Artículo original

Efectividad del tratamiento antirretroviral con el primer esquema genérico cubano en pacientes con VIH/sida

Antirretroviral treatment with the first Cuban generic pattern in patients with HIV/aids

Dr. Rafael Ángel Caballero Artiles[1] https://orcid.org/0000-0002-4297-7253
Dr. Reinier Besse Díaz[2*] https://orcid.org/0000-0002-2820-1619
Dr. C. Ventura Puente Sani[1] https://orcid.org/0000-0003-0731-1154
Dr. Rolando Manuel Aguilera Besse[2] https://orcid.org/0000-0001-9649-5041
Dra. Liliana Martínez Cantillo[3] https://orcid.org/0000-0002-1896-8445

[1]Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.
[2]Hospital Universitario Dr. Ambrosio Grillo Portuondo, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.
[3] Facultad de Medicina No. 2, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: reinier.besse@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Uno de los progresos más significativos en el enfrentamiento a la epidemia del VIH/sida ha sido el desarrollo de la terapia antirretroviral de gran actividad.

Objetivo: Estimar las variaciones en la efectividad de la terapéutica empleada (zidovudina, lamivudina y nevirapina), en lo referente a parámetros clínicos y hematológicos seleccionados.

Método: Se realizó un estudio observacional y descriptivo, de series de casos, en 45 pacientes con VIH/sida, quienes egresaron del Servicio de Medicina Interna del Hospital

General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba, desde el 2015 hasta el 2017, para lo cual se emplearon variables clínicas y terapéuticas.

Resultados: La terapia empleada modificó de manera beneficiosa los parámetros de estudio CD4 y carga viral. Asimismo, hubo una magnitud porcentual connotada en los afectados con buena evolución clínica (39 para 86,7 %) y la efectividad del esquema propuesto fue porcentualmente visible, al mostrar más de 80,0 % de los pacientes con respuesta favorable a dicha terapia.

Conclusiones: El esquema terapéutico fue efectivo, pues se produjo un incremento marcado de los valores de linfocitos CD4 y la disminución relevante de la replicación viral, lo que trajo consigo un importante decremento de las enfermedades oportunistas.

Palabras clave: VIH/sida, efectividad antirretroviral, carga viral, linfocito CD4.

ABSTRACT

Introduction: One of the most significant progresses in fighting the epidemic of HIV/aids has been the development of the antirretroviral therapy of great activity.

Objective: To calculate variations in the effectiveness of the used therapeutic process (zidovudine, lamivudine y nevirapine), regarding selected clinical and hematological parameters.

Method: An observational and descriptive series of cases study was carried out in 45 patients with HIV/aids who were discharged from the Internal Medicine Service in Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso Teaching General Hospital in Santiago de Cuba, from 2015 to 2017, for which clinical and therapeutic variables were used.

Results: The implemented therapy modified in a beneficial way the study parameters CD4 and viral load. Also, there was a connoted magnitude percentage in those affected patients with good clinical course (39 representing 86.7 %) and the effectiveness of the proposed pattern was visible, when showing more than 80.0 % the patients with favorable response to this therapy.

Conclusions: The therapeutic pattern was effective, because a marked increment of the CD4-lymphocytes count and the marked decrease of the viral replication, what caused an important decrease of the opportunist diseases.

Key words: HIV/aids; antirretroviral effectiveness; viral load; CD4 lymphocytes.

Recibido: 04/01/2019
Aprobado: 24/06/2019

Introducción

El abrumador crecimiento mundial de la pandemia por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido igualado por una explosión de la información procedente de los campos de la virología, la patogenia y el tratamiento de la enfermedad causada por el propio microorganismo, así como la terapéutica y la profilaxis de las infecciones oportunistas asociadas a este virus.[1]

La realidad es, que más de 80 % de los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en la mayoría de las naciones fallecen severamente inmunodeprimidos, pues presentan múltiples infecciones oportunistas y neoplasias en extremo invasoras. Uno de los progresos más significativos en el enfrentamiento a la epidemia del VIH/sida ha sido el desarrollo de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), que previene o retarda la progresión de la enfermedad, con el impacto positivo de disminuir la carga viral circulante, restaurar el sistema inmunológico y mejorar la calidad de vida.[1]

