



UNIVERSIDAD PERUANA

**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**IMPACTO DE LA SIMPLIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO  
ANTIRRETROVIRAL A BASE DE DOLUTEGRAVIR EN UN  
HOSPITAL DE REFERENCIA EN PERÚ**

**IMPACT OF THE ANTIRETROVIRAL TREATMENT  
SIMPLIFICATION BASED ON DOLUTEGRAVIR IN A  
REFERENCE HOSPITAL IN PERU**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL  
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL  
EN MEDICINA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y  
TROPICALES

AUTOR

LUCIA MARYELENA MENDOZA MORI

ASESOR

FERNANDO ALONSO MEJIA

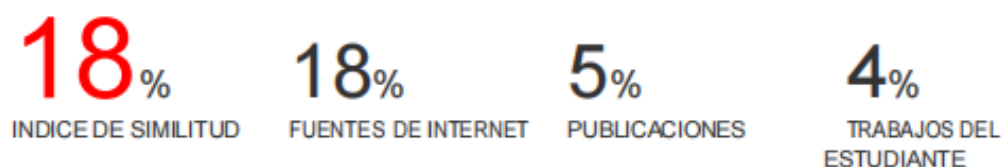
CORDERO

LIMA – PERÚ

2024

# IMPACTO DE LA SIMPLIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL A BASE DE DOLUTEGRAVIR EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA EN PERÚ

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>repositorio.upch.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>11%</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to ITESM: Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>
<b>3</b>	<b>docplayer.es</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>pesquisa.bvsalud.org</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>catalonica.bnc.cat</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>www.slideshare.net</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>7</b>	<b>prezi.com</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>8</b>	<b>Maria Raad-Sarabia, Gustavo Aroca-Martínez, Carlos Cassiani Miranda, Enrique Ramos-</b>	<b>1%</b>

## 2. Resumen

El tratamiento antirretroviral constituye el pilar fundamental para el paciente con VIH/SIDA. Desde la introducción del primer fármaco antirretroviral hasta la actualidad, se vienen diseñando nuevos esquemas coformulados en una tableta al día. Es pues, la simplificación de la terapia antirretroviral una estrategia clave en la gestión del VIH, ya que ha permitido fortalecer la adherencia y la retención al cuidado de los servicios de salud, mantener la supresión viral, y mejorar la tolerabilidad reduciendo los efectos adversos e interacciones farmacológicas. En Perú, hasta la fecha no se ha evaluado el impacto que puede tener esta acción en paciente continuadores de esquemas compuestos por múltiples fármacos hacia uno coformulado con dolutegravir. El objetivo del estudio es evaluar el impacto de la simplificación del tratamiento en pacientes con VIH a quienes se les ha cambiado de esquema por uno coformulado a base de dolutegravir. El diseño del estudio es observacional tipo cohorte retrospectiva, siendo la población las personas que viven con VIH que acuden regularmente al Hospital Cayetano Heredia para realizarse sus controles y seguimiento, la muestra calculada consta de 926 personas. Para su realización, se tomará la información de los registros y fichas clínicas físicas, las cuales se unificarán en una base de datos para poder manejar el análisis estadístico. Este último se llevará a cabo en el paquete estadístico STATA 15, en el cual se ejecutará el análisis bivariado y multivariado.

**Palabras clave:** *Simplificación del tratamiento antirretroviral, Retención al cuidado, Virus de inmunodeficiencia humana*

### **3. Introducción**

El tratamiento antirretroviral (TARV) constituye el pilar fundamental para la vida de personas que viven con VIH (PVV). Desde la aprobación de zidovudina por la FDA en 1987, la industria farmacéutica ha venido diseñando con éxito combinaciones de antirretrovirales, siendo las coformulaciones actuales basadas en 1 tableta al día (1). Así, nace el concepto de la simplificación del esquema TARV, el cual implica la reducción del número y frecuencia de dosis administradas (2), con el objetivo de brindar comodidad para fortalecer la adherencia a largo plazo y promover la retención al cuidado a los servicios de salud (3).

