparación con la población no infectada, aunque no se sabe cómo el VIH puede realizar este efecto, se ha propuesto que los macrófagos infectados por el virus podrían convertirse en células espumosas defectuosas, por no llevarse a cabo el transporte de colesterol inverso, por lo tanto, no se evita la formación de la placa en la pared vascular (94, 95).

Como se había observado en el análisis del total de las PVV, los pacientes en SFT tampoco mostraron cambios significativos en los niveles de c-HDL, esta falta de variación se observó en ambos géneros, se deberá estudiar con más detalle si una intervención farmacológica intensa debe utilizarse en esta población para lograr observar cambios en los niveles de c-HDL.

El colesterol total es un componente que está relacionado a su contribución como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, por esta razón los niveles de colesterol necesitan ser monitoreados constantemente en las PVV que usan TARAA.

El grupo total de las PVV de la clínica que estaban categorizados con bajo RCV, mostraron un incremento significativo en los niveles de CT, este parámetro fue uno de los que cambio significativamente en los pacientes que se consideraron con cambio extremo de RCV. Para este grupo de RCV el uso de regímenes basados en IP + ITRAN fueron los más utilizados y como se había comentado anteriormente estos esquemas de tratamiento pueden provocar la desregulación metabólica observada.

En el grupo de alto RCV se observó una reducción en los *niveles de CT*, esto ocurrió a causa del amplio uso de terapia hipolipemiente utilizada especialmente en estos pacientes. Siendo el uso de estatinas la terapia más común en este estudio, por ser el tratamiento recomendado por el NCEP ATP-III para reducir el RCV. Asimismo, un estudio

previo, reportó la disminución de un 9% a un 5.8% en la prevalencia de infarto al miocardio en pacientes que recibían estatinas (22). También en las PVV en SFT se observó disminución en los niveles de CT de más de 10 mg/dL en un lapso de 12 meses de SFT, en el grupo de alto RCV y aunque sin significancia estadística una reducción en este parámetro muestra un efecto positivo al no incrementar el RCV aún más. No obstante, un estudio con una muestra más grande podría permitir observar la magnitud del cambio.

Los resultados de niveles de glucosa y/o diagnóstico de DMT2 en nuestro estudio no sorprenden debido a la elevada prevalencia de esta enfermedad en México, sin embargo, este resultado difiere del estudio DAD en el cual se observa que la prevalencia de DMT2 varía entre régimen farmacológico y esta variación va de un 1.01% en pacientes que no están recibiendo TARA a un 4.3% en pacientes que reciben IP e ITRANN (19).

Asimismo, se puede observar que los pacientes con bajo RCV tuvieron un incremento significativo en los niveles de glucosa plasmática sin embargo este valor sigue manteniéndose en control de acuerdo con los criterios del NCEP ATP-III. Este incremento puede deberse a la disminución de la sensibilidad a la insulina que ocurre en las PVV como se explicó anteriormente.

En el caso de los PVV en SFT se observó una reducción en los niveles de glucosa, y a pesar de que esta reducción no mostró significancia estadística, es importante señalar que, al cabo de los 12 meses de seguimiento el nivel promedio de glucosa se encontraba debajo del valor considerado factor de riesgo.

Cuando se analizaron los niveles de glucosa en las PVV en SFT de acuerdo con el RCV, se encontró que aunque sin significancia estadística, ambos grupos mostraron disminución en los niveles de glucosa, este resultado es considerado positivo debido a que es evidente que en el lapso de la atención farmacéutica los niveles de glucosa descendieron, en otras intervenciones farmacéuticas han reportado este parámetro sensible a la intervención farmacéutica (96).

En cuanto a la tensión arterial del total de las PVV de la clínica, el grupo de bajo RCV presentó un aumento significativo tanto en la TA sistólica como en la diastólica pero este aumento no sobrepasa niveles de referencia así que no se consideró hipertensión como tal. Por el contrario, el grupo de alto RCV tuvo una disminución significativa tanto en la TA sistólica como en la diastólica, como se observa con otros parámetros este grupo

pudo mantener ese control por el uso del tratamiento antihipertensivo característico de la población categorizada en alto RCV.

En las PVV en SFT la tensión arterial sistólica fue un parámetro en el que se pudo observar un descenso en ambos grupos de RCV, en cuanto a la tensión arterial diastólica una disminución marginalmente significativa se observa en el grupo de alto RCV, este resultado concuerda en efecto con el hecho de que los pacientes de este grupo están bajo tratamiento antihipertensivo y al mejorar la adherencia a los tratamientos farmacológicos las cifras de TA también mejoran.

La *terapia* antirretroviral utilizada en el total de las PVV de la clínica, esta principalmente compuesta por el uso de IP junto con ITRAN lo que coincide con lo reportado en el estudio DAD (13, 97). La TAR en las PVV es de suma importancia ya que su uso se ha asociado a un aumento del RCV por causa de los efectos metabólicos y también debido a los cambios que se producen en la composición corporal de la grasa, aunque se considera que este efecto es producido en menor medida que la infección por VIH (14). El estudio DAD también indica que la incidencia de infarto de miocardio en las PVV es baja (3,5 casos por 1.000 persona-años) y los factores clásicos de RCV muestran mayor contribución al desarrollo del infarto de miocardio que la exposición a los IP (16% de incremento de riesgo por año de exposición al fármaco) (97).

Otros estudios manifiestan que el uso de IP y de ITRANN o ambos, incrementan la prevalencia de enfermedad cardiovascular en aproximadamente 25% y el riesgo de infarto de miocardio incrementa más de 26% por cada año de exposición a la TAR esto es debido probablemente por los mecanismos descritos anteriormente (20, 98, 99). Por lo que el uso prolongado (>10 años) de la TARA en el grupo con alto RCV es consistente con lo reportado en otros estudios (13, 100). Nuestro estudio encontró una prevalencia de 2.6% de infarto de miocardio en la población (eventos reportados en el expediente clínico), que es bastante menor que la reportada en otros trabajos, pero la cual podría estar relacionada al uso de IP e ITRANN, sin embargo, un estudio más minucioso deberá realizarse.

La evaluación del *conteo de linfocitos CD4⁺* también se realizó para observar su comportamiento entre ambos grupos de riesgo, aunque sin significancia estadística en el

grupo de bajo RCV se observó un aumento de linfocitos a lo largo del SFT, por el contrario, los pacientes con alto RCV tuvieron una pequeña disminución en los conteos de linfocitos CD4⁺, en este sentido es importante destacar que se ha reportado previamente que tener un bajo conteo de linfocitos CD4⁺ se asocia con un aumento del riesgo de ataque al corazón (101, 102).

Datos de las PVV

El uso de *tratamientos farmacológicos* en las PVV en SFT resultó ser elevado, la polimedicación se observó durante todo el SFT en más del 70% de los pacientes, lo que expone a la población en estudio a riesgos como mayor probabilidad de interacciones farmacológicas, efectos adversos y menor adherencia terapéutica por lo que no se consigue la mejoría clínica deseada. A pesar de que en nuestro estudio no existen cambios significativos en la cantidad de medicamentos utilizados a lo largo del seguimiento, parte de la atención farmacéutica se centró en verificar que los medicamentos prescritos fueran los necesarios para el control metabólico (más del 70% de la población en estudio requiere estatinas para el control de la dislipidemia), y enfermedades concomitantes que presenta este tipo de población. Además, la incidencia de eventos adversos debidos a fármacos y la posibilidad de interacciones medicamentosas o medicamento-tratamiento antirretroviral fueron cuidadosamente evaluadas durante el SFT y fueron tratados como PRM o RNM.

En el estudio se analizaron algunos *hábitos* que pueden tener relevancia en la calidad de vida de las PVV. Se observó en los datos basales que el 80% de la población total de las PVV reportó no tener el hábito del *tabaquismo*. Los resultados encontrados en este estudio difieren de lo reportado en otros, donde señalan que las tasas de tabaquismo entre los adultos con infección por VIH en todo el mundo son generalmente más altas que las tasas de la población en general (24, 103).

Sin embargo, cuando se estratificó a la población se encontró que el 82% de los pacientes del grupo de bajo RCV no fumaban, mientras que el 69% de la población de alto RCV tenía el hábito del tabaquismo, lo que resulta congruente con investigaciones que relacionan un aumento del RCV con este hábito.

En las PVV en SFT se encontró que el 65.9% tenía este hábito, lo que es parecido con los resultados de un estudio en población española el cual mostró una prevalencia similar, demostrando que este hábito es el factor de riesgo predominante y su prevalencia varía de un 46% a un 77.1% (104). A pesar de que el hábito del tabaco en las PVV en SFT es común fueron observados resultados positivos al finalizar el SFT con una reducción en su consumo de más del 30, por lo que la atención farmacéutica en esta población contribuyó a reducir la prevalencia del tabaquismo en esta población.

A pesar de que el *uso de drogas* inyectables es el modo de transmisión principal para aproximadamente el 10% de las infecciones de VIH a nivel global, y 30% de las infecciones fuera de África sub-Sahariana, la prevención de la transmisión del VIH a través del uso de drogas inyectables es uno de los desafíos claves para reducir la carga de VIH (7). Aunque no se cuenta con la información de todas las PVV de la clínica, nos podemos dar una idea de que el consumo de drogas en las PVV en SFT no es muy alto y que además este hábito disminuyó de un 15.9% a un 1.2% en el transcurso del seguimiento. Otro hábito que se vio modificado fue el del consumo de alcohol en las PVV en SFT, ya que tuvo una disminución que va de 69% a 39%, esta disminución significativa pudo estar influida tanto por la alianza terapéutica como por la educación sanitaria, ya que el conocimiento de los efectos negativos del consumo de alcohol concomitantemente con el TAR alerta y motiva a los pacientes al cambio de estos hábitos.

La atención farmacéutica otorgada a través del SFT y la alianza terapéutica desarrollada a lo largo del SFT con el equipo de salud de la clínica de retrovirus además de mostrar un efecto positivo en los niveles bioquímicos y moleculares, mostraron que la intervención educativa mejora el conocimiento de la enfermedad esto se ha observado en trabajos previos en consecuencia el número de PRM y RNM disminuyeron en las PVV a lo largo del SFT (34, 105).

De manera inicial 102 PRM fueron identificados mediante la primera entrevista, el número de PRM disminuyó, identificando 77 PRM a los 6 meses y 48 PRM a los 12 meses de seguimiento. No se encontró un trabajo con características parecidas a las de nuestra población, pero con el efecto de observar si poblaciones con PVV tienen similitudes en cuanto a la frecuencia de PRM identificados, se examinó un estudio realizado en población peruana que reporta la detección de 296 PRM lo que equivale a

2.8 PRM por paciente (106) dato que resulta más alto cuando es comparado con nuestra población que de manera basal tuvieron en promedio 1.2 PRM por paciente, llegando a la identificación de 1 PRM por paciente a los 6 y 12 meses. Al analizar los PRM por tipo se pudo observar que el PRM más frecuente es el de dosis, pauta y/o duración no adecuada, teniendo en cuenta de que se trata de una población polimedificada este resultado no es de extrañar, lo mismo sucede con el PRM de incumplimiento que fue el segundo encontrado con más frecuencia y se encuentra relacionado con la adherencia al tratamiento que será discutida más adelante.

Los RNM identificados principalmente fueron los que tienen que ver con la efectividad, seguidos de seguridad y necesidad. Como se observó en el análisis de los PRM la asociación de una administración no adecuada, así como pauta o duración de tratamiento no adecuada fue un problema frecuente en las PVV en seguimiento y el uso inadecuado de los medicamentos dio como RNM principal la hipertrigliceridemia, parámetro que se observó con mucha frecuencia, pero que también disminuyó con la atención farmacéutica, este efecto negativo de la TARAA se ha observado en otras poblaciones como en un estudio peruano donde la hipertrigliceridemia es el RNM presente en el 55.5% de su población (107). Otro RNM observado con frecuencia en nuestra población fue la hiperglucemia que aunque tuvo un descenso a lo largo del SFT este no mostró significancia estadística, la hiperglucemia también se ha asociado a efectos de la TARAA, el tercer RNM que se identificó fue la hipertensión arterial sistólica que también tuvo una reducción a lo largo del SFT, pero sin llegar a ser estadísticamente significativa, sin embargo este parámetro no está asociado al uso de la terapia antirretroviral. Finalmente, el cuarto RNM observado fue la detección de carga viral >40 copias, que también disminuye en frecuencia, probablemente por el aumento de adherencia a la terapia antirretroviral resultado de la atención farmacéutica.