A pesar de lo controvertido que aún resulta este tema, existen sólidas evidencias de que la TARGA ha revolucionado los horizontes de estos pacientes. Sistemáticamente se conoce que existen mejoras notables en el pronóstico y la calidad de la vida, así como importantes reducciones en la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el SIDA, sobretodo en Norteamérica y Europa.[1,2]

De hecho, en estadísticas recientes referidas al cierre del 2017 se informa que 36,9 millones (31,1 - 43,9 millones) de personas vivían con el VIH en todo el mundo, cerca de 1,8 millones (1,4 - 2,4 millones) contrajeron la infección por el VIH y fallecieron 940 000 (670 000 - 1,3 millones) en todo el mundo a causa de enfermedades relacionadas con el sida, frente a 1,9 millones (1,4 - 2,7 millones) en 2004 y 1,4 millones (1 - 2 millones) en 2010.[3,4]

Al cierre del 2017, Cuba como país de primer orden y valuarte en salud de la región del Caribe, mostró una tasa de prevalencia estimada en la población sexualmente activa de 0,24 %, que continúa siendo una de las más bajas de la región, según reflejan los datos del Informe Anual del Programa de Prevención y Control de las infecciones de transmisión sexual (ITS)/VIH/sida.[5] Todo lo anterior exige por parte del personal médico, no solo del conocimiento clínico de sus causas, sino también de la captación del paciente con el resultado positivo y su evaluación clínica inicial, así como la derivación a la unidad específica de atención especializada, donde se le diagnosticará y se indicará el tratamiento oportuno.[6]

Los fármacos zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y nevirapina son antirretrovirales (ARV) que disminuyen la replicación viral y, por consiguiente, elevan el número absoluto de CD4. Estos ARV forman parte de varios esquemas terapéuticos de producción nacional, lo que se conoce como terapia antirretroviral de alta efectividad (TARVAE).[7,8] A pesar de las variadas reacciones adversas que su consumo puede provocar, aún se utiliza en la práctica profesional.

Con la TARVAE se logra disminuir la carga viral (CV) a niveles indetectables, aumentar o estabilizar el número de linfocitos T-CD4+ (LT-CD4+) y reducir significativamente la incidencia de infecciones oportunistas, con un impacto notable en la disminución de la mortalidad y un aumento de la calidad de vida.[7,8]

Se ha demostrado la correspondencia entre la infección viral y el uso de los ARV, con la incidencia de alteraciones hemoquímicas y hematológicas en los pacientes. Este hecho refleja cambios en su mayoría inespecíficos, en la función de los órganos y de los sistemas que pudieran ser causa o consecuencia del estado fisiopatológico del proceso de enfermedad generado por el virus.[7,8,9]

La efectividad de los ARV se ha convertido en un tema discutido por expertos en la atención integral a los pacientes con VIH/sida. Los medicamentos mencionados en esta investigación pertenecen al esquema I de producción nacional, que es muy utilizado en los escenarios médicos donde son atendidos estos pacientes, aunque son pocos los estudios que reflejan su efectividad.

En el municipio de Santiago de Cuba y en el Servicio de medicina Interna del mencionado hospital esta temática es novel, pues son pocos los estudios que reflejan dicha problemática.

Métodos

Se realizó una investigación observacional, de series de casos, en 45 pacientes con sida, confirmados por el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) y egresados del Hospital General Clinicoquirúrgico Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, de la provincia de Santiago de Cuba, desde el 2015 hasta el 2017, a fin de estimar las variaciones en la efectividad de la terapéutica empleada. Para ello se utilizó el primer esquema antirretroviral cubano, el cual estaba conformado por zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y nevirapina.

El tratamiento antirretroviral con esta medicación fue concebido de la siguiente manera:

- Efectivo: cuando el conteo global de $CD4^+$ y la carga viral al final del tratamiento indicado fueron adecuados y los pacientes presentaron una respuesta clínica satisfactoria.
- No Efectivo: cuando los parámetros de medición de la respuesta anteriormente descritos resultaron no adecuados, acompañados o no de reacciones adversas a todo tipo de fármacos (de primera y segunda líneas), que impedían continuarlo.