En la literatura se describe el impacto de la simplificación del tratamiento antirretroviral a base de inhibidores de la integrasa principalmente en pacientes nuevos al TARV (4). Dentro de los beneficios de esta familia de antirretrovirales, destacan la rápida reducción de la carga viral, la mayor barrera genética, las menores interacciones farmacológicas, y menos efectos adversos (5). Un estudio realizado en Sudáfrica encontró que, tras la simplificación, la retención al cuidado aumento en 11.7% a los 12 meses (3). Otro estudio realizado en USA, encontró que la retención en los pacientes con esquema simplificado fue de 80.7% en comparación con 72.7% de los pacientes con múltiples fármacos, asimismo, en este mismo estudio, la supresión viral fue de 84.4% para los de esquema simplificado vs 77.6% de los de esquemas no simplificados (6). Por otro lado, un estudio observacional transversal en Ucrania, encontró que, en relación a la satisfacción, el tratamiento coformulado con dolutegravir fue favorable en comparación con los regímenes lopinavir, y fue no inferior en comparación con los regímenes de

efavirenz (7). Estos hallazgos demuestran un impacto positivo de la simplificación mejorando la calidad de vida del paciente, incluso desde una perspectiva de satisfacción con su tratamiento (8).

En Perú, la norma técnica del 2020 no describe acciones en relación a la simplificación del TARV (9). Por tanto, la pregunta del autor radica en explorar si el cambio del esquema antirretroviral estándar compuesto por efavirenz o inhibidor de la proteasa (lopinavir/ritonavir), y de múltiples pastillas al día, por uno simplificado en una pastilla al día y compuesto por dolutegravir (el cual pertenece a una familia de antirretrovirales que ha demostrado tener mejor tolerancia, barrera genética y mayor celeridad para la reducción de la carga viral) tendría un impacto positivo en relación a la permanencia de la retención al cuidado, la satisfacción del usuario y la persistencia de la supresión viral.

#### **4. Objetivos**

##### **Objetivo general:**

Evaluar el impacto de la simplificación del tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH a quienes se les ha cambiado de esquema por uno coformulado a base de dolutegravir.

##### **Objetivos específicos:**

- Evaluar la retención al cuidado con el nuevo esquema antirretroviral
- Evaluar la persistencia de supresión viral a los 6 - 12 meses del cambio de esquema antirretroviral
- Describir la satisfacción del usuario al nuevo esquema antirretroviral

## **5. Material y método**

### **Escenario del estudio**

El estudio se llevará a cabo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, dentro del Programa de Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y Sida (PROCETSS).

### **Diseño de estudio**

Estudio observacional tipo cohorte retrospectiva. El grupo exposición estará compuesto por pacientes VIH en supresión viral que cambiaron de esquema antirretroviral por uno a base de dolutegravir, mientras que el grupo control estará compuesto por pacientes VIH en tratamiento antirretroviral estándar según lineamientos del Ministerio de Salud a quienes no se les realizó el cambio de esquema.

### **Población de estudio**

PVV que pertenezcan a la cohorte de VIH-SIDA, llamada la COVIHS del Hospital Cayetano Heredia, la cual enrola pacientes desde el 2004 hasta la actualidad. El 2018 la OMS aprobó el uso de esquema antirretroviral a base de dolutegravir como primera línea debido a la mejor tolerabilidad, menor incidencia de efectos adversos neurológicos y psiquiátricos, mayor eficacia y barrera genética a la resistencia. Asimismo, la Norma Técnica de Salud de Atención Integral del adulto con VIH del Perú publicada el mismo año incluyó esta combinación

(dolutegravir/lamivudina/tenofovir). Por tanto, el periodo del estudio comprenderá de marzo del 2018 a diciembre del 2024.