Algunas de las características de las PVV que presentaron PRM fue que las mujeres presentan más PRM en comparación de los hombres, además tienen mayor edad y más tiempo con el tratamiento antirretroviral.

Los RNM detectados generaron acciones farmacéuticas, que fueron aceptadas en 100% tanto por el equipo médico como los pacientes. Estas acciones abarcaron la monitorización de cargas virales, función renal y/ o perfil hepático, sugerencia de

incorporación de fármacos o cambios de la TARAA, elaboración de cronograma de administración de medicamentos (evitando la administración simultánea de fármacos potencialmente interactuantes, o de modificación de hábitos alimenticios con el uso de la TAR) y como se comentó anteriormente reforzar los conocimientos de la enfermedad y/o tratamiento a manera de fomentar la adherencia a la terapia farmacológica ya que la falta de cumplimiento o adherencia a la terapia es quizás la principal causa de fracaso terapéutico.

Desde el punto de vista clínico, la gravedad de los efectos adversos provocados por el TAR (a medio y largo plazo) es una de las principales causas de suspensión y/o *modificación de la terapia* en el paciente *naive*, tal y como queda establecido en un estudio en la que la toxicidad del TAR fue a causa del 58% de los cambios de la terapia en una cohorte de 556 pacientes (108). El cambio de tratamiento en esta población se realizó de manera proactiva con el fin de disminuir los RNM antes mencionados cuyo espectro fue principalmente metabólico. Como se pudo observar el uso del IP saquinavir fue suspendido y se añadió el IP atazanavir que ha demostrado tener un efecto metabólico más favorable (109). Estos cambios de tratamiento suponen la disminución en los niveles de parámetros como lo son los TG, glucosa y CT, que complementado con la terapia hipolipemiente muestran el efecto de la intervención. En cuanto al tiempo que debe transcurrir para poder observar cambios en los parámetros muchos estudios tienen resultados a las 48 semanas después de hacer el cambio de TAR (110) por lo que podemos considerar confiables los cambios observados en este estudio. Otro trabajo español analizó una cohorte de 401 pacientes y encontró que los efectos adversos aparecen como causa para suspender o modificar el TAR en un porcentaje del 46,2% para el tratamiento de inicio, 49,1% para el segundo tratamiento y 47,1% para el tercero (111).

Las acciones farmacéuticas que destacaron fue la modificación sobre la cantidad del medicamento, esta actividad fue realizada junto con el médico responsable de la clínica de retrovirus, confirmando así que la alianza terapéutica puede ser utilizada en esta población. Por último, la intervención educativa sobre el paciente permitió que la población tuviera acceso a materiales prácticos y educativos que permitieran un mejor entendimiento sobre su enfermedad y su tratamiento farmacológico. Estudios han

demostrado que tener un mejor conocimiento sobre estos aspectos aumentan la adherencia farmacológica y el conocimiento de la enfermedad (112, 113).

En las enfermedades crónicas se estima que para obtener resultados terapéuticos satisfactorios los grados de *adherencia* deben ser superiores al 80%, mientras que para los pacientes VIH-SIDA se requieren niveles superiores al 95% (114).

Los resultados obtenidos con el cuestionario SMAQ cuando se realiza de manera dicotómica muestran una baja adherencia basal, la cual mejora de un 33% a un 76% a los 12 meses de SFT. Cuando se analiza la adherencia con el cuestionario SMAQ semicuantitativo se observa que el 40% de la población en tiempo basal tiene una adherencia de 100-95% que aumenta a 46% a los 12 meses de SFT. Mayor número de pacientes se encontraron con adherencia de 85-94%. Al evaluar la adherencia con el cuestionario ESPA los resultados fueron similares al cuestionario SMAQ semicuantitativo y un aumento de 83% a 94% de PVV en el lapso de 12 meses se observó. Finalmente, en los 3 cuestionarios se observa un aumento en la adherencia de la población, sin embargo, esta necesitara ser reforzada ya que el aumento no llega al 100%. En cuanto al uso de cuestionarios para la medición de la adherencia se considera fue una herramienta adecuada y sencilla para detectar a los pacientes no adherentes en la práctica clínica.

La importancia en mejorar de la adherencia terapéutica en nuestra población radica en que diversos estudios han demostrado que adherencias superiores al 95% logran suprimir adecuadamente la carga viral; así también, se ha comprobado que se obtienen cargas virales indetectables en el 81% de los pacientes cuya adherencia se encuentra por encima del 90%; que la falla virológica se presenta en 61% en los pacientes cuya adherencia es del 80-94% y que la falla virológica se incrementa a 80% para adherencias menores de 80%. Debido a que la adherencia al tratamiento es un fenómeno vinculado al ser humano en su integridad son muchos los factores que están relacionados a la adherencia de la TARA (115). Según otros resultados, el SFT mejora los niveles de carga viral en esta población. En este contexto un estudio señaló que el nivel indetectable se alcanzó en el 94% de los pacientes después de 28 semanas de intervención farmacéutica (116). Otro estudio reportó que el 51,7% de los pacientes incluidos en un programa de adherencia alcanzaron niveles de carga viral indetectable después del periodo de seguimiento (531 días) (117). Por último, un estudio reportó que, mediante un programa de atención farmacéutica a pacientes con VIH, lograron que la carga viral se

mantuviera a un nivel indetectable en el 75% de los pacientes después de los 12 meses de seguimiento, lo que demuestra que la intervención del farmacéutico mediante el SFT en esta población ha contribuido a lograr el objetivo terapéutico a los 6 meses de seguimiento (118). Finalmente, también en nuestro estudio la intervención del farmacéutico mediante el SFT mejoró la adherencia al tratamiento antirretroviral provocando una reducción de la CV que se observó a los 6 y 12 meses de seguimiento, además la atención farmacéutica mejoró aspectos de cumplimiento y percepción del paciente sobre su tratamiento y enfermedad.

Brindar información a los pacientes sobre su enfermedad y los tratamientos en general mejora la adherencia, asimismo, eleva la satisfacción de los pacientes y mejora los resultados en la salud. Existen estudios que demuestran que los pacientes con mayor satisfacción con la información recibida sobre sus medicamentos mejoran la adherencia a los tratamientos en general. En el caso de TARAA, las reacciones adversas son frecuentes y conocidas con el uso de los ITRANN (Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa) y los IP. Estos regímenes tienen comúnmente efectos colaterales temporales como náuseas y diarreas; así como más duraderos como lipodistrofia y neuropatías (119). La bibliografía indica que una mejor adherencia ocurre con el uso de medicamentos que no presentan síntomas que con aquellos que provocan estos síntomas. Así, los pacientes interrumpen o solicitan modificaciones del tratamiento si presentan efectos adversos, reales o subjetivos, y estos efectos explican más los cambios de régimen que el mismo fracaso a la terapia, por lo que podría tomarse en cuenta la necesidad de información del paciente sobre potenciales reacciones adversas, para hacerlas de su conocimiento evitando que pudieran suspender el consumo de sus medicinas, si ocurriera alguna potencial reacción adversa; o supieran qué hacer si ocurriesen (94).

10. Conclusiones

- De acuerdo con la pregunta de investigación y los objetivos planteados, la implementación del seguimiento farmacoterapéutico y la alianza terapéutica en los pacientes que viven con VIH/SIDA de la Clínica de Retrovirus mostró beneficios en parámetros bioquímicos como el descenso significativo en los niveles de triglicéridos y aunque sin significancia estadística también se observó un descenso en niveles de colesterol total, glucosa, tensión arterial sistólica y CV.
- La falla inmunológica se observó en 2 pacientes y la falla virológica en 1 paciente del SFT. Un aumento en el conteo de linfocitos CD4⁺ y disminución de la carga viral también fueron notados a lo largo del SFT, aunque estos no tuvieron significancia estadística.
- Una reducción de 6.3% a 5.9% del RCV en las PVV en SFT fue observada a 12 meses de seguimiento. Con un punto de corte de 7.5% se categorizó a 23 pacientes en alto RCV en tiempo basal y a 56 en bajo RCV.
- Los problemas relacionados con los medicamentos identificados con mayor frecuencia fueron los de dosis pauta y/o duración no adecuada, seguidos de los de incumplimiento, asimismo, la alianza terapéutica consiguió disminuir la frecuencia de estos.
- Una disminución de 102 a 48 PRM se observó a lo largo del SFT. Los PRM más frecuentes fueron los de dosis/ pauta y/o duración no adecuada ocurrieron a lo largo del SFT.
- Los RNM de ineffectividad cuantitativa se identificaron con más frecuencia. Una disminución de 99 RNM a 51 RNM fue observada a lo largo de SFT siendo la hipertrigliceridemia el más común en la población.

- Un aumento en la adherencia farmacológica de los PVV fue observado a lo largo del SFT.
- En las PVV de la clínica de retrovirus de manera general se encontró una prevalencia de falla virológica de 4% y una prevalencia de falla inmunológica de 5.9%
- La prevalencia del síndrome metabólico de la PVV total de la clínica de retrovirus fue de 22.6%, los criterios para su determinación más frecuentes fueron la elevación de triglicéridos, la disminución de niveles de c-HDL y la hipertensión arterial.
- El RCV de las PVV de la clínica de retrovirus fue mayor en mujeres que en hombres ($2.3\% \pm 3.0$ en mujeres y $4.2\% \pm 3.9$ en hombres). Con el punto de corte de 7.5% se categorizó a 388 pacientes en bajo RCV y a 72 en alto RCV en tiempo basal. A 12 meses 20 pacientes categorizados en bajo RCV aumentaron su RCV a niveles que los categorizaron en alto riesgo y 11 de los pacientes que se encontraban el alto RCV disminuyeron a niveles que los categorizó en bajo RCV.

11. Bibliografía

1. Carrillo Maravilla E, Villegas Jiménez A. El descubrimiento del VIH en los albores de la epidemia del SIDA. *Revista de investigación clínica*. 2004;56:130-3.
2. Levy JA. *El VIH y La Patogenesis del Sida: Fondo De Cultura Economica USA*; 2008.
3. Castro K, Ward J, Slutsker L, Buehler J, Jaffe H, Berkelman R, et al. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults: Centers for Disease Control and Prevention 1993. 286-94 p.
4. Codina C, Martín M, Ibarra O. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. In: *Hospitalaria FEdF*, editor. *Farmacia hospitalaria. II. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* ed. Madrid, España 2002. p. 1493-516.
5. Pommier Y, Johnson, A. A., & Marchand. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nature reviews Drug discovery*. 2005;4:236.
6. (UNAIDS) JUNPoHA. *UNAIDS Data 2018*. Geneva, Switzerland: United Nations; 2018.
7. Vigilancia epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México, registro nacional 4to trimestre 2018. In: *Resumen de la Vigilancia Epidemiológica del Registro Nacional de Casos SIDA [Internet]*. CENSIDA. 2018.
8. Guevara F, Blanco F, Arredondo M. Inhibidores de la integrasa y raltegravir en el manejo de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana en la era de la resistencia a múltiples medicamentos. *Infectio*. 2010;14(2):132-42.
9. Services USDoHaH. FDA Approval of HIV Medicines <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/4697/inhibidores-posfijacion2019> [updated 3 abril 2019].
10. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy J-F. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nature Reviews Microbiology*. 2013;11:877.
11. Sida CNpIPyeCdVy. *Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH*. 8va ed. (Conasida) CNpIPyCdS, editor. México: Secretaría de Salud; 2018 27 de marzo de 2015. 185 p.

12. Grupo de Estudio del S. 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 2013). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;602-.
13. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular Disease Risk Factors in HIV Patients-Association with Antiretroviral Therapy. Results from the DAD Study. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2004;12(1):62.
14. GEAM, SPNS, GeSIDA. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015;33(1):40.e1-.e16.
15. Salud OMDI. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: Pruebas para la acción. . Ginebra: Organización Panamericana de la Salud; 2004.
16. Moller DE, Kaufman KD. Metabolic Syndrome: A Clinical and Molecular Perspective. *Annual Review of Medicine*. 2004;56(1):45-62.
17. Tebas P, Henry WK, Matining R, Weng-Cherng D, Schmitz J, Valdez H, et al. Metabolic and immune activation effects of treatment interruption in chronic HIV-1 infection: implications for cardiovascular risk. *PLoS one*. 2008;3(4):e2021-e.
18. Wohl DA, Revuelta M, Reeds D, Shikuma C, Weihe J, Mulligan K, et al. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Metabolic Complications of HIV Infection and Its Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43(5):645-53.
19. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, D'Arminio Monforte A, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2010;17(5):491-501.
20. Crane H, E Van Rompaey S, M Kitahata M. Antiretroviral Medications Associated With Elevated Blood Pressure Among Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy 2006. 1019-26 p.
21. Guevara F, Cañón B, Liévano M, BLANCO F, MADRÍD E. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes infectados con VIH. *Acta Médica Colombiana* 2008;33:283.
22. Dubé MP, Glesby MJ, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Sprecher D, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy:

Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(5):613-27.