El conteo global de linfocitos $CD4^+$ se catalogó adecuado cuando rebasó las 50 células/mm^3 después de las 4-8 semanas de medicación y la carga viral era 50 % menor con relación a lo encontrado inicialmente antes de haber empezado la terapia con antirretrovirales; fue inadecuado, cuando el primero disminuyó riesgosamente y el segundo se duplicó.

La respuesta clínica resultó satisfactoria cuando mejoraron los síntomas y signos iniciales, no aparecieron nuevas infecciones oportunistas si la tenían o recurrieron las anteriores y los portadores ganaron peso corporal; fue considerada no satisfactoria cuando empeoraron las manifestaciones sistémicas de la enfermedad o se contrajeron otros gérmenes patógenos.

Se utilizó el promedio y la desviación estándar como medidas de resumen para variables cuantitativas y el porcentaje para las variables cualitativas; el test de Ji al cuadrado de homogeneidad para identificar asociación estadísticamente significativa entre los criterios

de interés. Fue seleccionado un nivel de significación $\alpha = 0.05$. Se utilizó el estadígrafo de prueba:

$$X^2 = \sum_{I=1}^{I} \sum_{j=1}^{J} (O_{ij} - E_{ij})^2 / E_{ij} \rightarrow \chi^2$$, con (filas -1) * (columnas -1) grados de libertad.

Para identificar diferencias significativas entre los parámetros cuantitativos evolutivos (CD4 y carga viral) fue aplicado el análisis de la varianza no paramétrico para muestras relacionadas (test de Friedman). Las hipótesis estadísticas a docimar fueron: H_0: $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = ... \mu_K$ y H_1: $\mu_i \neq \mu_k$, para al menos un par de i, j. Se utilizó el estadígrafo de prueba:

$X^2 = [12 / N*K*(K+1)* (\sum R.j)^2 - [3* N*(K+1)]] \rightarrow \chi^2$, con (k-1) grados de libertad. La participación de los individuos en la investigación dependió de los principios éticos presentes en diversos documentos, a saber: principios de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía, Código de Nuremberg (1947) y Declaración de Helsinki (1989).

La información se obtuvo de las historias clínicas y las tarjetas de control de consulta especializada.

Resultados

Al analizar los parámetros humorales asociados a la enfermedad (CD4 y carga viral) se observaron diferencias significativas evolutivas para ambos indicadores en los 3 trimestres: aumento para el primero y disminución para el segundo (tabla 1).

Tabla 1. Tratamiento con el esquema I y parámetros seleccionados

	Parámetros seleccionados						
	I trimestre CD4		**II trimestre CD4**		**III trimestre CD4**		**Significación (probabilidad)**
Esquema tratamiento	**Media**	**Desviación estándar**	**Media**	**Desviación estándar**	**Media**	**Desviación estándar**	
I	223,6	63,3	227,2	47,6	257,5	51,2	0,002
	Carga viral		**Carga viral**		**Carga viral**		**Significación (probabilidad)**
	Media	**Desviación estándar**	**Media**	**Desviación estándar**	**Media**	**Desviación estándar**	
	52390,5	248525,1	3 432,6	5373,4	831,7	1440,3	0,001

En la tabla 2 se muestra una magnitud porcentual favorable relacionada con la evolución clínica y el esquema empleado para tratar a los pacientes; hubo 39 afectados con evolución satisfactoria, lo cual representó 86,7 % (p = 0,102).

Tabla 2. Tratamiento con el esquema I y evolución clínica

Esquema de tratamiento	Evolución clínica					
	Satisfactoria		No satisfactoria		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
I	39	86,7	6	13,3	45	100,0

p = 0,102 (no significativo)

La tabla 3 identifica un elevado porcentaje de efectividad del esquema antirretroviral empleado (88,9 %). En 9 de cada 10 pacientes fue constatada dicha efectividad con p = 0,327 (no significativo).