### **Tamaño de muestra**

La muestra se calculó en el programa OpenEpi, bajo la fórmula de Fleiss, tomando como referencia un estudio previo sobre la retención al cuidado con esquemas simplificados de 1 tableta al día (6). Con un intervalo de confianza de 95%, una potencia de 80%, una razón de controles por caso de 1:1 y un porcentaje de no expuestos positivos de 72.7%, la muestra obtenida fue de 463 PVV por brazo, total de 926 (Anexo n°1).

### **Criterios de inclusión:**

- PVV mayores de 18 años de edad
- PVV con esquema antirretroviral previo de primera o segunda línea (basado en Efavirenz o en inhibidores de proteasa) con al menos un año en supresión viral, a quienes se les cambió a un esquema basado en 1 inhibidor de integrasa (dolutegravir) + 2 INTR, coformulado en 1 tableta al día. El motivo del cambio fue en base a la necesidad de reducir el número de pastillas y efectos adversos asociados a efavirenz
- PVV en supresión viral con esquema antirretroviral previo:
  - Basado en 1 inhibidor de proteasa + 2 inhibidores nucleósido de la transcriptasa reversa
  - Basado en 1 inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa + 2 inhibidores nucleósido de la transcriptasa reversa

**Criterios de exclusión:**

- PVV en estadio SIDA
- PVV naive al tratamiento antirretroviral
- PVV con antecedente de uso de inhibidores de integrasa (dolutegravir, raltegravir)
- PVV que estén en tratamiento antituberculoso concomitantemente
- PVV que no cuente con CD4 y carga viral entre los 6 a 12 meses posteriores al cambio de esquema antirretroviral

**Definición operacional de variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Instrumento</b>
<u>Retención al cuidado</u>	Al menos 2 visitas ambulatorias separadas entre sí por más de 90 días dentro de un año calendario	Retenido y no retenido	Categorica dicotómica	Nominal	<b>Ficha de recolección de datos y registros de PROCETSS</b>



<u>Satisfacción del usuario</u>	Sentimiento de placer y contento en general del esquema antirretroviral	Satisfecho y no satisfecho	Categórica dicotómica	Nominal	<b>Pregunta con respuesta binaria, la cual se realizará a los 6-12 meses</b>
<u>Supresión viral</u>	Carga viral menor a 50 copias/ml a los 6-12 meses del cambio de esquema TARV	Suprimido y no suprimido	Categórica dicotómica	Nominal	<b>RT-PCR VIH Carga viral</b>
<u>Esquema TARV</u>	El tratamiento combinado de diferentes clases (INTR, INNTR, IP) que en conjunto reducen la	3 tipos: 1 II + 2 INTR 1 IP + 2 INTR 1 INNTR + 2 INTR	Categórica politómica	Nominal	<b>Ficha de recolección de datos y registros de PROCETSS</b>

	replicación viral				
<u>Edad</u>	Años cumplidos al momento del cambio de esquema	Años en números enteros	Cuantitativ a discreta	Razón	<b>Ficha de recolección de datos y registros de PROCETSS</b>
<u>Sexo</u>	Sexo indicado en el documento nacional de identidad (DNI)	Femenino o masculino	Categórica dicotómica	Nominal	<b>Ficha de recolección de datos y registros de PROCETSS</b>
<u>Nivel educativo</u>	Mayor nivel educativo alcanzado por el paciente	Educación escolar (primaria o secundaria), o educación superior (técnico o universitario)	Categórica dicotómica	Nominal	<b>Ficha de recolección de datos y registros de PROCETSS</b>