23. Valderrama Beltrán SL, Gualtero, Sandra Milena, Quiroga, Camilo, Garzón, Javier Ricardo, Lowenstein de Mendivelson, Ellen, Tamara, Jose Roberto, Garcia, Angel, Álvarez, Carlos, Castañeda, Carlos, Cataño, Juan Carlos, Botero, Claudia Pilar, Guevara, Freddy, García, José Fernando, Oñate, José, Posada, María Paulina, Sussmann, Otto, Zuluaga De León, Iván J., Arévalo-Mora, Leonardo, & Martínez Buitrago, Ernesto. . Evaluación y manejo del riesgo cardiovascular en infección por VIH. Consenso de expertos ACIN. *Infectio*. 2019;23:73-91.

24. Castro S, Santos R, Guerrero F, Rodríguez S, Góngora B, Bolaños C, et al. Riesgo cardiovascular en pacientes con VIH. *Med Int Mex*. 2008;24(4):284-8.

25. Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 49. 2008;49: S79-S85.

26. Moyle GJ, Gazzard BG, Cooper DA, Gatell J. Antiretroviral Therapy for HIV Infection. *Drugs*. 1998;55(3):383-404.

27. Suman S, Steven KG. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Metabolic and body composition effects of newer antiretrovirals in HIV-infected patients. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(5):R185-R202.

28. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.

29. Stone Neil J, Robinson Jennifer G, Lichtenstein Alice H, Bairey Merz CN, Blum Conrad B, Eckel Robert H, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation*. 2014;129(25_suppl_2):S1-S45.

30. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R, Working Group on H, Other D. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2003;169(9):921-4.

31. Faus Dáder MJ, Martínez-Romero F. La atención farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha. *Pharmaceutical care España*. 1999;1(1):52-61.
32. De Consenso C. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)2007.
33. Fajardo C BPP, Alcaide Andrade María, Martínez Olmos Juan, José M-M. Adaptación del Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico al nivel asistencial de atención primaria2005.
34. Tafur Valderrama EJ, Ortiz Alfaro C, García-Jiménez E, Faus Dader MJ, Martínez Martínez F. Impacto de la intervención farmacéutica en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes de un hospital de Lima (Perú). *Pharmaceutical Care España*. 2012;14(4).
35. Sabater Hernández D, Silva Castro MM, J. FDM. Método Dader: guía de seguimiento farmacoterapéutico. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (GIAF)2007.
36. Tafur Valderrama E. Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con VIH/SIDA: Evaluación de la adherencia y la calidad de vida relacionada a la salud en el centro médico naval "Cirujano Mayor Santiago Távara"-Perú. España: Universidad de Granada; 2010.
37. Experiencias exitosas en el manejo de la adherencia al tratamiento antirretroviral en Latinoamérica, (2011).
38. Arrondo Velasco A, Sainz Suberviola ML, Andrés Esteban EM, Iruin Sanz AI, Napal Lecumberri V. Factores relacionados con la adherencia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Farmacia Hospitalaria*. 2009;33(1):4-11.
39. Calderón Hernanz B, Santolaya Perrín R, Pérez Sanz C, Gómez Castillo JJ, Luque Infantes R. Detección de errores en la administración del tratamiento antirretroviral en pacientes externos. *Farmacia Hospitalaria*. 2004;28(3):201-4.
40. Verdugo RM, Galán, R. J., & González, C. A. Perspectiva multidisciplinaria del apoyo a la adherencia antirretroviral en Andalucía. Estudio Andhalusida. *Farmacia Hospitalaria*,. 2012;36:410-23.
41. Foisy MM, Akai PS. Pharmaceutical Care for HIV Patients on Directly Observed Therapy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(4):550-6.
42. Elgalib A, Aboud M, Kulasegaram R, Dimian C, Duncan A, Wierzbicki AS, et al. The assessment of metabolic syndrome in UK patients with HIV using two different definitions: CREATE 2 study. *Current Medical Research and Opinion*. 2011;27(1):63-9.

43. Biron A, Bobin-Dubigeon C, Volteau C, Piroth L, Perré P, Leport C, et al. Metabolic Syndrome in French HIV-Infected Patients: Prevalence and Predictive Factors After 3 Years of Antiretroviral Therapy. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2012;28(12):1672-8.
44. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and Risk Factors for New-Onset Diabetes in HIV-Infected Patients. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1224.
45. World Health Organization. International Classification of Diseases (CIE-10). In: Health DoM, editor. Geneva.: World Health Organization; 1991.
46. Frenk Mora J, Tapia Conyer R, Velázquez Monroy O, Lara Esqueda A, Tapia Olarte F, Martínez Marroquín Y, et al. Manual de procedimientos: toma de medidas clínicas y antropométricas en el adulto y adulto mayor 2002.
47. Salud Sd. Norma oficial mexicana, NOM-030-SSA2-1999. Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Secretaría de Salud ed. México: Secretaría de Salud; 1999.
48. López-Morales AB, Rangel-Gandarilla RA, Rodríguez-Martínez JL, González-Elizarraraz R, Nieto-Lucio L. Guía de práctica clínica. Intervenciones de enfermería en el adulto mayor con fractura de cadera. *Revista de Enfermería del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2013;23(3):153-61.
49. Joint United Nations PoHA, editor 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic 2014; Geneva, Switzerland: United Nations.
50. J. Rodgera A, Lodwicka R, Schechterb M, Deeksc S, Amind J, Gilsona R, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT Trials compared to Edith general population 2013. 979 p.
51. Alave J, Paz J, González E, Campos M, Rodríguez M, Willig J, et al. Factores asociados a falla virológica en pacientes infectados con VIH que reciben terapia anti-retroviral en un hospital público del Perú. *Revista chilena de infectología*. 2013;30:42-8.
52. Hawkins C, Sando D, Aris E, Chalamilla G, Ulenga N, Liu E, et al. HIV virological failure and drug resistance in a cohort of Tanzanian HIV-infected adults. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(7):1966-74.
53. Hassan AS, Nabwera HM, Mwaringa SM, Obonyo CA, Sanders EJ, Rinke de Wit TF, et al. HIV-1 virologic failure and acquired drug resistance among first-line antiretroviral experienced adults at a rural HIV clinic in coastal Kenya: a cross-sectional study. *AIDS Research and Therapy*. 2014;11(1):9.

54. Zuo Z, Liang S, Sun X, Bussell S, Yan J, Kan W, et al. Drug Resistance and Virological Failure among HIV-Infected Patients after a Decade of Antiretroviral Treatment Expansion in Eight Provinces of China. *PloS one*. 2016;11(12):e0166661-e.
55. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME, et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nature Medicine*. 1996;2(6):625-9.
56. Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G, et al. Mechanisms of Virologic Failure in Previously Untreated HIV-Infected Patients From a Trial of Induction-Maintenance Therapy. *JAMA*. 2000;283(2):205-11.
57. Serrano Vicente MC, Navarro Aznárez H, Carrera Lasfuentes P, Abad Sazatornil MR, Horna Oreja O, Rabanaque Hernández MJ. Efectividad y seguridad de la terapia de rescate en pacientes VIH. *Farmacia Hospitalaria*. 2012;36(4):187-93.
58. Prabhakar B, Banu A, Pavithra HB, Chandrashekhara P, Sasthri S. Immunological failure despite virological suppression in HIV seropositive individuals on antiretroviral therapy. *Indian journal of sexually transmitted diseases and AIDS*. 2011;32(2):94-8.
59. Qiu T, Ding P, Fu G, Huan X, Xu X, Zhang Z, et al. Immunologic treatment failure among HIV-infected adult patients in Jiangsu province, China. *Scientific Reports*. 2017;7:42381.
60. Yirdaw KD, Hattingh S. Prevalence and Predictors of Immunological Failure among HIV Patients on HAART in Southern Ethiopia. *PLOS ONE*. 2015;10(5):e0125826.
61. Ginwalla R, Chama E, Kawamya-Banda F, Thomas R, Mwiya M, Kankasa C. Prevalence of Clinical, Immunological and Virological Failure among Children on Haart at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia. *Medical Journal of Zambia*. 2012;39(3):1-5.
62. Noda Albelo AL, Vidal Tallet LA, Pérez Lastre JE, Cañete Villafranca R. Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH. *Revista Cubana de Medicina*. 2013;52:118-27.
63. Joint United Nations PoHA. Global AIDS Update 2017. In: UNAIDS, editor. *Global AIDS Update*; Geneva, Switzerland: United Nations; 2017. p. 1-16.
64. Krishnan S, Schouten JT, Atkinson B, Brown T, Wohl D, McComsey GA, et al. Metabolic syndrome before and after initiation of antiretroviral therapy in treatment-naive HIV-infected individuals. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2012;61(3):381-9.
65. Galli M, Ridolfo A, Adorni F, Gervasoni C, Ravasio L, Corisco L, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients

- treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2002;29(1):21-31.
66. Rodríguez Carranza SI, Aguilar Salinas CA. Anormalidades metabólicas en pacientes con infección por VIH. *Revista de investigación clínica*. 2004;56:193-208.
67. Porras-Méndez CMV, Reyes-Jiménez AE, Terán-González JO, Castro-D'Francis LJ. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes del Hospital Central Norte de Pemex con infección por VIH en tratamiento antirretroviral. *Med Int Mex*. 2015;31(3):254-8.
68. Muñoz A, Giraldo A, Henao O. *Guía de actuación Farmacéutica en pacientes con VIH*. 1 ed. Colombia: SIDA; 2006.
69. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with Optimized Background Therapy for Resistant HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):339-54.
70. Afani S A, Gallardo O AM. Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Revista chilena de infectología*. 2011;28:461-9.
71. Afani A, & Gallardo, A. M. . Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Revista chilena de infectología*. 2011;28: 461-9.
72. Paula AA, Falcão MC, Pacheco AG. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS research and therapy*. 2013;10(1):32-.
73. Palma Gámiz JL, Conget Donlo I, Bertomeu González V, Ascaso Gimilio JF, González Juanatey JR, Alegría Ezquerra E, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con enfermedad cardiovascular en España: estudio CLYDIA. *Medicina Clínica*. 2007;128(11):407-13.
74. Jericó C, Knobel H, Sorli ML, Montero M, Guelar A, Pedro-Botet J. Síndrome metabólico en pacientes con lipodistrofia infectados por el VIH. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2006;18(2):51-6.
75. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria. *Diabetes Care*. 2007;30(1):113.
76. Machado-Alba J, Machado-Duque M. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemia afiliados al sistema de salud en Colombia. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica* 2013;30:205-11.

77. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks H, Brabant G, Körner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors 1999. F63-70 p.
78. Nix LM, Tien PC. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular risk in HIV. *Current HIV/AIDS reports*. 2014;11(3):271-8.
79. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory Cytokines and the Risk to Develop Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2003;52(3):812.
80. Addy C, Gavrila A, Tsiodras S, Brodovicz K, W Karchmer A, S Mantzoros C. Hypoadiponectinemia Is Associated with Insulin Resistance, Hypertriglyceridemia, and Fat Redistribution in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy 2003. 627-36 p.
81. Muñoz-Hernández MR, Santos-Preciado JI, Pavía-Ruz N. Redistribución de grasa y alteraciones metabólicas en niños y adolescentes infectados por VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral altamente activo. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 2009;66:343-9.
82. Rodríguez Vidigal FF, Muñoz Sanz A. Alteraciones del metabolismo de los lípidos en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Una hipótesis acerca de su patogenia. *Medicina Clínica*. 2000;115(4):145-50.
83. Blanco Quintana F, García Benayas T, Soriano Vázquez V. Síndrome de lipodistrofia asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (I). Características generales y etiopatogenia. *Revista Clínica Española*. 2002;202(1):27-31.
84. Sorli Redó ML, Knobel Freud H, Montero M, Jericó Alba C, Guelar Grimberg A, Pedro-Botet Montoya J. Impacto del sexo en el síndrome de lipodistrofia en pacientes con infección por el VIH y su asociación con factores de riesgo cardiovascular. *Anales de Medicina Interna*. 2007;24:168-72.
85. E Dolan S, Hadigan C, M Killilea K, P Sullivan M, Hemphill L, S Lees R, et al. Increased Cardiovascular Disease Risk Indices in HIV-Infected Women 2005. 44-54 p.
86. Chirinos JR, Centeno Y, Granati J, Sandoval M, Santiago D. Enfermedad cardiovascular en el paciente con infección por el VIH/SIDA. *Revista Venezolana de Cardiología*. 2011;31(2):140-50.
87. de la Serna JIB, Zamora, F. X., Montes, M. L., García-Puig, J., & Arribas, J. R. Hipertensión arterial, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y tratamiento

antirretrovírico de gran actividad. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2010;28(1):32-7.

88. Gerstoft J, Obel N, Kronborg G, Hildebrandt PR, Thomsen HF, Sørensen HT, et al. Ischemic Heart Disease in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals: A Population-Based Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(12):1625-31.

89. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, Tebas P, et al. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *Aids*. 2007;21(9):1137-45.

90. Kingsley LA, Cuervo-Rojas J, Muñoz A, Palella FJ, Post W, Witt MD, et al. Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS (London, England)*. 2008;22(13):1589.

91. van Leuven SI, Franssen R, Kastelein J, Levi M, Stroes ES, Tak PP. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology*. 2007;47(1):3-7.

92. Kline ER, Kleinhenz DJ, Liang B, Dikalov S, Guidot DM, Hart CM, et al. Vascular oxidative stress and nitric oxide depletion in HIV-1 transgenic rats are reversed by glutathione restoration. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008.

93. Takano Y, Shimokado K, Hata Y, Yoshida M. HIV envelope protein gp120-triggered CD4+ T-cell adhesion to vascular endothelium is regulated via CD4 and CXCR4 receptors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2007;1772(5):549-55.

94. Carr A, Ory D. Does HIV cause cardiovascular disease? *PLoS medicine*. 2006;3(11):e496.

95. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Gutiérrez F. High-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients: evidence for an association with HIV-1 viral load, antiretroviral therapy status, and regimen composition. *AIDS patient care and STDs*. 2008;22(7):569-75.

96. Peter Gæde HL-A, Hans-Henrik Parving, Oluf Pedersen. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358:580-91.

97. Group DS, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, et al. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(17):1723-35.

98. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Patients Treated for Human Immunodeficiency Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(8):702-10.
99. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D, the Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database a. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men 2003. 2479-86 p.
100. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al. Impact of HIV Infection and HAART on Serum Lipids in Men. *JAMA*. 2003;289(22):2978-82.
101. Kaplan R, Kingsley L, Gange S, Benning L, Jacobson L, Lazar J, et al. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men 2008. 1615-24 p.
102. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS (London, England)*. 2008;22(7):841-8.
103. d'Arminio Monforte A, Casana M, Cicconi P, Bini T, Bongiovanni M, Pelucchi M, et al. Predictive factors of vascular intima media thickness in HIV-positive subjects. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;61(1):195-9.
104. Jericó C, Knobel, H., Sorli, M. L., Montero, M., Guelar, A., & Pedro-Botet, J. . Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. *Revista clinica espanola*. 2006;206:556-9.
105. Rathbun RC, Farmer K, Stephens J, Lockhart S. Impact of an adherence clinic on behavioral outcomes and virologic response in treatment of HIV infection 2005. 199-209 p.
106. Bernal F, Vásquez P, Rodríguez L, Gavrilovics A, Serri M. Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes chilenos con infección por VIH/SIDA hospitalizados en un centro de alta complejidad durante un período de un año. *Revista chilena de infectología*. 2015;32:50-6.
107. Moya Y, Bernal F, Rojas E, Barthel E. Seguimiento fármaco-terapéutico en pacientes ambulatorios con tratamiento anti-retroviral. *Revista chilena de infectología*. 2012;29:412-9.
108. Mocroft A, Youle M, Moore A, A. Sabin C, Madge S, Cozzi Lepri A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: Results from a single treatment centre 2001. 185-94 p.

109. Ruiz M, Andrade H. Alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes seropositivos para VIH con tratamiento Retroviral altamente efectivo. *Lipid metabolism disorders in HIV-positive patients under highly effective retroviral treatment* 2010.
110. Johnson M, Grinsztejn, B., Rodriguez, C., Coco, J., DeJesus, E., Lazzarin, A., ... & Wilber, R. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *Aids*. 2005;19:685-94.
111. Gratacòs L, Tuset M, Codina C, Miró JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Medicina Clínica*. 2006;126(7):241-5.
112. Keers JC, Blaauwwekel, E. E., Hania, M., Bouma, J., Scholten-Jaegers, S. M., Sanderman, R., & Links, T. P. Diabetes rehabilitation: development and first results of a Multidisciplinary Intensive Education Program for patients with prolonged self-management difficulties. *Patient Education and Counseling*. 2004;52:151-7.
113. Wermeille J, Bennie, M., Brown, I., & McKnight, J. Pharmaceutical care model for patients with type 2 diabetes: integration of the community pharmacist into the diabetes team—a pilot study. *Pharmacy World and Science*. 2004;26:18-25.
114. Sedeño Argilagos C, Cué Brugueras M. Actuación del profesional farmacéutico para mejorar la adherencia de los pacientes en sus tratamientos farmacoterapéuticos. *Revista Cubana de Farmacia*. 2008;42:0-.
115. Pacífico J, Gutiérrez C. Información sobre la medicación y adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes con VIH/SIDA de un hospital de Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2015;32:66-72.
116. Rathbun RC, Farmer, K. C., Stephens, J. R., & Lockhart, S. M. . Impact of an adherence clinic on behavioral outcomes and virologic response in treatment of HIV infection: a prospective, randomized, controlled pilot study. *Clinical therapeutics*. 2005;27:199-209.
117. DeFino M, Clark J, Mogyoros D, Shuter J. Predictors of Virologic Success in Patients Completing a Structured Antiretroviral Adherence Program 2004. 60-7 p.
118. Tafur-Valderrama E, Ortiz C, Alfaro C, García-Jiménez E, Faus Dáder M. Adaptación del “Cuestionario de Evaluación de la Adhesión al Tratamiento antirretroviral” (CEAT-VIH) para su uso en Perú. *Ars Pharmaceutica (Internet) [Internet]*. 2008; 49.

119. Vergis E, L Paterson D, M Wagener M, Swindells S, Singh N. Dyslipidaemia in HIV-infected patients: Association with adherence to potent antiretroviral therapy 2001. 463-8 p.

12. Anexos

Anexo 1. Carta de Consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Cuernavaca, Morelos a _____ de _____ de 2015

El objetivo del estudio es identificar los aspectos bioquímicos relacionados al desarrollo síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en personas que reciben tratamiento antirretroviral y atención farmacéutica en la Clínica de Retrovirus a la cual acudo. Esto debido a la amplia distribución de enfermedades y complicaciones relacionadas al síndrome metabólico en México (tales como la diabetes, hipertensión, obesidad y grasas elevadas).

Por medio de la presente se me ha invitado a participar en un protocolo de investigación que se llevara a cabo en la consulta externa de la clínica de Retrovirus de HGR-MF No.1.

Se me ha explicado que mi participación consistirá: En que en concordancia con mi cita a la clínica se me harán preguntas relacionadas al uso de mis medicamentos, mis hábitos de alimentación y actividad física. De forma mensual medirán mi peso, mi talla y mi presión arterial. Se me informó que se obtendrán los resultados de laboratorio desde mi expediente clínico, y que no se obtendrá alguna muestra de sangre adicional a la que cotidianamente agenda mi médico tratante. En este sentido comprendo que tendré las incomodidades típicas durante la extracción de la muestra sanguínea en el laboratorio del HGR-MF No.1 del IMSS.

Como parte de los beneficios de participar en este estudio se incluye la interpretación oportuna de los hallazgos derivados de las mediciones bioquímicas y somatométricas, para lo cual recibiré orientación educativa y/o materiales que permitan entender mejor mi enfermedad y mis medicamentos. Estoy consciente de que el investigador se ha comprometido en otorgarme información oportuna al detectar alguna problemática relacionada con el uso de los medicamentos que consumo y que mi médico tratante estará al tanto de todo. Por lo tanto, entiendo que debo asumir el compromiso de acudir puntualmente a mi consulta en la clínica y en el laboratorio clínico.

Se me informó que se utilizará la información de mis registros clínicos con absoluta confidencialidad utilizando una codificación para no utilizar mi nombre y la información obtenida no se revelará a nadie, usándose solo con fines de investigación. Entiendo que el estudio observará en todo momento la privacidad de la información obtenida y siempre considerando que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio de investigación en el momento que yo quiera sin condicionarse mi consulta o el tratamiento que recibo.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 15:00 horas, de lunes a viernes con el Dr. Eduardo Pérez Martínez que es el investigador responsable del estudio, al teléfono 777 3155000 ext. 51349 o con la M.C. Angelica Cibrián Ponce, alumna del Doctorado en Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos al teléfono 7772142241 o al correo electrónico wuago28@gmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Antes de aceptar, le pedimos que nos externe cualquier pregunta o duda que tenga referente a este estudio.

Al firmar esta carta Usted está aceptando que entiende la información dada y que está de acuerdo en participar en la investigación.

Por medio de la presente declaro que acepto participar en las actividades del protocolo de investigación es: Marcadores bioquímicos relacionados al desarrollo del SM y RCV en pacientes ambulatorios VIH positivos con TARAA, que reciben atención farmacéutica en el HGR-MF No. 1, IMSS, Morelos, cuyo número de registro es _____.

Nombre y Firma del paciente

Dr. Eduardo Pérez Martínez Mat. 99364190

Nombre y Firma del Testigo

Nombre y Firma del Entrevistador

Anexo 2. Identificación de PRM y RNM

  						
Registro de Intervención Farmacéutica						F.12
						No. Control
1. PRM	Sí ₍₁₎	No ₍₀₎	1.1. Clave:	1.2. ¿Manifestado?	Sí ₍₁₎	No ₍₀₎
2. RNM	Sí ₍₁₎	No ₍₀₎	2.1. Clave:	2.2. ¿Manifestado?	Sí ₍₁₎	No ₍₀₎
3. PRH	Sí ₍₁₎	No ₍₀₎	3.1. Clave:	3.2. ¿Manifestado?	Sí ₍₁₎	No ₍₀₎
4. Problema de salud:						
5. Causa:						
6. Intervención (Qué se pretende hacer):						7. Clave:
8. Recurso(s) a emplear:						
9. Otorgamiento de la intervención	1. Oral (Farmacéutico – Pct)	2. Escrita (Farmacéutico – Pct)	3. Oral (Farmacéutico – médico)	4. Escrita (Farmacéutico – médico)	5. Oral (Farm. – Pct – médico)	6) Escrita (Farm. – Pct – médico)
10. Resultado de la intervención	1. Aceptado + problema resuelto	2. No aceptado + problema resuelto	3. Aceptado + problema NO resuelto	4. No aceptado + problema NO resuelto	5. Aceptado pero no se sabe qué pasó	
1. PRM	Sí ₍₁₎	No ₍₀₎	1.1. Clave:	1.2. ¿Manifestado?	Sí ₍₁₎	No ₍₀₎
2. RNM	Sí ₍₁₎	No ₍₀₎	2.1. Clave:	2.2. ¿Manifestado?	Sí ₍₁₎	No ₍₀₎
3. PRH	Sí ₍₁₎	No ₍₀₎	3.1. Clave:	3.2. ¿Manifestado?	Sí ₍₁₎	No ₍₀₎
4. Problema de salud:						
5. Causa:						
6. Intervención (Qué se pretende hacer):						7. Clave:
8. Recurso(s) a emplear:						
9. Otorgamiento de la intervención	1. Oral (Farmacéutico – Pct)	2. Escrita (Farmacéutico – Pct)	3. Oral (Farmacéutico – médico)	4. Escrita (Farmacéutico – médico)	5. Oral (Farm. – Pct – médico)	6) Escrita (Farm. – Pct – médico)
10. Resultado de la intervención	1. Aceptado + problema resuelto	2. No aceptado + problema resuelto	3. Aceptado + problema NO resuelto	4. No aceptado + problema NO resuelto	5. Aceptado pero no se sabe qué pasó	
				<i>Fecha</i>		
				<i>Monitor</i>		

Anexo 2. Continuación

 <p style="text-align: center;"><i>Servicio de Atención Farmacéutica</i></p> <p style="text-align: center;">Identificación de RNIM/PRM</p> <p style="text-align: right;">F.7</p>																	
1. ¿Recuerda el nombre de todos sus medicamentos (empleados para su diagnóstico motivo de atención)?																	
2. Nombre de medicamentos utilizados para dx motivo de atención (según receta)		3. ¿El pct sabe para que sirve el mx?		4. ¿El pct sigue un horario para el mx?		5. ¿El pct sabe cuánto mx debe tomar?		6. ¿El pct confundió el horario en los 30 días previos?		7. ¿El pct suspendió su mx alguna vez en los 30 días previos?		8. Razón de la suspensión (Ver claves)		9. ¿Cómo toma sus medicamentos? (Ver claves)		10. ¿Cómo conserva, manipula y transporta sus medicamentos? (Ver claves e indicar)	
		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		A B C D E			
1		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)					
2		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)					
3		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)					
4		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)					
5		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)					
6		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)		SÍ (1) NO (0)					
Claves para entrevistador																	
Ítem 8: (1) por efecto secundario		(2) Por no tenerlo cerca		(3) Incomprensión de Tx o receta		(4) Por que se daño											
(5) Por que se agotó		(6) Por olvido		(7) No surtió receta		(8) Desabasto											
(9) Otro																	
Ítem 9: (1) Agua		(2) Leche		(3) Café		(4) Té		(5) Refresco		(6) Jugos (naranja/toronia)		(7) Con alimentos					
(8) Antes de los alimentos		(9) Después de los alimentos		(10) Otra bebida:													
Ítem 10: Lugar donde los guard		(A) Los guard		1. Recámara		2. Cocina		3. Baño		4. Otro:							
		(B) Los tritura o parte		1. Sí		2. No		3. No aplica									
		(C) Remueve de su envase		1. Sí		2. No		3. No aplica		Respuesta Sí ¿Cómo los transporta?							
		(D) Coloca en otro envase		1. Sí		2. No		3. No aplica		Respuesta Sí ¿En cuál?							
		(E) ¿Los refrigera?		1. Sí		2. No		3. No aplica									

Anexo 3. Formato de registro de Información para pacientes (FRIP-VIH)

Datos Generales				FRIP-VIH F.3		
I. Información personal			No. control:			
1. Nombre completo:						
2. No. de Seguridad Social:						
3. Género:		1. Masculino:		2. Femenino:		
4. Edad:		años	5. Fecha de nacimiento:		/ /	
6. Domicilio:						
7. Tel casa:		8. Tel cel:				
9. Estado Civil:		1. Soltero	2. Casado	3. Viudo		
		4. Divorciado		5. Concubinato		
10. No de Hijos:						
II. Información laboral						
11. Ocupación		1. Profesionista	2. Comerciante	3. Campesino		
		4. Estudiante	5. Empleado	6. Desempleado		
		7. Pensionado	8. Trab. Independiente		9. Hogar	
		10. Jubilado	11. Otro:			
III. Grado escolar						
12. ¿Sabe leer y escribir?		1. Sí	2. No	3. Concluida	4. No concluida	
13. Primaria						
14. Secundaria						
15. Preparatoria						
16. Carrera técnica						
17. Licenciatura						
18. Posgrado						
IV. Religión						
19. ¿Practica alguna Religión?		1. Sí	2. No			
		3. ¿Cuál?				
V. Hábitos de consumo de drogas						
20. ¿Alguna vez consumió drogas?				1. Sí	2. No	
21. ¿Qué edad tenía cuando las uso por primera vez		Años				
22. ¿Que tipo de droga(s) utilizaba?		1. Intravenosa	2. Inhaladas			
		3. Tomadas	4. Otras			
23. ¿Actualmente consume drogas?				1. Sí	2. No	
24. ¿Con qué frecuencia las consume?		1. Diario		2. menos de 2 veces a la semana		
		3. Fin de semana		4. Solo en fiestas		

Anexo 3. Continuación

Información de pacientes		FRIP-VIH F.3		
		No. Control		
1.- Fecha de la primera serología positiva para VIH				Fecha
		1. Prueba rápida	/ /	
		2. ELISA	/ /	
		3. Western Blot	/ /	
2.-Motivo por el que se realizó la prueba				
3.- Fecha estimada del contagio:		/ /		
4.- Vía de transmisión:		1. Sexual	3. Transfusión	
		2. Vertical	4. Accidente de trabajo	
		5. Otra		
5.- Lugar de contagio:		1. México Estados Unidos Otros	2. E.U	3. Otro
II. Historia Clínica				
Antecedentes				
Historia familiar de enfermedades				
		<i>Padre</i>	<i>Madre</i>	<i>Abuelos</i>
6.-¿En su familia han tenido problemas de?				
1. Diabetes				
2. Cardiovasculares				
3. Hipertensión				
4. Dislipidemias				
5. Otras				
7.-¿Padece de alguna enfermedad crónica?		1. Sí	2. No	3. ¿Cuál?
		3.-		
8.-¿Ha tenido algún procedimiento quirúrgico?		1. Sí	2. No	3. ¿Cuál?
		3.-		
9.-¿El procedimiento fué asociado a la infección VIH?		1. Sí	2. No	3. No sé
10.-¿Ha tenido alguna fractura? Si es así ¿en que parte?		1. Sí	2. No	3. ¿Parte fracturada?
		3.-		
11.-¿La fractura fue antes o después del dx de infección?		1. Antes	2. Después	
12.-¿La fractura fue antes o después del tx antiretroviral?		1. Antes	2. Después	
13.-¿Es alérgico a algún alimento u otra cosa? (polvo, flores, etc... No medicamento)		1. Sí	2. No	3. ¿Cuál (es)?
		3.-		
14.-Enfermedades concomitantes		1. Diabetes	3. Insuficiencia renal	
		2. Depresión	4. Hipertensión	

Anexo 3. Continuación

Historia del Tratamiento Antirretroviral		FRIP-VIH F.3	
Para ser llenado por el Farmacéutico			
1er Esquema ARV	Tx ARV		
	Inicio de tx: / /		
	CD4		CD8
	CD3		Carga Viral
Causa de Tx			
2do Esquema ARV	Tx ARV		
	Inicio de tx: / /		
	CD4		CD8
	CD3		Carga Viral
Otros med.			
3er Esquema ARV	Tx ARV		
	Inicio de tx: / /		
	CD4		CD8
	CD3		Carga Viral
Otros med.			
4to Esquema ARV	Tx ARV		
	Inicio de tx: / /		
	CD4		CD8
	CD3		Carga Viral
Otros med.			
5to Esquema ARV	Tx ARV		
	Inicio de tx: / /		
	CD4		CD8
	CD3		Carga Viral
Otros med.			

Anexo 3. Continuación

Formato de registro de uso de medicamentos

FRIP-VIH F.3

Uso de Medicamentos			
Marque la opción que más se ajuste a usted			
1. ¿Alguna vez has consumido complementos nutricionales o productos naturistas?			
		1. Sí	2. No
¿Cuáles?			
2. ¿Actualmente consumes complementos nutricionales o productos naturistas?			
		1. Sí	2. No
¿Cuáles?			
3. ¿Cada cuando los consumes?	1. Diario	2. Cada 3er día	3. 1 vez x semana
	4. Otro		
4. ¿Quién te recomendó el producto que consumes?	1. Médico	3. Amigo	4.1. ¿Quién?
	2. Familiar	4. Otro	
5. ¿Consideras que el producto que consumes te ha ayudado y para que padecimiento lo utilizas?			
		1. Sí	2. No
6. ¿Consumes medicamentos OTC , cuáles? Anota los ejemplos			
1. Gripe:		5. Dolor:	
2. Malestar estomacal:		6. Alergía:	
3. Diarrea:		7. Vómito:	
4. Vómito:		8. Otros:	
7. ¿Tiene alergia a algún medicamento?			
		1. Sí	2. No
En caso de ser Sí la respuesta 7 anota cuáles?			
Fecha aplicación			
Monitor			

Anexo 4. Medición de adherencia

Evaluación de adherencia (Cuestionario SMAQ)		
1. Alguna vez ¿Olvida tomar la medicación?	1. Sí	2. No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	1. Sí	2. No
3. Alguna vez ¿deja de tomar los fármacos si se siente mal?	1. Sí	2. No
4. Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	1. sí	2. No
5. En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?	A) Ninguna	B) 1-2
	C) 3-5	D) 6-10
	E) Más de 10	
6. En los últimos 3 meses ¿cuántos días completos no tomó la medicación?	días	
Resultado		
Resultados		
<p>En la evaluación, se considera paciente no adherente, con base a las siguientes respuestas: Preg 1: SI Preg 2: NO Preg 3: Sí Preg 4: SI Preg 5: C, D ó E Preg 6: Más de 2 días. El cuestionario es dicotómico, cualquier respuesta no adherente se considera no adherente. La pregunta 5 se puede usar como semi-cuantitativa, así: Cumplimiento terapéutico: A: 100-95% B: 85-94% C: 65-84% D: 30-64% E: < 30%</p> <p>Se considera paciente adherente, aquel que tiene un cumplimiento terapéutico igual o superior al 95%.</p>		
Evaluación de Adherencia (ESPA)		
1. ¿El paciente acude por su medicación de acuerdo a las citas programadas o de manera justificada?	1. Sí	2. No
2. ¿El paciente conoce cómo tomar sus medicamentos?	1. Sí	2. No
3. ¿El paciente conoce el nombre (marca comercial o principio activo) de los medicamentos que toma?	1. Sí	2. No
4. ¿El paciente toma sus medicamentos de forma adecuada respecto a los hábitos, la alimentación, etc?	1.Sí	2. No
5. ¿Evolución clínica adecuada y valoración subjetiva buena?	1. Sí	2. No
6. ¿La cantidad de medicamento que el paciente conserva en su domicilio no supera la cantidad necesaria para 15 días de tratamiento?	1. Sí	2. No
Resultado		
Resultado		
<p style="text-align: center;"><i>Cada respuesta positiva supone 1 punto y cada respuesta negativa 0. La ESPA en conjunto se puntúa entre 1 y 6. Si todas las preguntas son positivas (grado 6), se considera que el paciente no presenta problemas relacionados con la adherencia. Negativas, El peor resultado posible (grado 1) se obtiene cuando las cuestiones 1 y 2 o ambas son negativas, con independencia del resto Con objeto de convertir los resultados de la ESPA, en una variable dicotómica se considera a los pacientes adherentes cuando el grado de es de 5 o 6, y no adherentes cuando es inferior a 5</i></p>		

Anexo 5. Ejemplos del material educativo

Módulo 0

“Conociendo al VIH”

1. Aspectos generales.

El VIH, o virus de la inmunodeficiencia humana es un virus que infecta principalmente células de defensa, lo que lleva progresivamente a alterar o anular su función y llevando a la persona infectada a ser susceptible a otras enfermedades o infecciones.

Aunque aún no existe una cura, hoy en día se encuentran disponibles muchos medicamentos para combatir la infección por VIH, logrando que las personas infectadas puedan vivir con la enfermedad por muchos años más.

2. Puntos clave del VIH.

- Las siglas **VIH**, significan Virus de Inmunodeficiencia Humana, este virus afecta a muchas personas en todo el mundo.
- La forma en la que se transmite es por medio de prácticas de riesgo en las que se incluyen; tener relaciones sexuales sin protección, compartir jeringas con personas que pueden estar infectadas. También puede transmitirse por vía perinatal (de madre a hijo) aunque el tratamiento antirretroviral durante el embarazo permite disminuir el contagio, amamantar al bebé no es recomendable ya que por la medio de la leche materna el bebé puede infectarse.
- Actualmente con el uso de un correcto tratamiento, es posible llevar una vida plena.




2 Mecanismo del ARV

Los ARV evitan que los obreros continuen funcionando en diferentes procesos; así el VIH ya no puede continuar reproduciéndose.

A

R

V

=

A

R

=

A

=

V

A

=

Para que los ARV cumplan su meta, deben tomarse combinados a una dosis adecuada para tener un efecto altamente activo.

Anexo 6. Certificado Indautor

Calidad de Vida Adherencia Cantidad de Vida

1) Lo que debe hacer

Dia	Hora	8 am	4 pm	Media noche
Lun				
Mar				
Mie				
Jue				
Vie				
Sab				
Dom				

Para que conviva mejor con sus medicamentos, use un reloj con alarma, mantenga un horario fijo, relacionelo con un programa de TV o radio, o que un familiar, un amigo o una agenda se lo recuerden. Si Usted trabaja, o viaja, lleve consigo las dosis de sus ARV (use un pastillero o envases apropiados).

3 Factores de falla

•Olvido.



•Falta de agua.



•Me quedo dormido.



•Dejar pasar las citas y mal seguimiento.



•Almacenamiento inadecuado.



•No portar las dosis necesarias.



•Abandono de tratamiento o enfermarse.



CERTIFICADO

Registro Público del Derecho de Autor

Para los efectos de los artículos 13, 162, 163 fracción I, 164 fracción I, 168, 169, 209 fracción III y demás relativos de la Ley Federal del Derecho de Autor, se hace constar que la **OBRA** cuyas especificaciones aparecen a continuación, ha quedado inscrita en el Registro Público del Derecho de Autor, con los siguientes datos:

AUTORES: CIBRIAN PONCE ANGELICA
TOLEDANO JAIMES CAIRO DAVID

TITULO: MANUAL DE EDUCACION SANITARIA PARA PACIENTE CON VIH (ESVIH)

RAMA: LITERARIA

TITULARES: CIBRIAN PONCE ANGELICA
TOLEDANO JAIMES CAIRO DAVID

Con fundamento en el artículo 3° de la Ley Federal del Derecho de Autor el presente certificado ampara única y exclusivamente la obra original Literaria.

Con fundamento en lo establecido por el artículo 14 fracción I de la Ley Federal del Derecho de Autor, el presente certificado no ampara las ideas en sí mismas, las fórmulas, soluciones, conceptos, métodos, sistemas, principios, descubrimientos, procesos e invenciones de cualquier tipo.

Con fundamento en lo establecido por el artículo 168 de la Ley Federal del Derecho de Autor, las inscripciones en el registro establecen la presunción de ser ciertos los hechos y actos que en ellas consten, salvo prueba en contrario. Toda inscripción deja a salvo los derechos de terceros. Si surge controversia, los efectos de la inscripción quedarán suspendidos en tanto se pronuncie resolución firme por autoridad competente.

Con fundamento en los artículos 2, 208, 209 fracción III y 211 de la Ley Federal del Derecho de Autor; artículos 64, 103 fracción IV y 104 del Reglamento de la Ley Federal del Derecho de Autor; artículos 1, 3 fracción I, 4, 8 fracción I y 9 del Reglamento Interior del Instituto Nacional del Derecho de Autor, se expide el presente certificado.

Número de Registro: 03-2016-072109174000-01

México D.F., a 21 de julio de 2016

EL DIRECTOR DEL REGISTRO PÚBLICO DEL DERECHO DE AUTOR

JESUS PARETS GOMEZ



CULTURA
SECRETARÍA DE CULTURA



INDAUTOR
Instituto Nacional del Derecho de Autor

Anexo 7. Artículo publicado

Therapeutics and Clinical Risk Management

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL ARTICLE

Changes in cardiovascular risk and clinical outcomes in a HIV/AIDS cohort study over a 1-year period at a specialized clinic in Mexico

Angelica Cibrián-Ponce¹
 Miguel A Sánchez-Alemán²
 Sara García-Jiménez¹
 Eduardo Pérez-Martínez³
 Germán Bernal-Fernández¹
 Miguel Castañon-Mayo⁴
 Laura Ávila-Jiménez⁵
 Cairo D Toledano-Jaimes¹

¹Faculty of Pharmacy, University of Morelos, Cuernavaca, Morelos, Mexico; ²Center for Infectious Diseases Research, National Institute of Public Health, Cuernavaca, Morelos, Mexico; ³Retrovirus Clinic, Regional General Hospital Number 1, Cuernavaca, Morelos, Mexico; ⁴Nephrology Service, Regional General Hospital Number 1, Mexican Institute of Social Security, Morelos, Mexico; ⁵Health Research Morelos, Mexican Institute of Social Security, Morelos, Mexico

Introduction: The third report of the National Cholesterol Education Program guidelines recommends calculating the 10-year morbidity of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) using risk calculators when treating high blood cholesterol in adults. We analyzed the changes in cardiovascular risk (CVR) among Mexican patients with HIV.

Patients and methods: This observational, prospective cohort study compared the CVR after 1 year of antiretroviral treatment among 460 HIV patients from a Mexican clinic. Changes using the ASCVD risk estimator and changes in clinical outcomes were analyzed. The results were categorized as low or high CVR using a cutoff of 7.5%.

Results: The CVR initially had a median of 2.3% (interquartile range [IQR]: 1%–4.8%), which changed to 2.4% (IQR: 1.5%–5.5%) after 1 year ($P=0.001$). After CVR stratification, we found that 84.3% of the patients had a low CVR, and 18% in this subgroup had metabolic syndrome (MS). Moreover, 15.7% had high CVR, and 47% in this subgroup had MS. The 4.3% of patients had an increase in CVR from the low to high subgroup, and 2.6% had a decrease in CVR from the high to low subgroup. Out of all patients, 22.3% had MS.

Conclusion: More than 50% of the population had an increase in CVR after 1 year. Of these patients, 4.3% changed from the low to high CVR group. Although the guidelines proposed different time periods for performing CVR estimations, this study showed that such assessments offered valuable clinical data over a relatively short-term period.

Keywords: cardiovascular risk factors, HIV, metabolic syndrome

Introduction

Because of the success of easier, less toxic, more effective, highly active antiretroviral therapies (HAARTs), the mortality of people living with HIV (PLWH) and AIDS has declined.^{1,2} The factors that contribute to increased cardiovascular risk (CVR) in PLWH are complex because of inflammatory pathway activation and comorbidities that are associated with risk behaviors and lifestyle habits.³ It is well known that HAARTs can induce metabolic abnormalities and increase toxicity markers such as serum cholesterol, triglycerides, and hepatic enzymes.^{4,5} Underlying HIV infection per se might also result in an increased risk of CVR.⁶ Increases in lipid levels promote lipotrophy development, lipo-accumulation, and insulin resistance with consequent hyperglycemia and hyperlipidemia.⁶⁻⁸ Chronic inflammatory processes in PLWH resulting from an imbalance in immune/inflammatory responses can increase the levels of systemic pro-inflammatory markers and adiponectin.⁹

Previous studies suggested that cardiovascular disease (CVD) is approximately 1.5- to 2-fold higher in PLWH vs noninfected people.^{10,11} However, the specific CVR

Correspondence: Cairo D Toledano-Jaimes
 Faculty of Pharmacy, University of Morelos, Avenida Universidad 1001 Col. Chamilpa. C.P. 62210, Cuernavaca, Morelos, Mexico
 Tel +52 777 329 7089 ext 3375
 Email tjcd_ff@uaem.mx

submit your manuscript | www.dovepress.com
 Dovepress    
<http://dx.doi.org/10.2147/T.CRM.S170536>

Therapeutics and Clinical Risk Management 2018:14 1757–1764

1757

 © 2018 Cibrián-Ponce et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <http://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<http://www.dovepress.com/terms.php>).

factors that result from the metabolic effects of HIV infection and its therapies suggest that useful approaches exist to screen for CVD in PLWH.¹⁰

National and international guidelines propose that multivariate risk tools such as the Framingham equations should be incorporated into CVR assessment.¹²⁻¹⁶ In Mexico, CVR evaluation is recommended each year,¹² whereas Spain recommends evaluation every 2 years.¹³ Studies in the US have used the Framingham assessment guidelines to address CVR management.¹³ CVR evaluation in Mexican patients has not been documented to date. Nevertheless, studies have reported an increase in cardiovascular events in the United States.¹⁴ Evidence from prospective, observational, and surrogate end point studies suggests that HAARTs are associated with an increased risk of cardiovascular events and are related in part to dyslipidemia. The American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) clinical guidelines¹⁵ emphasize CVR assessment for two reasons: 1) to address modifiable risk factors for reducing CVR in patients and 2) to demonstrate CVD risk reduction benefits. Both of these factors help determine whether a patient is at high risk and identify how to address any CVR factors present.^{14,16} CVD risk reduction must be one of the primary goals of medical care; for that reason, this study sought to analyze the changes in the CVR and clinical outcomes of PLWH attending a specialized clinic over a 1-year period.

Patients and methods

Design

An observational and prospective cohort study was conducted to compare CVR among PLWH and clinical outcomes after 1 year of HAART (which is defined as a combination of three or more antiretroviral drugs to inhibit the replication of HIV) at a specialized clinic. The study was approved by the National Ethics Committee on Health Research and the Biosecurity Committee, which both belong to the Mexican Institute of Social Security (IMSS; number: F-CNCI-2015-156). Therefore, the study was performed according to the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. Written informed consent for publication was obtained from all the authors and participants.

Study participants

The sample consisted of registered outpatients from the Retrovirus Clinic of the Regional General Hospital Number 1 of the IMSS in Morelos, Mexico. Patients aged ≥ 18 years with complete clinical records were eligible for study inclusion.

Data collection

All patients' clinical records in February 2015 were analyzed; a second data analysis was conducted in February 2016. Each patient had a monthly medical appointment at the Retrovirus Clinic, in which anthropometric and blood pressure (BP) measurements were taken by a nurse. The physician specialist obtained a complete medical interview, physical examination, and laboratory findings from each patient. The patients received their monthly medication based on Mexican guidelines.¹² Other services such as social care and psychology were provided.

Initially, the following information was manually collected: 1) HIV/AIDS diagnosis date; 2) history of CVD (myocardial infarction [MI], stroke, or an intervention for coronary artery disease), type 2 diabetes mellitus (T2DM), and hypertension diagnosis date; 3) cigarette smoking status; 4) HAART regimen; and 5) hypoglycemic, antihypertensive, and lipid-lowering medication use.

Study variables

The outcome variables evaluated in this study included CVR assessment, clinical measures (systolic and diastolic BP, waist circumference, weight, and height), laboratory values (fasting glucose [FG], total cholesterol [TC], and high-density lipoprotein cholesterol [HDL-C]), triglycerides, CD4⁺ cell count, and metabolic syndrome (MS) profile. CVR calculation was performed using the atherosclerotic CVD (ASCVD) risk estimator recommended by the ACC/AHA clinical guidelines¹⁵ to quantify the estimated 10-year absolute ASCVD risk at and after a 1-year period. The ASCVD estimator is based on a parametric statistical model controlling for multiple CVD risk factors including age, gender, race, TC, HDL-C, systolic BP, hypertension treatment, T2DM status, and smoking history. A CVR value of 7.5% was considered as the cutoff point for this study, because this percentage is used by the ACC/AHA¹⁵ as a reference point for establishing the intensity of lipid-lowering therapy. When the CVR is $\geq 7.5\%$, the use of moderate-to-high statin therapy should be considered; when the CVR is $< 7.5\%$, a low-to-moderate intensity statin can be considered. In this study, $< 7.5\%$ values were considered as "low CVR", and the $\geq 7.5\%$ values were considered as "high CVR".

The MS profile was defined as the presence of three or more of the following National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) criteria:¹⁷ 1) waist circumference > 88 cm in women or > 102 cm in men; 2) BP ≥ 130 mmHg systolic or ≥ 85 mmHg diastolic or use of antihypertensive medications; 3) triglycerides ≥ 150 mg/dL or

use of lipid-lowering medications; 4) serum FG ≥ 100 mg/dL, physician-diagnosed diabetes or use of diabetic medications; 5) HDL-C < 50 mg/dL in women or < 40 mg/dL in men. These criteria reference values were used to compare the initial and 1-year period data as defined by the NCEP-ATP III criteria.¹⁷

Statistical analyses

Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. The Pearson's chi-squared and Fisher's exact tests were used to calculate 95% CI for categorical variables. Non-normal distributed continuous variables were expressed as medians and interquartile ranges (IQRs), and differences were determined using Wilcoxon signed-rank test with a 5% error. All statistical analyses were performed using Minitab version 17 for Windows (Statistical software, State College, PA, USA).

Results

The sample consisted of 460 patients: 79.3% were men and 20.7% were women. The median age of the sample was 43 years (IQR: 34–52 years); women (46 years) were older than men (42 years) on average ($P < 0.001$). Ninety-one (19.7%) patients were current smokers, 71 (15.4%) patients received antihypertensive treatment, 35 (7.6%) patients received T2DM treatment, and 219 (47.5%) patients received lipid-lowering treatment. We found MS and CVD event rates of 22.3% and 2.6%, respectively. The HAARTs applied in the current sample had a median duration of 6 years (IQR: 3–14 years); nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) plus protease inhibitor (PI) was the most common therapy (Table 1).

The overall median CVR at baseline was 2.3% (IQR: 1%–4.8%), with a range of 0.2%–50.1%; after 1 year, the median was 2.4% (IQR: 1.1%–5.5%), with a range of

Table 1 Description of the characteristics among PLWH stratified by CVR at baseline

Variables	PLWH (n=460), n (%)	Low CVR (n=388), n (%)	High CVR (n=72), n (%)	P-value
Treatment				0.396
NRTI + PI	256 (55.7)	215 (55.4)	41 (56.9)	
NRTI + NNRTI	185 (40.2)	159 (41.1)	26 (36.1)	
NRTI + I	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (1.4)	
Others	17 (3.7)	13 (3.4)	4 (5.6)	
Treatment with ABC as backbone				0.193
NRTI/ABC + PI	14 (3.0)	6 (1.3)	9 (12.5)	
NRTI/ABC + NNRTI	8 (1.7)	6 (1.5)	2 (2.8)	
MS risk factors				<0.001
Without	52 (11.3)	50 (12.9)	2 (2.8)	
1 and 2	306 (66.5)	270 (69.6)	36 (50.0)	
3 and 4	97 (21.1)	66 (17.0)	31 (43.1)	
5	5 (1.1)	2 (0.5)	3 (4.2)	
Current cigarette smoking				<0.001
Yes	91 (19.8)	69 (17.8)	22 (30.6)	
No	369 (80.2)	319 (82.2)	50 (69.4)	
Antihypertensive treatment				<0.001
Yes	71 (15.4)	39 (10.1)	32 (44.4)	
No	389 (84.6)	349 (90.0)	40 (55.6)	
T2DM treatment				<0.001
Yes	35 (7.6)	14 (3.6)	21 (29.2)	
No	425 (92.4)	374 (96.4)	51 (70.8)	
Lipid-lowering treatment				<0.001
Yes	219 (47.6)	177 (45.6)	42 (58.3)	
No	241 (52.4)	211 (54.4)	30 (41.7)	
CVD events				0.680
Yes	12 (2.6)	6 (1.6)	6 (8.3)	
No	448 (97.4)	382 (98.5)	66 (91.7)	

Notes: P-values between the low and high CVR groups were calculated with Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test. MS risk factors, according to the NCEP-ATP III criteria.

Abbreviations: ABC, abacavir; ATP, Adult Treatment Panel; CVD, cardiovascular disease; CVR, cardiovascular risk; I, integrase inhibitor; MS, metabolic syndrome; NCEP, National Cholesterol Education Program; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, non-NRTI; PI, protease inhibitor; PLWH, people living with HIV; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

Table 2 Metabolic and clinical parameters during the study of CVR assessment in PLWH

Variables	Low CVR			High CVR		
	n	Median	IQR	n	Median	IQR
CD4 ⁺ T cell (cells/mm ³)	388 ^a	540.5	381.3–756.2	72 ^a	522.5	380.8–867.8
	388 ^b	553	389–719.3	72 ^b	585.5	399–812.5
	P-value	0.422			0.745	
FG (mg/dL)	388 ^a	91	85–98	72 ^a	94.5	87.3–115
	388 ^b	93	87.3–100	72 ^b	98	91–117
	P-value	<0.001 ^c			0.032 ^c	
TC (mg/dL)	388 ^a	167.5	144–195	72 ^a	170	146.5–211.5
	388 ^b	173	149–196	72 ^b	168	134–189.5
	P-value	0.004 ^c			0.061	
HDL-C (mg/dL)	80 ^a	44.5	36.3–54.8	11 ^a	28	33–60
	85 ^b	43	36–51	11 ^b	53	35–57
	P-value	0.168			0.214	
HDL-C (mg/dL)	302 ^a	37	32–43.25	62 ^a	35	31.8–43.3
	302 ^b	38	31–44	62 ^b	37.5	30–43
	P-value	0.426			0.871	
Triglycerides (mg/dL)	388 ^a	181	135–265	72 ^a	201.5	152.3–282.5
	388 ^b	180	126–248	72 ^b	173	131.5–256
	P-value	0.053			0.006 ^c	
Systolic BP (mmHg)	388 ^a	113	104–120	72 ^a	125	128–137
	388 ^b	120	110–120	72 ^b	120	110–124
	P-value	0.001 ^c			<0.001 ^c	
Diastolic BP (mmHg)	388 ^a	70	63–79.75	72 ^a	75	70–80
	388 ^b	74	69.25–80	72 ^b	75	66.5–80
	P-value	<0.001 ^c			0.122	

Notes: P-values were calculated by Wilcoxon signed-rank test. ^aBaseline. ^bAfter a 1-year period. ^cStatistical significance.

Abbreviations: BP, blood pressure; CVR, cardiovascular risk; FG, fasting glucose; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IQR, interquartile range; PLWH, people living with HIV; TC, total cholesterol.

0.2%–33.2% ($P=0.001$). At the beginning, the patients with low CVR comprised 84.3% of the sample, and the group with high CVR comprised 15.7%. Patients with low CVR had a higher proportion of one or two MS risk factors and a higher MS percentage (18%) compared with the high CVR patient group ($P<0.001$). Lipid-lowering treatment was found in similar proportions between the low and high CVR groups.

After 1 year, we found that the low CVR group showed a CVR increase from 2.3% to 2.7% ($P<0.001$), and the high CVR group showed a CVR decrease from 16% to 14.2% ($P<0.001$).

The analysis of the CVR changes over the 1-year period showed that 84.3% (388) of study patients were classified as low CVR at baseline. We found that 34.3% (133/388) of study patients showed a decrease in CVR ($P<0.001$), whereas 57.7% (224/388) of study patients showed an increase in CVR ($P<0.001$). Within the latter group, 8.9% (20/224) patients had an increase in CVR $>7.5\%$.

We found that 15.7% (72) study patients showed high CVR. Of these patients, 62.5% (45/72 patients) showed a decrease in CVR, and 24.4% (11/45) of patients switched to a low CVR value (Figure 1).

We found an increase in FG levels in the low and high CVR groups ($P<0.05$). The median triglyceride values in the high CVR group decreased ($P<0.05$) after a 1-year period (Table 2).

We performed a subgroup analysis with regard to extreme changes. Twenty patients had an increase in their CVR above the 7.5% value, and eleven had a decrease in their CVR below the 7.5% cutoff. In the low CVR subgroup, TC and BP increased ($P<0.05$). The high CVR group showed a decrease in TC, triglyceride levels, and BP ($P<0.05$; Table 3).

Discussion

Although some studies have suggested an association between MS and the risk of CVD and diabetes in PLWH, the role of MS as an independent predictor of CVD risk is unclear.²⁰ According to the NCEP-ATP III criteria, the frequency of MS in this cohort presents an intermediate tendency compared with other studies.^{18–20}

Although the high CVR group reported large numbers of antihypertensive, hypoglycemic, and lipid-lowering prescriptions, the prevalence of MS was high most likely because of the extended time of HAART use and time of

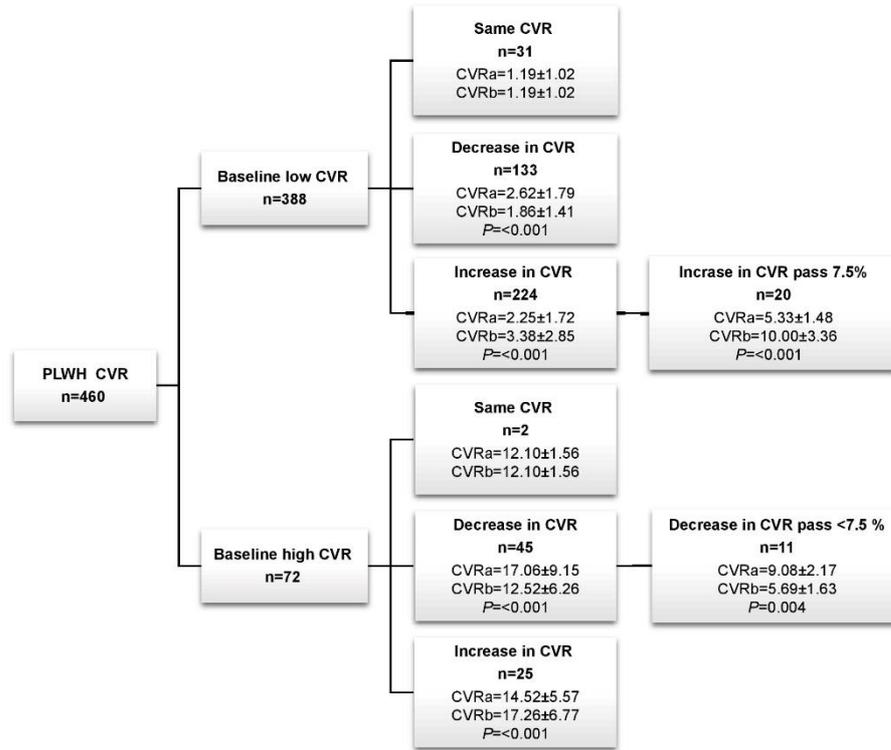


Figure 1 Distribution of CVR changes in the study population; CVR according to the ASCVD risk estimator.

Notes: a, at baseline; b, after a 1-year period; P, calculated with Student's t-test.

Abbreviations: ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CVR, cardiovascular risk; PLWH, people living with HIV.

HIV diagnosis.²⁰⁻²² The presence of MS can increase CVD and diabetes risks.^{19,20}

After CVR stratification, the analysis showed a significant CVR increase in 57.7% of the patients in the low CVR group after a 1-year period.

In the high CVR group, we found that PI plus NRTI was the most frequently used HAART, which was consistent with the Data Collection of Adverse Events due to Anti-HIV Drugs (DAD) study⁶ and other studies,²³⁻²⁵ in which the use of PI, a non-NRTI (NNRTI), or both, increased the CVD prevalence. Furthermore, when a PI, an NNRTI, or both are prescribed, the risk of MI increased up to 26% each year.²⁶ Our study found an MI prevalence of 2.6%, which was potentially related to the previous use of PI and NNRTI.

The results of a T2DM diagnosis in our study were not surprising because of the elevated prevalence of this disease in Mexico; however, it differed from those in the DAD

study.²⁷ The FG increased in the low CVR group; however, this value remained at a controlled level according to the NCEP-ATP III recommendations. This increase might be the result of inducing decrements in insulin sensitivity resulting from PI treatment use.^{8,27}

The low CVR group in our study showed a significant increase in TC, and this factor was one of those that significantly changed among the patients who showed extreme changes in CVR. The NRTI + PI regimens were mostly used for the low and high CVR groups as in previous studies,^{6,8} in which patients undergoing this regimen showed increases in TC levels compared with naive patients. HAARTs might contribute to CVD associated with an increased risk of atherosclerosis.^{26,28} A triglyceride reduction was found in the low and high CVR groups, but it was not enough to achieve the NCEP-ATP III goals, in which the reduction was apparently due to the wide use of statin therapy. Moreover, its use

Table 3 Metabolic and clinical changes among PLWH with extreme CVR changes

Variables	Low CVR (high increase in CVR ^a)			High CVR (high decrease in CVR ^b)		
	n=20	Median	IQR	n=11	Median	IQR
CD4 ⁺ T cell (cells/mm ³)	20 ^c	506.5	285.3–785.3	11 ^c	531	432–928
	20 ^d	577	277.8–893.3	11 ^d	576	453–814
	P-value	0.263			0.534	
FG (mg/dL)	20 ^c	98	90.5–109.3	11 ^c	92	86–112
	20 ^d	100	84–111.5	11 ^d	99	96–124
	P-value	0.076			0.286	
TC (mg/dL)	20 ^c	164	136.5–199	11 ^c	188	178–226
	20 ^d	187	160–211	11 ^d	163	134–188
	P-value	0.026 ^e			0.006 ^e	
HDL-C (mg/dL)	20 ^c	33	30–39.5	11 ^c	35	32–40
	20 ^d	35	28.8–40.3	11 ^d	35	29–42
	P-value	0.747			0.609	
Triglycerides (mg/dL)	20 ^c	219	167.3–337.3	11 ^c	298	157–403
	20 ^d	223	175–320.8	11 ^d	176	146–259
	P-value	0.658			0.026 ^e	
Systolic BP (mmHg)	20 ^c	116.4	107.8–129.3	11 ^c	126	121–137
	20 ^d	124.5	115.5	11 ^d	120	110–124
	P-value	0.015 ^e			0.003 ^e	
Diastolic BP (mmHg)	20 ^c	74	61.25–80	11 ^c	80	78–90
	20 ^d	80	70.5–90	11 ^d	80	70–80
	P-value	0.034 ^e			0.046 ^e	

Notes: P-values were calculated by Wilcoxon signed-rank test. ^a<7.5% change to \geq 7.5% from low CVR to high CVR at follow-up. ^b \geq 7.5% change to <7.5% from high CVR to low CVR at follow-up. ^cBaseline. ^dAfter 1-year period. ^eStatistically significant.

Abbreviations: BP, blood pressure; CVR, cardiovascular risk; FG, fasting glucose; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IQR, interquartile range; PLWH, people living with HIV; TC, total cholesterol.

in this population might explain the CVR changes over a 1-year period.

The CD4⁺ cell count of our sample increased after a 1-year period. Although this result was not significant, it revealed a desirable immunological trend in these patients. Previous reports have shown that CVR factors and a low CD4⁺ cell count are independently associated with the risk of CVD events.²⁹ Better approaches for analyzing the immunological contributions from CD4⁺ cells are required.

Our results provide valuable information concerning the identification of CVR factors in a population of Mexican PLWH, suggesting that the assessment of such risk factors leads to CVR improvements and, consequently, CVD prevention. Although the NCEP-ATP III results strongly suggest measuring lipid profiles, they do not provide specific recommendations regarding how often CVR should be addressed in PLWH. However, our findings suggest that a CVR assessment each year is reliable enough to detect the variations that can lead to CVD.

Study limitations

The design used for this study was limited to only observing and analyzing CVR changes; it did not analyze the therapeutic interventions performed during the year. Clinical

information was missing from patient's records, including family histories of dyslipidemia and T2DM in addition to low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) measurements. Information about patients' alcohol use was also missing. It was not possible to completely analyze the quality of the lipid-lowering treatments in the study sample because of the missing data. Our study did not have a control group.

Conclusion

More than 50% of PLWH in this sample had an increase in CVR after 1 year. Of these patients, 4.3% were those who changed from the low to high CVR group. The CVR estimator showed usefulness as a potential routine CVR assessment tool in the studied Mexican population. The opportune assessment of the risk factors that determine increases in CVD among PLWH in addition to the use of the CVR estimator should be employed routinely by medical practitioners working in the HIV/AIDS field. Opportune detection and interventions that address modifiable risk factors should be implemented and evaluated to improve the patients' quality of life. Although the guidelines proposed different time periods for performing CVR estimations, this study showed that such assessments offered valuable clinical data over a relatively short-term period.

Availability of data and materials

All the data can be obtained from the first author and corresponding author on request or <http://doi.org/10.3886/E101082V1>.³⁰

Acknowledgments

The authors recognize the valuable contribution of Matthew Borrego, PhD, from the University of New Mexico, College of Pharmacy, Albuquerque, NM, USA, and to the appreciable support from the National Council of Science and Technology (CONACyT) for the funding through grant 354676 "Taken in part from the experimental work of the Pharm. Thesis of Cibrián Ponce Angelica". A special thanks to the study participants for their valuable contribution to the study.

Author contributions

Study design, data collection, data analysis, and manuscript writing: AC-P. Study design, data analysis, and manuscript writing: MAS-A. Study design and manuscript writing: SG-J. Study design and manuscript writing: EP-M. Study design and manuscript writing: GB-F. Manuscript writing: MC-M. Data analysis and manuscript writing: LA-J. Study design, data collection, data analysis, and manuscript writing: CDT-J. All the authors read and approved the final manuscript. All authors contributed toward data analysis, drafting and revising the paper and agree to be accountable for all aspects of the work.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Info, AIDS, and US Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. USA: Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). 2013:1–267. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/content-files/adultandadolescentgl003371.pdf>. Accessed September 14, 2018.
2. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS*. 2013; 27(6):973–979.
3. Currier JS, Lundgren JD. Guidelines for managing cardiovascular risk: an evolving area. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008;3(3):205–206.
4. Aboud M, Elgalib A, Pomeroy L, et al. Cardiovascular risk evaluation and antiretroviral therapy effects in an HIV cohort: implications for clinical management: the CREATE 1 study. *Int J Clin Pract*. 2010;64(9): 1252–1259.
5. Fabbiani M, Ciccarelli N, Tana M, et al. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness are associated with lower cognitive performance in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2013;14(3):136–144.
6. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17(8):1179–1193.
7. Li Vecchi V, Maggi P, Rizzo M, Montalto G. The metabolic syndrome and HIV infection. *Curr Pharm Des*. 2014;20(31):4975–5003.
8. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005;352(1):48–62.
9. Desvarieux M, Boccara F, Meynard JL, et al. Infection duration and inflammatory imbalance are associated with atherosclerotic risk in HIV-infected never-smokers independent of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27(16):2603–2614.
10. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, et al. State of the Science Conference. *Circulation*. 2008;118:198–210.
11. Feinstein MJ, Nance RM, Drozd DR, et al. Assessing and Refining Myocardial Infarction Risk Estimation Among Patients With Human Immunodeficiency Virus: A Study by the Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems. *JAMA Cardiol*. 2016;2: 155–162.
12. Secretaría S. Guía de manejo antirretroviral de las personas que viven con VIH. México: Secretaria de Salud, Gobierno de México; 2014. Available from: http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/principal/Guia_ARV_2014V8.pdf. Accessed September 14, 2018.
13. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2003;37(5):613–627.
14. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, et al. Provider compliance with guidelines for management of cardiovascular risk in HIV-infected patients. *Prev Chronic Dis*. 2013;10:E10.
15. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, et al. Repeat Cardiovascular Risk Assessment after Four Years: Is There Improvement in Risk Prediction? *PLoS One*. 2016;11(2):e0147417.
16. Stein JH. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(2):115–123.
17. Williams L, National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–421.
18. Guevara FO, Cañón B, Liévano MC, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes infectados con VIH [Prevalence of metabolic syndrome in HIV infected patients]. *Acta Med Colomb*. 2008;33:283.
19. Samaras K, Wand H, Law M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria. *Diabetes Care*. 2007;30:113–119.
20. Krishnan S, Schouten JT, Atkinson B, et al. Metabolic syndrome before and after initiation of antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 61(3):381–389.
21. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group, Sabin CA, d'Arminio Monforte A, et al. Changes over time in risk factors for cardiovascular disease and use of lipid-lowering drugs in HIV-infected individuals and impact on myocardial infarction. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1101–1110.
22. Grinspoon SK. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 2005;118:23–28.
23. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, et al. Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*. 2003;17:2479–2486.
24. Crane HM, van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20(7):1019–1026.
25. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003;289(22):2978–2982.
26. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003;348(8):702–710.

27. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999; 353(9170):2093–2099.
28. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS*. 1999;13(10):F63–F70.
29. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17(8):1179–1193.
30. Cibrián A, Sánchez MA, García S, et al. Changes in cardiovascular risk and clinical outcomes in a HIV/AIDS cohort study over a one-year period at a specialized clinic in Mexico. 2017.

Therapeutics and Clinical Risk Management

Publish your work in this journal

Therapeutics and Clinical Risk Management is an international, peer-reviewed journal of clinical therapeutics and risk management, focusing on concise rapid reporting of clinical studies in all therapeutic areas, outcomes, safety, and programs for the effective, safe, and sustained use of medicines. This journal is indexed on PubMed Central, CAS,

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/therapeutics-and-clinical-risk-management-journal>

EMBase, Scopus and the Elsevier Bibliographic databases. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Dovepress

VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del alumno: Angelica Cibrián Ponce

Título de la tesis: "Seguimiento farmacoterapéutico y alianza terapéutica en pacientes VIH positivo con perfil de fallo inmunológico y virológico"

Grado a obtener:

- Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

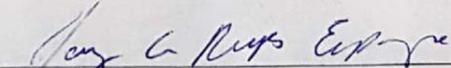
Miembro del jurado: Dr. Jorge Alberto Reyes Esparza

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):


Dr. Jorge Alberto Reyes Esparza
Vocal 3

29/04/2019
Fecha

VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del alumno: Angelica Cibrián Ponce

Título de la tesis: "Seguimiento farmacoterapéutico y alianza terapéutica en
pacientes VIH positivo con perfil de fallo inmunológico y virológico"

Grado a obtener:

- Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

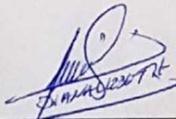
Miembro del jurado: Dra. Diana Lizbeth Gómez Galicia

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi
decisión es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):



Dra. Diana Lizbeth Gómez Galicia
Secretario

03 Mayo 2019
Fecha

VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del alumno: Angelica Cibrián Ponce

Título de la tesis: "Seguimiento farmacoterapéutico y alianza terapéutica en
pacientes VIH positivo con perfil de fallo inmunológico y virológico"

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Germán Bernal Fernández

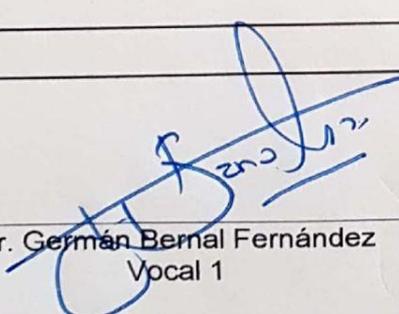
La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi
decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):


Dr. Germán Bernal Fernández
Vocal 1

Abril 9 de 2018
Fecha

VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del alumno: Angelica Cibrián Ponce

Título de la tesis: "Seguimiento farmacoterapéutico y alianza terapéutica en
pacientes VIH positivo con perfil de fallo inmunológico y virológico"

Grado a obtener:

- Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

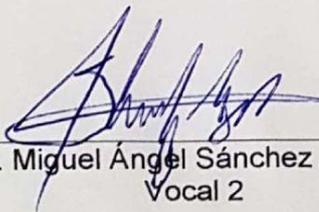
Miembro del jurado: Dr. Miguel Ángel Sánchez Alemán

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi
decisión es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):


Dr. Miguel Ángel Sánchez Alemán
Vocal 2

3 Mayo 2019
Fecha

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: ANGELICA CIBRIÁN PONCE

Título de la tesis: “SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y ALIANZA TERAPÉUTICA EN PACIENTES VIH POSITIVO CON PERFIL DE FALLO INMUNOLÓGICO Y VIROLÓGICO”

Grado a obtener:

- Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

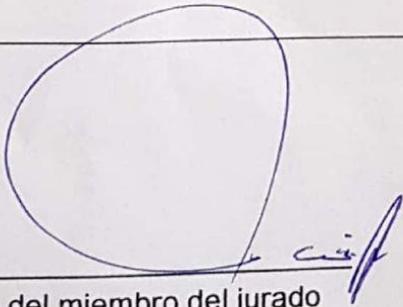
Miembro del jurado: DRA. LAURA ÁVILA JIMENEZ

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):


Firma del miembro del jurado

15/04/2019
Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE FARMACIA



VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del alumno: Angelica Cibrián Ponce

Título de la tesis: "Seguimiento farmacoterapéutico y alianza terapéutica en pacientes VIH positivo con perfil de fallo inmunológico y virológico"

Grado a obtener:

- Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

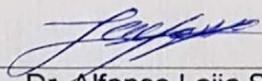
Miembro del jurado: Dr. Alfonso Leija Salas

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):



Dr. Alfonso Leija Salas
Vocal 5

130418

Fecha

VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del alumno: Angelica Cibrián Ponce

Título de la tesis: "Seguimiento farmacoterapéutico y alianza terapéutica en
pacientes VIH positivo con perfil de fallo inmunológico y virológico"

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Julio César Rivera Leyva

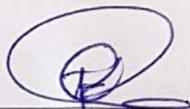
La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi
decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):



Dr. Julio César Rivera Leyva

9/05/2019
Fecha