Tabla 3. Tratamiento con el esquema I y efectividad terapéutica

Esquema de tratamiento	Efectividad terapéutica					
	Efectivo		No efectivo		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
I	40	88,9	5	11,1	45	100,0

p = 0, 327 (no significativo)

Discusión

El tratamiento farmacológico consiste en el consumo de los medicamentos antirretrovirales en las cantidades, horas y dosis indicadas. Este tratamiento es altamente complejo, especialmente por sus efectos colaterales no agradables y por la continuidad y el largo periodo de tiempo que se consumen. Además, requiere que la persona haga cambios significativos en su estilo de vida.[10,11]

Al respecto, el tratamiento de los pacientes con infección por VIH se basa en combinaciones de 3 fármacos, puesto que con ello se retrasa el progreso de la enfermedad, mejora la calidad de vida de las personas, al suprimir la replicación del virus de forma máxima y duradera, la restauración o preservación de la función inmune, disminuyen los ingresos hospitalarios, los costos que se asocian y aumenta significativamente la supervivencia. La cantidad de fármacos antirretrovirales disponibles permite realizar múltiples

combinaciones. A la hora de seleccionar dicho tratamiento, como muchas de estas combinaciones tienen una eficacia similar, es necesario valorar otros aspectos, tales como número de comprimidos, frecuencia de administración, aparición de reacciones adversas, tolerancia y adherencia de los tratamientos previos, interacciones farmacológicas potenciales y costo.[10,11]

La morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por el VIH se modificó desde 1996 con la inclusión de los inhibidores de proteasa (IP), y recientemente, con la inclusión de esquemas ahorradores de IP con inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos,[11,12,13] que incluyen la nevirapina; en esta investigación se demostró que el esquema I (nevirapina, zidovudina y lamivudina) fue útil para tratar a los pacientes.

No obstante, es importante señalar que las mejoras en los nuevos fármacos antirretrovirales han logrado suprimir mayor cantidad de infecciones oportunistas.[12,13,14] Estos datos coinciden con esta investigación, en la cual mejoraron los resultados de los CD4 y la carga viral de forma global con el empleo de genéricos cubanos (esquema I), durante los primeros 3 meses de tratamiento con antirretrovirales.

Besse *et al*,[10] en su estudio refieren que en los primeros meses, sobre todo la mortalidad, es 4 veces más alta si el conteo de CD4 es menor de 100 cel/mL en comparación con los pacientes que presentaron CD4 mayor de 200 cel/mL. Asimismo, los fallecimientos después de los 3 primeros meses de terapia antirretroviral, independientemente del conteo de CD4, se mantienen constantes en el tiempo; estas cifras son similares a las tasas de mortalidad de algunas enfermedades crónicas, entre las cuales figuran: diabetes *mellitus* e hipertensión arterial.[15,16]

Este estudio muestra que los elementos inmunológicos a través de sus marcadores (CD4 y carga viral) son útiles al ser empleados para instaurar precozmente medidas profilácticas y terapéuticas, así como la evaluación de la eficacia y monitorización de tratamientos en pacientes con VIH/sida.

Para que un marcador biológico satisfaga plenamente la definición de marcador sustitutivo en la infección por VIH debe cumplir 2 requisitos: a) las variaciones de sus valores a lo largo del tiempo deben tener correlación con el riesgo de progresión clínica de la infección; b) cualquier efecto de un tratamiento sobre el riesgo de progresión clínica debiera ser explicable y predecible por su acción sobre el marcador

sustitutivo.[16,17,18,19] En esta investigación se demostró que con el empleo del esquema I, en esta pequeña muestra, se cumplió con la finalidad principal de la terapia, que es conseguir la máxima reducción de la carga viral durante el mayor tiempo posible, la disminución de aparición de infecciones oportunistas y un incremento importante en el conteo de CD4.

Además, en esta serie, hubo diferencias significativas evolutivas de los parámetros humorales asociados a la enfermedad (CD4 y carga viral) en los 3 trimestres analizados.