<u>Orientación sexual</u>	Auto-referido al momento del enrolamiento a la COVIHS	Heterosexual, bisexual u homosexual	Categórica politómica	Nominal	<b>Ficha de recolección de datos y registros de PROCETSS</b>
<u>Estadio clínico OMS</u>	Criterios clínicos establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)	Estadios: 1, 2, 3 y 4 (SIDA)	Categórica politómica	Nominal	<b>Ficha de recolección de datos y registros de PROCETSS</b>
<u>Recuento de CD4</u>	Recuento de linfocitos CD4, el cual se expresa en unidades: cel/mm <sup>3</sup>	≥ 200 cel/mm <sup>3</sup> o < 200 cel/mm <sup>3</sup> (SIDA)	Categórica dicotómica	Ordinal	<b>Citometría de flujo</b>
<u>Carga viral</u>	Nivel de copias de ARN viral en plasma sanguíneo	< 50 copias/ml (indetectable)	Categórica dicotómica	Ordinal	<b>RT-PCR VIH Carga viral</b>

	basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	o $\geq 50$ copias/ml			
--	--	--------------------------	--	--	--

### **Procedimientos y técnicas**

Se seleccionarán a las PVV que cumplan los criterios de inclusión, luego a esta población se le aplicarán los criterios de exclusión hasta conseguir el  $n$  de la muestra calculada. Se tomará la información de las fichas de recolección de datos y registros de PROCETSS. Para corroborar el resultado de pruebas de laboratorio como el recuento de linfocitos CD4 y carga viral, se utilizará el sistema informático nacional “Netlab”, del cual se tomarán los resultados más cercanos al momento del cambio del esquema antirretroviral y a los 6-12 meses posteriores. Por su parte, la evaluación de la percepción de satisfacción, se medirá mediante una pregunta con respuesta binaria (sí o no) a los 6-12 meses del cambio del esquema TARV. De manera paralela, se irá unificando el resto de información en una base de datos en Excel, la cual será diseñada exclusivamente para los objetivos del presente estudio.

### **Aspectos éticos**

El protocolo del estudio será revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia. Por ser un estudio retrospectivo, no se requiere el uso de consentimiento

informado. Los datos personales, se manejarán bajo códigos numéricos para permitir la identificación del participante y asegurar la confidencialidad.

### **Análisis estadístico**

La análisis y procesamiento de datos se realizará con el paquete estadístico de STATA 15. Para la estadística descriptiva de las variables numéricas se utilizará valores de tendencia central como medias con desviación estándar (distribución normal) o medianas con rango intercuartílico (distribución no normal), y por otro lado, para las variables categóricas se utilizarán valores absolutos y frecuencias. La estadística analítica iniciará con el análisis bivariado, el cual buscará posibles asociaciones entre las variables dependientes (retención al cuidado, nivel de satisfacción y supresión viral) evaluando desenlaces por separado. Se utilizará pruebas no paramétricas como chi cuadrado para dichas variables, reportándose el Riesgo Relativo (RR) y el intervalo de confianza (IC) 95%. Posteriormente, para el análisis multivariado se realizará la regresión logística, según el *modelo forward* se irán incluyendo las variables independientes y luego se comparará con el *modelo backward*, del cual se irán retirando las variables que se consideren con menos significancia estadística según la P de Pearson ( $P > 0.1$ ). Ambos modelos serán revisados mediante residuos estandarizados y comparados mediante la función “fitstat” del paquete estadístico utilizado.

## **6. Referencias bibliográficas**

1. Choudhary MC, Mellors JW. The transformation of HIV therapy: One pill once a day. *Antivir Ther.* 2022 Apr;27(2):13596535211062396.

2. Vitoria M, Ford N, Doherty M, Flexner C. Simplification of antiretroviral therapy: a necessary step in the public health response to HIV/AIDS in resource-limited settings. *Antivir Ther.* 2014;19 Suppl 3:31-7.
3. Bor J, Kluberg SA, LaValley MP, et al. One Pill, Once a Day: Simplified Treatment Regimens and Retention in HIV Care. *Am J Epidemiol.* 2022 May 20;191(6):999-1008.
4. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, et al. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2009 Feb 15;48(4):484-8.
5. Ombajo LA, Penner J, Nkuranga J, et al. Second-Line Switch to Dolutegravir for Treatment of HIV Infection. *N Engl J Med.* 2023 Jun 22;388(25):2349-2359.
6. Hemmige V, Flash CA, Carter J, et al. Single tablet HIV regimens facilitate virologic suppression and retention in care among treatment naïve patients. *AIDS Care.* 2018 Aug;30(8):1017-1024.
7. Hong C, Puttkammer N, Riabokon S, et al. Patient-Reported Treatment Satisfaction and Quality of Life Among People Living with HIV Following the Introduction of Dolutegravir-Based ART Regimens in Ukraine. *AIDS Behav.* 2022 Apr;26(4):1056-1073.
8. Koga I, Wakatabe R, Okamoto N, et al. Factors Associated with Treatment Satisfaction Among People Living with HIV in Japan and Other Selected Countries: Examination of the Intertwined Roles of Medication, Patient, and Provider Characteristics. *AIDS Behav.* 2022 May;26(5):1633-1651.
9. Resolución Ministerial: Norma técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 2020, Perú

## 7. Presupuesto

INSUMOS	PRESENTACION	PRECIO UNITARIO	PRECIO PARA TOTAL DE TAMAÑO MUESTRAL
PAPELERIA E INSUMOS			
Hojas bond	1 millar	25 soles	50 soles
Útiles de escritorio	Lápices, lapiceros, corrector, borrador, resaltador, post-it	30 soles	60 soles
Impresiones	Hojas bond impresas blanco y negro	10 céntimos/hoja	20 soles

<b>TELEFONIA</b>			
Telefonía + Internet	Plan mensual	100 soles	300 soles
<b>PAQUETE ESTADÍSTICO</b>			
STATA 15	Software	160 soles	160 soles
<b>Remuneración</b>			
Personal de salud para recolección de la data	Honorario mensual	1025 soles	3075
<b>TOTAL</b>			<b>3 665 SOLES</b>

## 8. Cronograma

<b>ACTIVIDADES</b>	<b>NOVIEMBRE 2024 – JUNIO 2025</b>							
	<b>11/24</b>	<b>12/24</b>	<b>01/25</b>	<b>02/25</b>	<b>03/25</b>	<b>04/25</b>	<b>05/25</b>	<b>06/25</b>
REDACCIÓN DE PROTOCOLO	<b>X</b>							
APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA		<b>X</b>						
RECOLECCIÓN DE DATOS			<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>			
ANÁLISIS DE RESULTADOS						<b>X</b>		
ELABORACIÓN DE INFORME FINAL							<b>X</b>	
REDACCIÓN DE ARTICULO								<b>X</b>

## 9. Anexos

### Anexo 1. Cálculo del tamaño muestral

---

<b>Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico</b>			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)			95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)			80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto			1
Porcentaje de No Expuestos positivos			73
Porcentaje de Expuestos positivos			81
Odds Ratio:			1.6
Razón de riesgo/prevalencia			1.1
Diferencia riesgo/prevalencia			8

---

	<b>Kelsey</b>	<b>Fleiss</b>	<b>Fleiss con CC</b>
Tamaño de la muestra - Expuestos	439	438	463
Tamaño de la muestra- No expuestos	439	438	463
Tamaño total de la muestra	878	876	926

---

#### Referencias

Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15  
Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19  
CC= corrección de continuidad  
Los resultados se redondean por el entero más cercano  
Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCohort  
Imprimir desde el navegador con ctrl-P  
o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa



**Anexo 2. Tabla de recolección de datos**

ID	Ret	Satis	TARV	TARV2	Edad	Sexo	N_edu	O_sex	OMS	CD4	CV	CD4_2	CV2

Leyenda:

ID: Código numérico de identificación

Ret: Retención al cuidado

Satis: Satisfacción después del cambio de esquema

TARV: Esquema TARV basal

TARV2: Esquema TARV simplificado

N\_edu: Nivel educativo

O\_sex: Orientación sexual

OMS: Estadio clínico OMS

CD4: Recuento de linfocitos CD4

CV: Carga viral

CD4\_2: Recuento de linfocitos CD4 después del cambio de esquema

CV2: Carga viral después del cambio de esquema