Este análisis fármaco-inmunológico coincide con trabajos acerca de este tema.[18,19] Con respecto a la evolución clínica de los pacientes, el esquema empleado no fue significativo desde el punto de vista estadístico ($p = 0,102$), aunque sí desde una visión médico-asistencial, pues se pudo corroborar que dichos pacientes no presentaron ninguna de las manifestaciones clínicas típicas marcadoras de sida.

Un estudio realizado en Venezuela[20] mostró coincidencia con esta investigación, pues aunque en él se utilizaron otros esquemas internacionales, indirectamente se refleja la efectividad del esquema cubano por contener medicamentos como la nevirapina y el AZT.

Dicho de otro modo, por cada 7 pacientes tratados con antirretrovirales, mientras uno fallecía, otros 6 presentaban relevante mejoría inmunológica y/o virológica, lo que muestra una mejoría clínica y la consecuente efectividad antirretroviral, sobre todo, cuando se utiliza la nevirapina y el AZT.

Si se realiza un análisis crítico y detallado de estos datos, se puede inferir que en la mayoría de los integrantes de la casuística mejoraron los síntomas y signos iniciales de la afección, que para muchos fueron enfermedades oportunistas, las cuales desaparecieron al año de tratamiento, sin recurrencias, con algunas manifestaciones bien definidas como las causadas por la falta de sueño, mientras que se mantuvo ostensible la mejoría de los valores de CD4 y carga viral.

En este trabajo se muestra la efectividad poblacional de las diferentes terapias contra el VIH, al menos con este esquema; aunque no se refleja de la misma manera la eficacia individual que ya es conocida por los ensayos clínicos. Este análisis permite evaluar cómo la introducción de las terapias contra el VIH ha disminuido marcadamente el avance de la infección a diferentes eventos de sida. No se utilizaron variables de tratamiento individual sino el periodo calendario como variable cambiante en el tiempo, con el fin de evaluar la efectividad poblacional de la inclusión del tratamiento.

A manera de colofón se puede corroborar en esta investigación, que la efectividad antirretroviral, sobre todo a base del primer esquema de producción nacional, sigue siendo porcentualmente connotada en los pacientes cubanos con sida, lo cual permite estimar variaciones favorables para este régimen terapéutico, pero indiscutiblemente sobre la base de un incremento marcado de los valores de linfocitos CD4 y la disminución relevante de la replicación viral, lo que se traduce en un importante decremento de las enfermedades oportunistas y con ello la morbilidad y mortalidad por esta afección.

Referencias bibliográficas

1. Betancourt Gambino J. Adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes seropositivos. Rev Cubana Med Gen Integr. 2019 [citado 09/05/2019]; 34 (3). Disponible en: http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/955/206

2. Espinosa Aguilar A, Ávila Sánchez M, Gibert Lamadrid MP. Una concepción actualizada de la adherencia al tratamiento antirretroviral. Rev Cubana Enferm. 2018 [citado 09/05/2019]; 34 (1). Disponible en: http://revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/1410/338

3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud 2017. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2018 [citado 09/05/2019]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf

4. Hoja informativa. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida. ONUSIDA; 2017[citado 09/05/2019]. Disponible en: https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet

5. Mendo Alcolea N, Mesa Pérez EJ, Neyra Barrios R, Berenguer Gournaluses L, Nieto Muñiz G. Reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana. MEDISAN. 2018 [citado 09/05/2019]; 22 (8): 674-682. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000800674

6. Nuevos avances en investigación y desarrollo sobre el VIH. ONUSIDA; 2014 [citado 18/02/2018]. Disponible en: https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/featurestories/2014/march/20140310salim

7. Gil del Valle L, Lezcay Rizo M, Castro Perigó Y, Gravier Hernández R, González Blanco I, Rosell Guerra T. Evaluación de efectividad y seguimiento de pacientes con sida cubanos con diagnóstico tardío tratados con antirretrovirales. Rev Cubana Farm. 2016 [citado 09/05/2019]; 50 (4): 1561-2988. Disponible en: http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/56/60

8. Lamotte Castillo JA. Infección por VIH/sida en el mundo actual. MEDISAN. 2014 [citado 09/05/2019]; 18 (7): 993-1013. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000700015

9. Caballero Ñopo P, Alarcón Villaverde J, Piscoya Sara JR, Reyes Puma N, Romero Ruiz S, Obregón Cahuayo C, et al. Duración de la supresión viral en pacientes con VIH en terapia antiretroviral en Perú: análisis de sobrevida acumulada 2004-2012. An. Fac. med. 2018 [citado 01/08/2018]; 79 (2): 125-30. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832018000200004&lng=es&nrm=iso

10. Besse Díaz R, Caballero Artiles RA, Puente Sani V, Martínez Cantillo L, Cobo Montero E. Antiretroviral effectiveness with Cuban generics in patients with HIV/AIDS in the province of Santiago de Cuba. MOJ Toxicol. 2019 [citado 09/05/2019]; 5 (3). Disponible en: https://medcraveonline.com/MOJT/MOJT-05-00163.pdf

11. Fuster Ruiz de Apodaca MJ, Molero F, Sansinenea E, Holgado FP, Magallares A, Agirrezabal A. Perceived discrimination, self-exclusion and well-being among people with HIV as a function of lipodystrophy symptoms. Anal. Psicol. 2018 [citado 09/05/2019]; 34 (1): 7-15. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-97282018000100002&lng=es

12. Montalvo R, Mejía J, Ramírez P, Rojas E, Serpa H, Gomez M, et al. Mortalidad en pacientes con infección por VIH/SIDA en tratamiento antiretroviral en Huancayo, Perú 2008-2015. Acta méd peruana. 2016 [citado 23/11/2017]; 33 (2): 119-125. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000200005

13. Collazo Herrera M, De la Cruz B, Tapanes Peraza R. La farmacoeconomía, ¿debe ser de interés para evaluar la terapia antirretroviral en el VIH/sida? PharmacoEconomics Spanish Research Articles. 2010; 7 (3): 142-50.

14. Álvarez Payero M, Martínez López de Castro N, Ucha Samartín M, Martín Vila A, Vázquez López C, Piñeiro Corrales G. Medication non-adherence as a cause of hospital admissions. Farm Hosp. 2014 [citado 24/11/2017]; 38 (4): 328-33. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25137166

15. Arévalo AR, Mattos P, Gonzales J, De La Fuente Jeria J. Efectividad de la terapia triple antirretroviral en lactante menor con diagnóstico de sida categoría c. Rev. Méd. La Paz. 2014 [citado 23/11/2017]; 20 (2): 50-6. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582014000200008

16. Tello Velásquez JR, Díaz Llanes BE, Mezones Holguín E, Rodríguez Morales AJ, Huamaní Ch, Hernández AV, et al. La mala calidad de sueño se asocia a una menor adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes peruanos con infección por VIH/SIDA. Cad. Saúde Pública. 2015 [citado 23/11/2017]; 31 (5): 989-1002. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000500011&lng=en&nrm=iso&tlng=es

17. De Andrade Moraes DCh, De Oliveira RC, Arruda do Prado AV, Da Rocha Cabral J, Corrêa CA, Barbosa de Albuquerque MM. El conocimiento de las personas que viven con el VIH/SIDA acerca de la terapia antirretroviral. Enferm. glob. 2018 [citado 09/05/2019]; 17 (49): 96-141. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412018000100096

18. Besse Díaz R, Puente Saní V, Martínez Cantillo L, Romero García LI, Minier Pouyou L. Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida de la provincia de Santiago de Cuba. MEDISAN. 2018 [citado 09/03/2018]; 22 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000300007

19. Hernández Requejo D, Pérez Ávila J, Can Pérez A. Enfermedades oportunistas en pacientes VIH/sida con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral. Rev Cubana Invest Bioméd. 2015 [citado 09/05/2019]; 34 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002015000300006

20. Monsalve Arteaga L, Drummond T, Faneite I, Carballo M, Landaeta ME. Morbilidad, mortalidad y falla al tratamiento antirretroviral en adolescentes con VIH / Sida en un hospital de referencia en Caracas, Venezuela. Infect. 2017 [citado 01/08/2018]; 21 (3). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922017000300160&lng=en&nrm=iso&tlng=es

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional.