

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO



RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL SEGUIMIENTO A PACIENTES CON
INFECCIÓN POR VIH EN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN EL HOSPITAL
NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN. 1997-2017

PRESENTADO POR LA BACHILLER

MARYALEJANDRA DEL ROCIO ZANABRIA CIEZA

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

ASESOR DE TESIS

Mg. Willer David Chanduví Puicón

LIMA – PERÚ

- 2019-

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a mi familia por su inmenso apoyo a lo largo de estos 7 años.

Gracias a mis padres por trabajar arduamente y darme la oportunidad de cumplir mis metas

Gracias a mi hermano por acompañarme durante este proceso y darme los abrazos más cálidos en los momentos precisos.

Agradecer a mi asesor por su apoyo, por responder cada una de mis dudas, académicas y existenciales, durante el desarrollo de la presente tesis.

DEDICATORIA

A mi abuelo, Prudencio Zanabria López, de quien aprendí a corta edad el amor por los libros. Quien me enseñó a desear el conocimiento antes que la apariencia, en un mundo netamente materialista y superficial. Quien me enseñó a los 8 años a perseguir siempre una mejor versión de mí misma y trabajar para ello. A él, quien desde el Cielo me acompaña, le dedico cada una de mis metas.

A los pacientes que tuve durante mi internado, y a los que tendré a partir de ahora como médico, porque cada reto que me puso, y pondrá, esta carrera me ayuda a brindarles una mejor atención.

RESUMEN

Introducción: Cada vez son más las personas viviendo con VIH/SIDA que, gracias a una buena adherencia y adecuado seguimiento, consiguen supresión virológica y recuperación inmunológica sostenida; por lo que ahora vemos pacientes con más de 10 años en tratamiento antirretroviral continuado, e incluso algunos alcanzan los 15 a 20 años. No contamos con estadística publicada acerca de los resultados de seguimiento a largo plazo en dichos pacientes.

Objetivo: Determinar los resultados a largo plazo del seguimiento a pacientes con infección por VIH en Terapia Antirretroviral en el Hospital Nacional Guillermo Almenara. 1997-2017. **Métodos:** Estudio descriptivo, observacional de corte longitudinal. Se tomaron 385 pacientes y se obtuvo datos del sistema de gestión hospitalaria del HNGAI. Se calcularon estadísticos descriptivos, y se realizó gráficos y tablas para la presentación de resultados. **Resultados:** Iniciaron como estadio SIDA, suman el 77%, y al finalizar el seguimiento, 89,9% de los pacientes cumplieron criterios para estadio SIDA. Se mantuvo el primer esquema de tratamiento en 0,5% de los pacientes, 18,4% tuvo 1 cambio de esquema, 35,3% tuvo 2 cambios, 19,2% realizó 3 cambios y 26,4% tuvo cuatro o más cambios. La causa más frecuente de cambio de esquema terapéutico fue efectos adversos (RAM), de las cuales las RAM metabólicas fueron las más comunes. El recuento de CD4 al inicio de la terapia anti retroviral, fue de 158 cél/mm³, al décimo año 486 cél/mm³; y para aquellos que completaron 20 años de seguimiento, se obtuvo una media de CD4 en 661 cél/mm³. Se observó un incremento de 99 cél/mm³ al primer año de seguimiento, mientras que al final del seguimiento, el incremento promedio anual fue de 27cel/mm³ (rango de 22-34 cél/mm³).

Conclusiones: Los resultados del seguimiento son adecuados y comparables a los recogidos en la literatura internacional.

ABSTRACT

Introduction: More and more people living with HIV / AIDS, thanks to good adherence and adequate follow-up, achieve virological suppression and sustained immunological recovery; so now we see patients with more than 10 years on continued antiretroviral treatment, and some even reach 15 to 20 years. We do not have published statistics about the results of long-term follow-up in these patients. **Objective:** To determine the long-term results of the follow-up of patients with HIV infection in antiretroviral therapy at the Guillermo Almenara National Hospital. 1997-2017. **Methods:** Descriptive, observational, longitudinal study. 385 patients were taken and data was obtained from the hospital management system of the HNGAI. Descriptive statistics were calculated, and graphs and tables for the presentation of results were made. **Results:** They started as AIDS stage, add up to 77%, and at the end of the follow-up, 89.9% of the patients met criteria for AIDS stage. The first treatment scheme was maintained in 0.5% of the patients, 18.4% had 1 change of scheme, 35.3% had 2 changes, 19.2% had 3 changes and 26.4% had four or more changes The most frequent cause of change in the therapeutic scheme was adverse effects (ADR), of which metabolic ADRs were the most common. The CD4 count at the start of anti retroviral therapy was 158 cells / mm³, reaching 486 cells / mm³ by tenth year of follow up, and 661 cells/mm³ for those with twenty years of the follow-up. **Conclusions:** The results of the follow-up are adequate and comparable to those collected in the international literature.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	7
1.1. Planteamiento del problema	7
1.2. Formulación del problema	8
1.3. Justificación de la investigación	8
1.4. Delimitación del problema.....	9
1.5. Objetivos de la investigación	10
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	11
2.1. Antecedentes de la investigación	11
2.2. Bases teóricas	16
2.4. Definición de conceptos operacionales.....	26
CAPITULO III: METODOLOGÍA.....	27
3.1. Tipo y diseño de investigación	27
3.2. Población y muestra	27
3.3. Operacionalización de variables	29
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	30
3.5. Recolección de datos.....	30
3.6. Técnica de procesamiento y análisis de datos	30
CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	31
4.1. Resultados.....	31
4.2. Discusión de resultados.....	44
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	48
6.1. Conclusiones	48
6.2. Recomendaciones	48
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	50
ANEXOS	62

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del problema

En el mundo, se calcula que 36.7 millones de personas viven con el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH), de los cuales 34.5 millones son adultos, y 2.1 millones son niños menores de 15 años¹. En países de África subsahariana, se estima que el 67% de su población se encuentra infectada con dicho virus, haciendo de esta región la más afectada a nivel mundial. En el caso de Latinoamérica, se ha calculado que el 0.6% de la población son pacientes VIH positivos²; y en Perú, este porcentaje es algo menor, con un 0.4%³, siendo cerca de 70 000 personas viviendo con infección por VIH, de los cuales, el 75% se concentra en Lima Metropolitana y Callao.

Con el advenimiento de la epidemia de VIH/SIDA a finales de los 80, vino también la necesidad de administrar tratamiento. Se inició con monoterapias no estandarizadas, y luego se progresó a terapia triple. La introducción de fármacos antirretrovirales y el acceso universal a los mismos ha aumentado la esperanza de vida de aquellos pacientes con infección VIH que en un principio se creía estaban condenados a la muerte.

Son cada vez más las personas que, gracias a una buena adherencia y adecuado seguimiento, consiguen supresión virológica y recuperación inmunológica sostenida; por lo que los programas de seguimiento a dichos pacientes tienen ahora individuos con más de 10 años en tratamiento antirretroviral continuado, e incluso algunos alcanzan los 15 a 20 años.

La mayor parte de estudios enfocados al seguimiento de dichos pacientes, toman como corte tres años de seguimiento; sin embargo, las revisiones más recientes acotan que, en los últimos años, para hablar de seguimiento a largo plazo se debe tener en cuenta un mínimo de 8 a 10 años de tratamiento antirretroviral y, de preferencia, controles con recuento de CD4 y carga viral dos veces por año. Dado que el recuento de CD4 es valioso para el seguimiento de nuestros pacientes pues nos sirve como un indicador pronóstico de progresión de enfermedad y de respuesta a la terapia anti retroviral. ⁴

1.2. Formulación del problema

Por lo anteriormente expuesto, nos preguntamos: ¿Cuáles son los resultados a largo plazo del seguimiento a pacientes con infección por VIH en Terapia Antirretroviral en el servicio de Infectología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017?

1.3. Justificación de la investigación

Han pasado ya 35 años desde los primeros casos reportados de infección por VIH. En un principio se creyó que atacaba solamente a homosexuales o usuarios de drogas endovenosas; sin embargo, el tiempo se encargó de mostrar al mundo que nos encontrábamos frente a una pandemia que no respeta raza, sexo, nivel socioeconómico ni orientación sexual.

Entre los años 1983 a 2018, son 115 797 casos de infección por VIH e y 41 684 casos de sida reportados nuestro país. Al año 2017, el MINSA calcula que un aproximado de 70 mil personas viven con la infección, de los cuales 75% se encuentre en Lima Metropolitana y Callao, siendo los distritos más afectados San Juan de Lurigancho, San Martín de Porres y Lima.

Si bien es cierto, la incidencia de VIH/SIDA ha disminuido en los últimos años de 7 104 en 2015 a 5 199 en 2017. El costo de dicha enfermedad sigue siendo alto, enfocando la mayor parte de recursos y presupuesto estatal a la compra de tratamiento antirretroviral, dejando de lado las actividades preventivo-promocionales que ayuden a adquirir o reforzar conocimientos acerca de VIH e ITS en hombres y mujeres sexualmente activos.

Se debe ver lo que hay detrás de un paciente con VIH/SIDA, ya que no solamente se trata al paciente, sino que de manera indirecta se afecta a toda la familia. En muchos casos, nuestros pacientes son cabeza de familia, y de verse afectado física o mental mente, la estabilidad familiar peligra. Se ha visto que las mujeres, aproximadamente el 30% de nuestra población de estudio, tienen peores scores de calidad de vida; especialmente en las dimensiones de dolor, funcionamiento físico, funcionamiento social y salud mental. Dichas diferencias respecto al género masculino deben motivarnos a tratar de manera global la situación de nuestros pacientes. Las mujeres tienen un mayor impacto del estigma, mayores

índices de depresión y/o ansiedad, y por el contrario, menor soporte social respecto a la enfermedad.

El cuidado de un paciente en estadio SIDA, implica un alto costo para un hospital ya que las infecciones oportunistas, que son su principal motivo de ingreso, suelen comprometer de manera grave el sistema neurológico o respiratorio, pudiendo requerir atención en una unidad de cuidados intensivos. En un hospital de tercer nivel como lo es el Hospital Almenara, llevar una estrategia y seguimiento de estos pacientes requiere de un equipo multidisciplinario y de los servicios de apoyo al diagnóstico.

Si bien es cierto, la cobertura de tratamiento antirretroviral ha mejorado en la última década, aún hay mucho camino por recorrer. El programa ONUSIDA ha propuesto como objetivos para el año 2020, alcanzar que 90% de personas viviendo con VIH/ SIDA conozcan su diagnóstico, estén bajo TARV, y tengan carga viral suprimida, llamados objetivos 90-90-90. Debemos tener en consideración que el VIH/SIDA es un problema de salud a nivel mundial con temas por resolver. Se busca obtener resultados a corto plazo de aquellos pacientes diagnosticados con VIH en los últimos años; sin contar aún con estudios de seguimiento a largo plazo en nuestro país que nos permita evaluar las prácticas de monitoreo en una población que está mejorando su esperanza de vida gracias al tratamiento anti retroviral.

No contamos con estadística publicada acerca de los resultados de seguimiento en pacientes infectados por VIH que reciben TARV en entidades públicas, ya sea centros de salud pertenecientes al Ministerio de Salud o a EsSalud. Es por ello, que hemos decidido caracterizar los resultados del seguimiento a largo plazo de pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre los años 1997 a 2017.

1.4. Delimitación del problema

El presente estudio se circunscribe a los pacientes con diagnóstico de infección VIH del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, que reciben tratamiento y acuden a controles por consultorio externo en dicho nosocomio.

Se basará en las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud 2015 – 2021. Se trabajará en el problema sanitario de ITS, Enfermedades Transmisibles VIH-

SIDA, dentro del tema priorizado de promoción y prevención en salud. Finalmente, la directriz corresponde a Investigación para realizar el traslado de las soluciones o evidencias en políticas, prácticas y productos; esperando que el presente trabajo tenga impacto sobre la toma de decisiones acerca del seguimiento de pacientes con infección por VIH.

1.5. Objetivos de la investigación

Objetivo general

Determinar los resultados a largo plazo del seguimiento a pacientes con infección por VIH en Terapia Antirretroviral en el Hospital Nacional Guillermo Almenara. 1997-2017

Objetivos específicos

- Identificar el estadio clínico en pacientes infectados por VIH al iniciar tratamiento anti retroviral y al finalizar el seguimiento en 2017.
- Determinar el número de cambios de esquema en pacientes infectados por VIH desde el inicio de tratamiento anti retroviral hasta finalizar el seguimiento en 2017
- Identificar la causa de cambio de esquema antiretroviral en pacientes infectados por VIH desde el inicio del tratamiento anti retroviral hasta finalizar el seguimiento en 2017.
- Identificar los tipos de reacciones adversas medicamentosas presentadas en pacientes infectados por VIH desde el inicio del tratamiento anti retroviral hasta finalizar el seguimiento en 2017.
- Determinar la evolución del recuento de CD4 en pacientes infectados por VIH desde el inicio de tratamiento anti retroviral hasta finalizar el seguimiento en 2017.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

Wolff M, Giganti M, Cortes C, Cahn P, Grinsztejn B, et al.⁵ Publicaron un estudio retrospectivo multicéntrico en 2017 donde el objetivo fue evaluar la experiencia obtenida en 10 años de tratamiento anti retroviral en aquellos pacientes VIH positivos que iniciaron TARGA antes del año 2004. Incluyeron a 4 975 pacientes de 8 centros asistenciales de 6 países de Latinoamérica (Argentina, Brasil, Chile, Haití, Honduras y México), evaluando cada 6 meses durante 10 años el estado del paciente (continuador, fallecido o perdido durante el seguimiento), el recuento de CD4 y la carga viral. El porcentaje de fallecidos fue de 4.2%, 9%, y 13.6% al año, a los 5 años y a los 10 años, respectivamente. Los casos perdidos durante el seguimiento representaron el 2.4%, 10.9% y 24.2%, respectivamente. Se inició con un CD4 basal promedio de 158cel/mm³, aumentando a 525cel/mm³ a los 10 años de seguimiento. A la par, evaluaron la carga viral en los pacientes que continuaron seguimiento por esos 10 años y vieron que el 84% alcanzo valores menores a 400 copias/mL. Respecto al número de regímenes recibidos, se vio que solo el 11.4% de pacientes mantenía su primer régimen de TARGA, 12.6% se encontraba en el segundo, 11.5% en el tercero y 23% estaban llevando ya cuatro o más regímenes en su historia. Finalmente, concluyen que pese a la heterogeneidad entre cada centro de estudio, el estadio clínico avanzado al inicio del tratamiento y el uso de antirretrovirales antiguos, la mayoría de pacientes que continuaron seguimiento durante diez años se encontraban vivos con supresión virológica y recuperación inmunológica.

Bermúdez-Aza E, Shetty S, Ousley J, Kyaw N, Soe T, et. al.⁶ en 2018 buscaron estudiar los resultados clínicos, inmunológicos y virológicos a largo plazo de la terapia antiretroviral en la población infectada por VIH en Myanmar. Un total de 418 pacientes fueron elegibles para el estudio, de ellos el 55.5% fue varón, 51.9% tenía entre 30 y 39 años y 58.1% presentaron infrapeso. El 83.4% fueron clasificados como estadio clínico C3 o C4 a su ingreso. De los 418 pacientes elegidos, 391 contaban con recuentos de CD4 (63.5%), de los cuales 15.7%

estaban por debajo de 50cc/mm³, 34.9% tuvo un recuento entre 50 y 199 cel/mm³, 12.8% entre 200 y 499 cel/mm³, y solo un 1.2% tuvo más de 500cel/mm³ al inicio del TARV. Hallaron que tras 9 años de tratamiento, la media del recuento de CD4 fue de 548cel/mm³ (DS 234.1), independientemente del CD4 de inicio. Las coinfecciones más frecuentemente encontradas fueron tuberculosis y hepatitis. Concluyen que es posible obtener buenos resultados a largo plazo, incluso en pacientes con estadio SIDA avanzado al momento de inicio del TARV.

Ceballos M, Rojas Á, Donato P, Huilcamán M, et.⁷ Al en una cohorte retrospectiva publicada en 2016, buscaron determinar las respuestas virológicas e inmunológicas tras 3 años de haberse iniciado la primera terapia anti retroviral en los pacientes con infección VIH atendidos en la Red de Salud de la Universidad Católica de Chile. Trabajaron con 860 pacientes, la edad promedio fue de 42 años, 93% fueron hombres, 29% tenían historia de comorbilidades antes de iniciar el TARV, siendo las más frecuentes depresión e hipertensión arterial. Se consiguió hacer seguimiento de 740 de los pacientes seleccionados, y encontraron que 58.1% mantuvieron el primer esquema administrado, 26.5% tuvieron que cambiar a un segundo esquema, 10% recibieron 3 esquemas distintos, y 4.6% tuvieron cuatro o más esquemas de TARV. La mayoría de individuos estudiados se encontraba asintomático (estadio A) al momento del diagnóstico, y se obtuvo una media de CD4 basal de 202 cel/mm³. La evaluación de la respuesta inmunológica mostró que al primer año de seguimiento, el recuento de CD4 aumento en 139cel/mm³ respecto al basal, y para el 3 año aumento en 248cel/mm³ comparado al promedio basal. La evaluación virológica mostró que al primer año se consiguió carga viral indetectable en 75% de los pacientes estudiados, cifra que fue en aumento con el paso de las semanas hasta alcanzar un 90% para el tercer año. Sus hallazgos muestran buena respuesta al TARV tras 144 semanas de seguimiento.

Mermin J., Ekwaru J., Were W., Degerman R., Bunnell R., et al.⁸ en 2016, en un ensayo clínico randomizado en Uganda, evaluaron el uso de monitoreo laboratorial de rutina en la respuesta clínica de pacientes en estadio C3, C4 con

CD4 menos de 250 cel/mm³ que reciben TARGA pertenecientes a la Organización de Soporte AIDS. Dividieron en 3 grupos a los participantes: "Viral load arm" grupo monitorizado con Cargas virales y CD4 cada 3 meses y visitas domiciliarias semanales usando un cuestionario estandarizado acerca de la sintomatología que presentan; "CD4 arm" un grupo monitorizado por CD4 trimestrales y visitas domiciliarias semanales; y un último grupo "clinical arm" que solo recibieron visitas domiciliarias semanales. El seguimiento duró 4 años, 1160 de 1956 pacientes fueron elegibles para el estudio. La edad promedio fue de 38 años, el recuento de CD4 basal fue 129cel/mm³ y CV promedio de 215 000 copias/mm³.

De los 3 grupos, un 6% hizo falla virológica, que comparado a otros estudios, fue menor, posiblemente porque se realizaron visitas domiciliarias semanales donde se entregaron los medicamentos personalmente a los pacientes; a diferencia de otros estudios con un escenario más común centrado en las visitas hospitalarias. Finalmente, la sobrevida en los pacientes vigilados solo con controles clínicos fue de 87%, mientras que en aquellos con controles clínicos y recuento de CD4 trimestral fue de 90%. Por lo que se concluye que, hay mayor riesgo de presentar enfermedades definitorias de VIH y muerte entre los pacientes que reciben TARV sin monitoreo laboratorial. No hubo diferencias significativas en los resultados clínicos entre los pacientes monitorizados solo con recuento de CD4 comparados con aquellos monitorizados con CD4 y Cargas Virales con un hazard ratio de 1.10. 0.69 to 1.75.

Phillips A., Pillay D, Miners A, Bennett D, Gilks C, et. al.⁹ en un estudio publicado en 2008. Usaron un modelo de simulación a computadora para comparar la sobrevida, el cambio a tratamiento de segunda línea y el desarrollo de resistencia a partir del monitoreo clínico, inmunológico y virológico en pacientes con infección por VIH. A lo largo de 5 años, predijeron que con monitoreo virológico el potencial de supervivencia sería de 83%, por otro lado, con monitoreo de CD4 sería de 82%, lo mismo que con el monitoreo clínico. Para el vigésimo año de seguimiento, los porcentajes varían a 67%, 64% y 64% respectivamente. Concluyen que la sobrevida fue mayor al usar la estrategia de seguimiento con

carga viral para decidir el cambio a terapia de segunda línea; sin embargo la diferencia al usar otras estrategias de seguimiento fue modesta. El seguimiento clínico de la terapia antirretroviral, sin controles de CD4 o carga viral, no tuvieron efectos negativos marcados en la sobrevida o desarrollo de resistencia en los pacientes infectados por VIH.

De la Mata N, Ly P, Ng O, Nguyen K, Merati T, et al.¹⁰ En un estudio publicado en 2017. El objetivo fue evaluar la tendencia del recuento de CD4 durante el tiempo y los factores asociados a los cambios en el recuento de CD4 en pacientes VIH positivos, según año de inicio de TARV en 8 centros de referencia de Asia occidental. Incluyó a 16 962 pacientes que iniciaron TARV durante los años 2003 al 2013, agrupándolos según año de inicio: 2003-2005, 2006-2009, y 2010-2013. Se comparó los recuentos de CD4 al inicio del tratamiento y tras 36 meses de terapia antirretroviral. Aquellos que iniciaron entre 2003- 2005 tuvieron un CD4 basal de 96cel/mm³, aquellos entre 2006-2009, 128cel/mm³ y aquellos entre 2010-2013, 173cel/mm³. En el análisis univariado, se observó que aquellos pacientes que iniciaron entre 2006-2009 y 2010-2013 tuvieron un recuento de CD4 en 8 y 15 cel/mm³, respectivamente, más alto durante cualquier momento de los 36 meses de seguimiento, que aquellos que iniciaron tratamiento durante 2003-2005 con un valor $p < 0.001$ y un IC 95%. Además, factores como edad más temprana al inicio de TARV, género femenino, contacto homosexual, mayor carga viral pre TARV, menor CD4 pre TARV y Hepatitis B o C negativo, se relacionaron a mayor respuesta inmunológica. Los pacientes que iniciaron más recientemente TARV tuvieron un recuento basal de CD4 mayor que aquellos que iniciaron a principios del 2000, y desarrollaron mejor respuesta de CD4 lo cual redujo el tiempo que vivieron con niveles de CD4 bajos, acortando su tiempo de exposición a infecciones oportunistas y cánceres no relacionados a SIDA. Recomiendan seguimiento de los resultados a mediano y largo plazo de los pacientes que inician terapia anti retroviral.

Belaunzarán P., Caro Y., Sheperd B., Crabtree B., Luz P., et al.¹¹ en un estudio multicéntrico retrospectivo publicado en 2015, se buscó determinar la prevalencia del adecuado monitoreo y costos que implica la toma de recuento de

CD4 y carga viral en pacientes con infección por VIH y TARV. Se incluyó 14 476 adultos de 7 países de Centro y Sur de América, entre ellos estuvo Argentina, Brasil, Chile, Haití, Honduras, México y Perú. La proporción de pacientes con seguimiento adecuado fue de 62%, los factores relacionados fueron inicio más reciente de TARV, tener edad mayor a la media para este estudio, un recuento de CD4 previo al inicio de TARV menor a 200 cél/mm³. El total de perdidos durante el seguimiento fue del 4.9%, nuestro país tuvo un 5% de pacientes perdidos, al mismo nivel que Brasil, mientras que en otros lugares como Argentina el porcentaje llegó a 24.7%. Concluyen que la región sigue pobremente las recomendaciones de guían nacionales e internacionales, habiendo variaciones grandes entre país y país. Además, el costo de los exámenes auxiliares utilizados en el seguimiento es altamente variable dentro de los países estudiados, ello debido a múltiples factores externos que podrían ser motivo de nuevos estudios. Recomiendan se realicen estudios que midan el impacto de realizar controles de CD4 y carga viral con menor frecuencia, sobre los resultados en el estado de salud de los pacientes VIH que reciben TARV.

Kälviäinen H. en una tesis para obtener el título de médico cirujano, estudio el estadio clínico, inmunológico y virológico al momento del diagnóstico de VIH en pacientes del HNGAI. Se incluyó a 2287 pacientes diagnosticados durante los años 1992 a 2012. El 71.8% de pacientes fueron varones, con una media de edad de 36.6 años. Al dividir a los pacientes según su estadio clínico, encontró que 50.2% fue diagnosticado en estadio clínico C, mientras que 43.2%, fue en un estadio clínico B. Por separado, describió el estadio inmunológico al momento del diagnóstico, encontrando que el 64.4% fue diagnosticado con un recuento de CD4 menor a 200 cél/mm³ y solo un 6.5% fue diagnosticado con un recuento mayor a 500 cél/mm³, cifra que se vio en aumento en los últimos años del estudio. Además, concluye que la mayor proporción de casos diagnosticados en dicho hospital fue en varones heterosexuales; apreciándose un aumento discreto en el número de mujeres diagnosticadas con la enfermedad a través de los años. Concluye, que con el paso de los años hubo mayor cantidad de diagnósticos tardíos, y que a su vez, estos fueron presentándose de manera más frecuente en edades avanzadas.

2.2. Bases teóricas

INICIOS DE LA PANDEMIA

Acerca de los inicios de la pandemia del VIH/SIDA, la teoría más ampliamente extendida es aquella que cataloga a los Estados Unidos como el lugar donde se reconoció el primer grupo de pacientes con Sarcoma de Kaposi y Neumonía por *Pneumocystis Carinii* (PCP) relacionados por contacto sexual. Entre Junio de 1981 y Abril de 1982, Centers of Disease Control (CDC) recibió reportes de 19 varones homosexuales previamente sanos, con Sarcoma de Kaposi y PCP procedentes de los condados de Orange y Los Ángeles en California. Estudiaron los contactos sexuales de 13 pacientes, descubriendo que estuvieron relacionados directa o indirectamente entre ellos, e incluso, un paciente se relacionaba con 15 pacientes de otras ciudades del país. En la serie de casos fuera del estado de California, se halló un paciente de ascendencia franco-canadiense, asistente de tripulación en una aerolínea comercial, reportado por tener lesiones compatibles con Sarcoma de Kaposi, quien tuvo contacto sexual con 2 pacientes del Condado de Orange, 1 en la Ciudad de Nueva York y otros 2 de Los Ángeles. Más adelante, él sería el famoso paciente 0 (paciente cero).

12

En setiembre de 1982, la CDC le da nombre a esta condición: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Durante los años que siguieron, se reportó más casos en distintas ciudades de los Estados Unidos (EU), ya no solo en hombre que tenían sexo con hombres (HSH), sino también en usuarios de drogas endovenosas, Haitianos residentes en EU, mujeres que tuvieron relaciones sexuales con hombres de grupo de riesgo y receptores de transfusiones y hemofílicos. Los casos aumentaban rápidamente, y para 1983 se documentaron casos en personas heterosexuales. Gracias a múltiples estudios epidemiológicos, llegaron a la conclusión de que se trataba de una enfermedad infectocontagiosa transmitida a través de fluidos corporales, y derivados sanguíneos. ^{13,14}

El American Journal of Medicine, tomo a los 19 pacientes ya estudiados por la CDC y sus contactos sexuales fuera de California. Buscando el caso índice, encuentran que 4 pacientes del sur de California desarrollaron SIDA tras tener relaciones sexuales con un paciente no californiano; el cual había desarrollado linfadenopatía generalizada desde diciembre de 1979, y presentó lesiones de Sarcoma de Kaposi en Mayo de 1980. Dicha persona tuvo cerca de 750 parejas sexuales entre 1979 y 1981, de los cuales 8 formaban parte de las series de casos: 4 del sur de California y 4 de Nueva York. Dado que aparentemente, era el paciente que vinculaba ambas series de casos, y además, el único de los 4 posibles casos índice que se encontraba sintomático al momento de mantener contacto sexual con otros paciente de la serie, se le consideró la posible fuente de contagio de un agente infeccioso que no se había identificado hasta ese momento. ¹⁴

En 1983, tres virólogos del instituto Pasteur de Francia, Barre-Sinoussi, Cherman y Montagni, consiguieron aislar un retrovirus a partir de un cultivo de ganglio linfático de un paciente con SIDA, provisto por clínicos franceses. Le llamaron virus de la linfadenopatía (VLA) y mostraba causar un efecto citopático sobre células linfocitarias. Por su parte, Gallo y Colaboradores, y Levy y colaboradores, a su vez aislaron dicho virus y le llamaron VLTHII. Gracias a que se pudo aislar el virus en varios de los pacientes que presentaban Neumonía por PCP y Sarcoma de Kaposi, se concluyó que este era el causante del SIDA. En 1987, un comité de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue el encargado de unificar ambos conceptos y propuso el nombre de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).¹⁵⁻¹⁷

Para dicho año, ya eran 7 700 casos reportados de SIDA en los Estados Unidos y 762 casos en Europa, cifras que fueron incrementándose dramáticamente. Para 1990 ya eran 8-10 millones de infectados con VIH en el mundo. Tres años después, en 1993 habían 14-15 millones de infectados, número que se duplicó para 1997. Iniciamos el nuevo milenio con 34.2 millones de personas viviendo con VIH en 2000. ¹³

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS Y PATOGENIA

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un lentivirus con estructura icosaédrica, de la familia retroviridae. El material genético es Ácido Ribonucleico (ARN) de una sola hebra conformado por 9.7 kilobases que codifican las proteínas del virus. El virion mide de 100 a 120 nanómetros de diámetro y tiene una forma esférica alargada dentro del cual se encuentra el genoma envuelto por una nucleocápside cónica. Finalmente, el virus forma una bicapa lipídica derivada de la célula hospedera a la cual incluye proteínas propias de nuestras células inmunes tales como CD44, complejo mayor de histocompatibilidad y antígeno 1 asociado a función de linfocito.¹⁸

El genoma del VIH contiene 9 genes, 3 estructurales (gag, pol y env) y 6 no estructurales para proteínas reguladoras y accesorias (tat, rev, vpu, vpr, vif y nef). El gen gag va a codificar proteínas de la cápside como p6, p7, ambos conforman la nucleocápside, p15, p55 precursora del p17, y el p24. El gen pol codifica enzimas como la proteasa, transcriptasa reversa e integrasa, blanco de los antirretrovirales. Por último, el gen env codifica la gp160, glicoproteína viral que sirve de precursor para el gp120 y gp41, que juntos forman un complejo glicoproteico inmerso en la bicapa lipídica.¹⁹

Durante la etapa temprana de la primoinfección, las células blanco serán aquellas que conforman el sistema linfoide difuso asociado a mucosas (GALT): células dendríticas, células de Langerhans y linfocitos circundantes, ubicados en la submucosa. Dado que el VIH necesita linfocitos activos para su replicación, el epitelio vaginal e intestinal será ideal para dicho propósito. Sin embargo, la replicación viral va a generar apoptosis de la población linfocitaria del sistema GALT, llegando a ser depletada en un 60%, cifra que no podrá ser revertida a pesar de que luego se mantenga supresión viral sostenida. Al cabo de una semana de adquirido el virus, este se diseminará a los centros germinales de nódulos linfáticos donde establecerá un estado de infección latente.¹⁹

El VIH infecta uniendo su proteína de superficie gp120 a la molécula CD4 presente en linfocitos T, macrófagos y microglia., hecho que genera cambios conformacionales en la estructura viral, que permitirán la unión al segundo receptor CCR5 o CXCR4- dependiendo del tropismo viral. Con ello, se expone el dominio de fusión gp41, el cual permite la fusión de las membranas viral y celular, con el subsecuente ingreso del ARN viral a nuestras células inmunes que pasan a servir de hospedero.²⁰

Una vez dentro del citoplasma celular, el VIH utiliza la enzima transcriptasa reversa para convertir su ARN en una cadena de ADN proviral de polaridad negativa. El ARN será degradado por una ribonucleasa, dejando dos segmentos ricos en purina que servirán como cebadores, para completar una cadena de ADN bicatenario con la hebra de polaridad positiva. Luego ingresa al núcleo del CD4 mediante la enzima integrasa, que incorpora una copia de genoma viral al genoma celular. Habiéndose unido el ADN proviral a las cadenas de ADN del linfocito T CD4, éste empezará a producir a proteínas virales, y replicará tanto al virus como a la célula, propagando la infección por VIH dentro del hospedero.²¹

Durante la fase crónica, las células dendríticas tendrán un rol importante para la propagación del virus, ya que se encargan de la activación de linfocitos T CD4, condición necesaria para perpetuar la replicación. Por otro lado, los efectos citopáticos del VIH continuarán la destrucción de la población linfocitaria. Causan degeneración celular por la el fenómeno de “syncytia formation” también llamado fusión célula- célula, que daña la membrana celular llevando a la necrosis; inician cascadas pro inflamatorias que terminan con la apoptosis celular, inclusive no es necesario que el virus infecte una célula, sino que con la inhibición en la producción de citoquinas de supervivencia celular como Interleucina 2, induce la muerte de linfocitos cercanos a las células infectadas. El efecto citopático directo del VIH disminuye la sobrevivencia de las células linfocitarias a menos de 24 horas, siendo esta la características más resaltante de la infección.²²

Luego de haberse llevado a cabo el primer contacto con el VIH, el paciente para por un periodo asintomático, también llamado “periodo de ventana”. La duración

del periodo asintomático depende de múltiples factores, entre ellos se encuentran factores ambientales, genéticos e inmunológicos. Aproximadamente, unos 10 años después de la primoinfección, la carga viral se incrementará drásticamente tanto en sangre periférica como en tejido linfoide, veremos una disminución del recuento celular de CD4 con la subsecuente aparición de infecciones oportunistas y neoplasias, que pueden ser fatales para el paciente.²³

EPIDEMIOLOGIA

En el mundo, se calcula que 36.7 millones de personas viven con el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH), de los cuales 34.5 millones son adultos, y 2.1 millones son niños menores de 15 años.¹

En América Latina, los casos nuevos de infección por VIH se redujeron un 11% del año 2001 al 2012, y los decesos por VIH disminuyeron un 37%. África subsahariana también registró menos casos de nuevas infecciones y menos muertes; sin embargo, el resto de África, Asia y Europa Oriental han incrementado sus cifras, y en algunas regiones de manera alarmante como el caso de Oriente medio y África septentrional donde el número de personas que contrajeron VIH, al igual que las muertes relacionadas a SIDA, se duplicó del año 2001 al 2012.²⁴

En el Perú, el Ministerio de Salud (MINSA) reporta que son cerca de 70 000 personas viviendo con infección por VIH, de ellos, el 75% se concentra en Lima Metropolitana y Callao. Desde la introducción del TARV, se ha conseguido disminuir la mortalidad por VIH en un 46%, bajando de 7,3 a 3,9 muertes por cada 100 000 habitante en el periodo 2000 a 2013.

DIAGNÓSTICO DE VIH

Tras la infección con VIH, el primer marcador detectable será el ARN viral entre los primeros 10-12 días, casi en simultaneo, aparecerán el ADN proviral. Posteriormente, el antígeno p24 entre los 11 a 13 días post infección, y se

mantendrá en suero hasta un mes y medio después. Pasadas tres o cuatro semanas, la respuesta inmune del hospedero iniciará la producción de anticuerpos y complejos inmunes. Es en este momento que disminuyen los niveles de viremia hasta desaparecer. A aquel intervalo de tiempo se le conoce como periodo de ventana, tiempo en que se detecta componentes virales, más no anticuerpos específicos. ²⁵

Las primeras pruebas para el diagnóstico del VIH se desarrollaron a inicios de 1980. Para el año 1985, la primera generación del ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) estaba disponible para tamizaje en bancos de sangre. Dos años después se desarrolló la primera prueba confirmatoria de tipo Western Blot, y en 1989, se pudo detectar la antigenemia con el marcador virológico p24.

Con el tiempo, se obtuvo otros métodos para el diagnóstico de la enfermedad, los cuales clasificamos ahora en métodos directos e indirectos. Los métodos directos serán aquellos que sea capaces de demostrar la presencia del virus en el humano o de alguno de sus componentes; mientras que, los métodos indirectos buscan detectar la respuesta inmunitaria del hospedero frente al virus.

1. MÉTODOS DIRECTOS

- a. Cultivo viral: se obtiene a partir de células mononucleares tipo H9 de una muestra de sangre periférica. Se requiere muestra del paciente y otra muestra de células del mismo tipo sanas. Se realiza un co-cultivo de ambas y se va evaluando 1 vez por semana por el periodo de 4 a 6 semanas. El cultivo será positivo cuando se observe el desarrollo del efecto citopático o se detecte replicación viral mediante dosaje de p24 o PCR. Es la técnica más específica para el diagnóstico; sin embargo, por su alto coste, complejidad y demora en entrega de resultados se reserva para estudios de variabilidad genética, epidemiología molecular, patogénesis vírica y de resistencia a antiretrovirales. ^{26,27}
- b. Detección de ácidos nucleicos: dentro de las técnicas moleculares para el diagnóstico tenemos la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). A partir de fragmentos de genoma viral se puede detectar ADN

proviral o ARN viral, si se realiza una retrotranscripción previa. Si bien es cierto, la técnica de elección para el diagnóstico es aquella que detecta anticuerpos específicos del virus, las técnicas moleculares nos son útiles en casos de hipogammaglobulinemia, infección perinatal, hijos de madres seropositivas, infección silente o infección por VIH-2 y el subtipo O del VIH-1, que son variantes que escapan a las pruebas serológicas habituales.

- c. Antigenemia p24: El antígeno p24 está presente en la cápside del VIH y constituye un marcador precoz e índice de replicación viral que, como ya se mencionó, aparece en plasma o suero a partir del 10 al 13vo día. Su detección se realiza mediante enzima inmunoensayo y puede medir tanto el antígeno libre como aquel que está unido a complejos inmunes, previa disociación de dichos complejos con un compuesto ácido. Es de gran utilidad en el diagnóstico temprano de la infección durante el periodo de ventana inmunológica: pacientes con síndrome retroviral agudo, expuestos a VIH, infección en recién nacido, monitorizar respuesta a la terapia en subtipos no B, y como parte de tamizaje a muestras de bancos de sangre.²⁸

2. MÉTODOS INDIRECTOS

- a. Detección de anticuerpos específicos:

- i. Pruebas de Screening: Contamos con el ELISA, Aglutinación, Dot Blot e inmunocromatografía. La más usada es la prueba de ELISA que es el primer paso ante la sospecha de infección por VIH. Consiste en exponer el suero del paciente a un antígeno, la formación del complejo Antígeno- Anticuerpo, será detectada por una IgG de cabra marcada con una enzima. Al haber obtenido sustrato, la enzima iniciará una reacción que será capturada por colorimetría y expresada en densidad óptica, para dar un resultado positivo.²⁹

Se inició con ELISA de primera generación o indirecto con antígeno obtenido del lisado de un cultivo viral. La segunda generación consistió de un ELISA indirecto o competitivo en el

que se obtenía péptidos sintéticos o proteínas recombinantes. Luego, el ELISA tipo sándwich detectaba tanto anticuerpos específicos como antígenos péptidos sintéticos o proteínas recombinantes, constituyó la tercera generación. Finalmente, la detección combinada de antígeno viral y anticuerpos específicos constituye la cuarta generación. ²⁶

- ii. Pruebas confirmatorias: Entre ellas están el Western Blot, inmunofluorescencia indirecta (IFI), radioinmunoprecipitación (RIPA) y el inmunoensayo lineal. Debido a que las pruebas de screening tienen alta sensibilidad, pero baja especificidad, deben ser confirmadas por una prueba más específica.

De acuerdo con la norma técnica N°097 del MINSA, “Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida”, el diagnóstico se establece mediante dos pruebas rápidas reactivas, o una prueba de tamizaje, ya seas prueba rápida o ELISA, reactiva más una prueba confirmatoria positiva, o por la presencia de síntomas de enfermedad avanzada (estadio SIDA) y una prueba de tamizaje reactiva.

SEGUIMIENTO

Distintos sistemas de clasificación han sido publicados desde inicios de la pandemia; sin embargo, los sistemas de la CDC de 1986 y 1993, así como el sistema propuesto por la OMS en 1990 han sido los más ampliamente usados. La CDC usa en un principio criterios clínicos, y posteriormente, conteo de CD4; a lo que la OMS le agrega otro parámetro llamado escala de desempeño. ³⁰

El sistema de la CDC de 1986 ³¹, clasifica en 4 grupos, excluyentes entre sí, del I al IV. Grupo I pacientes con signos y síntomas de infección aguda. Grupo II pacientes con infección asintomática, los cuales se pueden sub clasificar según pruebas de laboratorio. Grupo III aquellos con linfadenopatía generalizada persistente (LGP) que no cuentan con patología meritoria de Grupo IV. Finalmente, el grupo IV son aquellos a los que se les agrega signos y síntomas

de infección por VIH, sea o no acompañados de LGP. Este último grupo se subclasificará en A, B, C, D y E basado en el tipo de patología que presente; tener en cuenta que el subgrupo al que pertenece no es jerárquico ni mutuamente excluyente. El subgrupo A presenta síndrome constitucional, subgrupo B, enfermedad neurológica, subgrupo C, enfermedades infecciosas secundarias; subgrupo D, cánceres secundarios; y subgrupo E, otras condiciones en la infección por VIH.

Para el año 1993, la historia natural de la enfermedad estaba muy bien descrita, y se empezaban a proponer distintos marcadores serológicos e inmunológicos como factores pronósticos de enfermedad. Se logró demostrar una fuerte asociación entre el recuento en número absolutos de linfocitos T CD4, y el desarrollo de infecciones oportunistas potencialmente mortales en pacientes con VIH ³²⁻³⁵, lo cual inicio el debate acerca de usarlo como una prueba para monitorear a los pacientes infectados, y guiar el manejo terapéutico ya que, de acuerdo con el recuento de CD4, los pacientes con un sistema inmune más deprimido respondían mejor a anti retrovirales y a profilaxis antibiótica para PCP. ³⁶⁻³⁹ Por ello, la CDC se dispuso a hacer una revisión de su sistema de clasificación con el fin de resaltar la importancia del recuento de linfocitos T CD4 en la categorización de estos pacientes. ⁴⁰

La clasificación depende de dos grandes brazos: tres categorías clínicas y tres categorías basadas en recuento de linfocitos CD4. Las categorías clínicas son A, si el paciente es asintomático, presenta LGP o tiene signos o síntomas correspondientes a infección retroviral aguda. La categoría B, incluye patologías atribuibles a infección por VIH o aquellas en que la infección retroviral obligue a cambiar el manejo. Algunos ejemplos, mas no todos, son la púrpura trombocitopénica idiopática, candidiasis vulvovaginal persistente o recurrente, leucoplasia oral, herpes zoster, EPI complicada con absceso tubo-ovárico o neuropatía periférica. La categoría C está determinada por las nefermedades definitorias de SIDA: candidiasis esofágica o respiratoria, cáncer cervical invasivo, criptococosis extrapulmonar, infecciones por coccideas, infección por citomegalovirus (CMV), linfoma cerebral primario, infección por mycobacterium

avium complex, PCP, neurotoxoplasmosis, síndrome de consumo, Sarcoma de Kaposi, Linfoma de Burkit, entre otros.

Las categorías basadas en recuento de CD4, serán tres: Categoría 1 CD4 mayor o igual a 500 células/mm³, categoría 2, CD4 de 200 a 499 células/mm³, y categoría 3, CD4 menor a 200 células/mm³. Con ello, las personas que entran en las subcategorías A3, B3, C1, C2 y C3 serán consideradas como estadio SIDA. Además, las categorías son excluyentes entre sí, un paciente en estadio A, no puede presentar enfermedades correspondientes a la categoría B o C. Sin embargo, si en algún momento desarrolla una patología de categoría B, se le clasificará como tal. Así mismo, cuando un paciente presenta una condición definitoria de SIDA, pasa automáticamente al estadio SIDA, y se mantendrá en el mismo a pesar de que la enfermedad resuelva. De igual modo ocurre con el recuento de CD4, el menor valor que presentó el paciente, sin que sea necesariamente el más actual, será usado para la presente clasificación.⁴⁰

En el seguimiento de pacientes que reciben TARV, los parámetros de laboratorio más importantes son el recuento de CD4 y la carga viral. Además, se debe realizar un monitoreo laboratorial periódico para evaluar los diferentes efectos adversos que puedan presentarse con el tratamiento, ejemplo: hemograma, perfil lipídico, perfil hepático, glucosa, creatinina, etc. Tanto el CD4 y la carga viral sirven como indicador de progresión a SIDA⁴¹⁻⁴⁶ y sus niveles se asocian con calidad de vida del paciente⁴⁷.

La carga viral es el marcador de elección para el monitoreo de la viremia⁴⁸. Un primer estudio observó que en aquellos pacientes con CD4 mayor a 200 acompañado por una carga viral menor de 10 000, el riesgo de progresión de enfermedad era muy bajo⁴⁹. Sin embargo, un ensayo clínico demostró que con una carga viral menor a 1 000 copias, se lograba disminuir la frecuencia de eventos SIDA y muerte⁵⁰. Cada vez, se fue estudiando viremias más bajas, los pacientes con viremias por encima de 400 copias, tenían mayor riesgo de alcanzar las 1000 copias⁵¹; y luego se vio que por debajo de 50 copias, se conseguía una viremia más estable que quienes fluctuaban entre las 50- 400 copias.^{52,53}

Para evaluar la respuesta al tratamiento, se espera que la carga viral llegue a niveles indetectables a los 6 meses de iniciado el TARV, manteniendo una buena

adherencia. Esto debido a que, la velocidad en que disminuye la carga viral cuando la respuesta es adecuada es de 1 log por mes. ⁵⁴

2.4. Definición de conceptos operacionales

- VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana. Es un virus ARN que infecta a linfocitos T CD4, comprometiendo la inmunidad celular del paciente afectado.
- Infección por VIH: Espectro de infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana que va desde los pacientes asintomáticos con serología positiva, hasta el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- Terapia antirretroviral: fármacos que se utilizan para tratar las infecciones por retroviridae.
- Recuento de linfocitos CD4: Conteo del número de linfocitos T CD4 positivos por unidad de sangre total.
- Carga viral: número de copias de VIH por mililitro de plasma.
- Largo plazo: diez años después del inicio de la primera terapia antirretroviral.
- Falla virológica: carga viral mayor a 400 copias/mm³ en 2 ocasiones consecutivas, seis meses después del inicio de anti retrovirales, descartando mala adherencia al tratamiento.
- Cambio en esquema antirretroviral: pasar de un esquema antirretroviral a otro, ya sea por toxicidad, resistencia o falla terapéutica.
- Estadio clínico: definición tomada por la CDC.
- Respuesta virológica sostenida: supresión continúa a largo plazo de la carga viral, en general a niveles no detectables, que resulta del tratamiento con antivirales.
- Recuento de CD4 basal: recuento de Linfocitos T CD4 más cercano al inicio de TARV, pero no mayor a 6 meses antes o 7 días después del inicio de TARV
- Reacción adversa a medicamentos (RAM): reacción nociva y no intencionada que se presenta posterior al uso de un medicamento o producto farmacéutico, ya sea para profilaxis, diagnóstico o tratamiento, en el paciente

CAPITULO III: METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

Descriptivo, retrospectivo, longitudinal observacional, de enfoque cuantitativo

Es descriptivo pues nos limitaremos a describir los resultados de las características de interés; retrospectivo, ya que los datos serán tomados de años anteriores; longitudinal ya que se realizará un seguimiento durante diez a veinte años de las unidades de análisis y es observacional pues no se manipularán las variables ni se hará intervención alguna.

Cuantitativo, pues los datos se expresarán cuantitativamente y se hará uso de la estadística.

El presente trabajo de investigación se ha desarrollado en el contexto de IV CURSO-TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS según enfoque y metodología publicada.⁵⁵

3.2. Población y muestra

La población estuvo conformada por todos los pacientes con infección por VIH que iniciaron terapia antirretroviral durante el periodo de 1997 al 2007 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y que se mantienen en seguimiento hasta el año 2017.

Para efectos del presente trabajo no se seleccionó una muestra ya que se cuenta con información disponible de los pacientes que conforman el objetivo de estudio. Se tomaron en cuenta criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

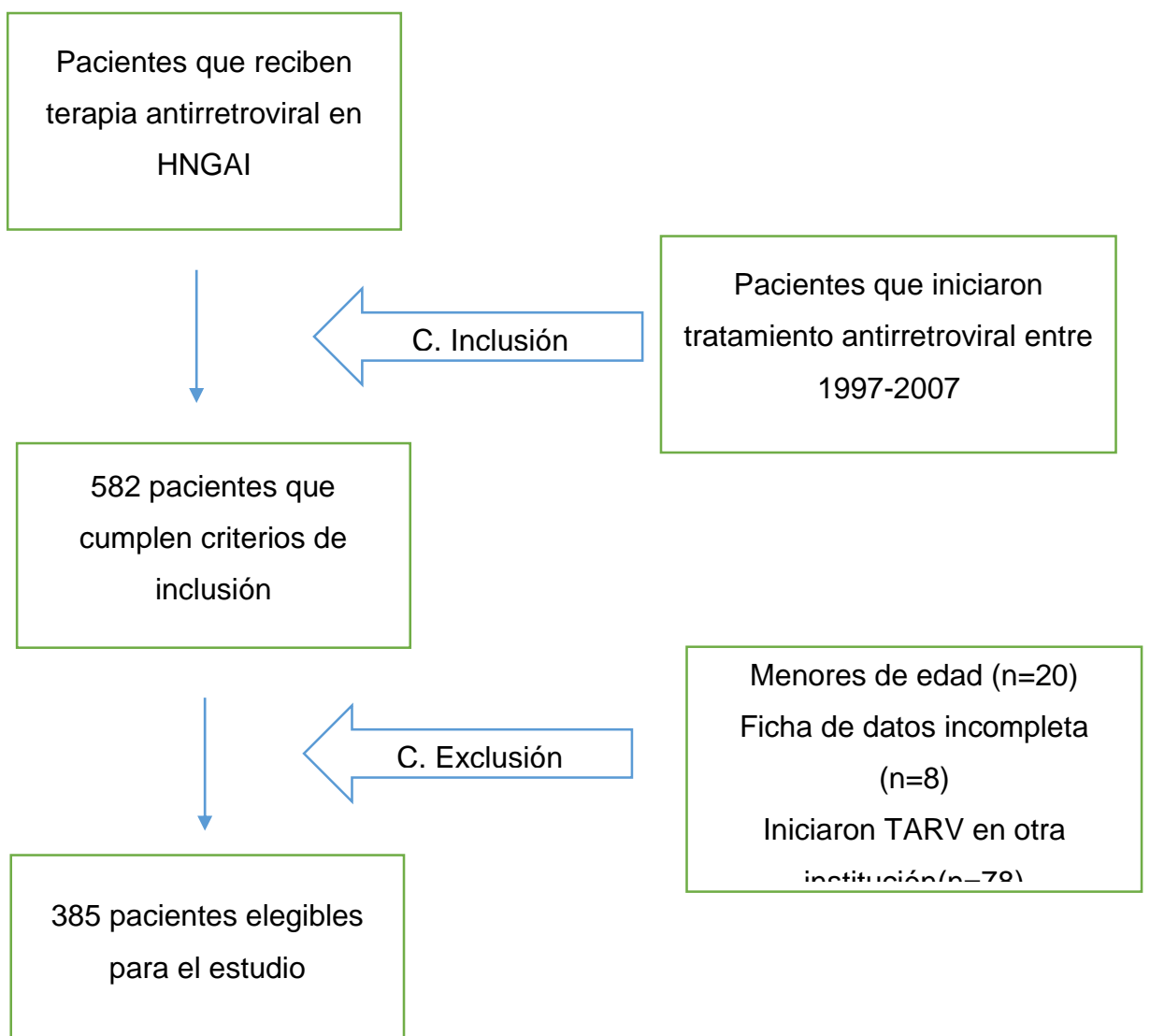
- Pacientes con diagnóstico de VIH que reciben tratamiento en nuestro hospital.
- Pacientes que iniciaron tratamiento anti retroviral entre 1997 y 2007 y se mantienen en seguimiento al 2017

Criterios de exclusión.

- Pacientes menores de 18 años

- Pacientes con ficha de datos incompleta
- Pacientes que recibieron terapia anti retroviral antes de iniciar seguimiento en nuestro hospital.
- Pacientes que ingresaron a algún protocolo de estudio durante su tratamiento.

Se inició con un número de 582 pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad; sin embargo, aplicar los criterios de exclusión, quedaron 385 disponibles para el presente estudio.



3.3. Operacionalización de variables

Variable	Indicador	Categorías	Criterios de medición	Tipo	Escala de medición
Edad	Número de años cumplidos	1 2 3 4 5	18-29 30-39 40-49 50-59 60 o más	Numérica	Ordinal
Sexo	Género registrado en historia clínica	1 2	Masculino Femenino	Categórica	Nominal
Estadio clínico al inicio de TARV	Definición por la CDC	1 2 3 4 5 6 7 8 9	A1 A2 A3 B1 B2 B3 C1 C2 C3	Categórica	Ordinal
Estadio clínico al finalizar seguimiento	Estadio clínico menor alcanzado durante el tiempo de seguimiento del presente estudio	1 2 3 4 5 6 7 8 9	A1 A2 A3 B1 B2 B3 C1 C2 C3	Categórica	Ordinal
Cambio de esquema	Cambio en el esquema antirretroviral	1 2	Sí No	Categórica	Nominal
Número de cambios de esquema	Número de veces en que se cambio esquema TARV durante el seguimiento	0 1 2 3 4 5 o más	0 1 2 3 4 5-8	Categórica	Razón
Motivo de cambio de esquema	Razón para decidir el cambio en el esquema antirretroviral	0 1 2	Reacción adversa Falla terapéutica Resistencia	Categórica	Nominal
Falla virológica	Carga viral mayor a 400 copias/ml tras 6 meses de tratamiento	1 2	Sí No	Categórica	Nominal
Reacción adversa medicamentos	Registro de cambio de esquema debido a una RAM	1 2 3 4 5 6	Cutánea Hematológica Gastrointestinal Metabólica Nefrológica Neuropsiquiátrica	Categórica	Nominal
CD4	Recuento de linfocitos T CD4	-	-	Numérica	Razón

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La recolección de datos se llevó a cabo mediante la revisión de registros de laboratorio y atenciones médicas en el sistema de Gestión Hospitalaria del HNGAI. Los datos obtenidos fueron organizados en una ficha de recolección de datos (Anexo 3), y luego fueron registrados en una hoja de Excel. Posteriormente, los datos fueron procesados mediante el programa estadístico SPSS.

3.5. Recolección de datos

Se procedió al llenado de las fichas de recolección de datos empleando la información almacenada en los registros de atención médica del sistema de Gestión Hospitalaria. Luego, se creó la base de datos en una hoja de Excel.

Con respecto a la recolección de valores de CD4, para cada paciente se tomó dos de las medidas disponibles para cada año. Posteriormente, se calculó la media aritmética de ambas medidas, la cual se tomó como valor de referencia para dicho año, del mismo modo con todos los años de seguimiento y para cada uno de los pacientes.

3.6. Técnica de procesamiento y análisis de datos

Para el análisis de datos se elaboró una base de datos utilizando el programa estadístico SPSS versión 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Las variables cualitativas se presentaron en tablas de frecuencia. Las variables cuantitativas se analizaron calculando estadísticos descriptivos como medidas de tendencia central: media aritmética, mediana y moda; medidas de dispersión: rango, varianza, desviación estándar. Adicionalmente, se generaron gráficos como histogramas y diagramas de cajas, para verificar la evolución de una variable a través del tiempo. Los resultados del análisis de este tipo de variables se presentaron en tablas de resumen.

Las variables cualitativas se analizaron presentando tablas de frecuencia; se calcularon porcentajes y se verificó la variación de porcentaje a través del tiempo.

CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

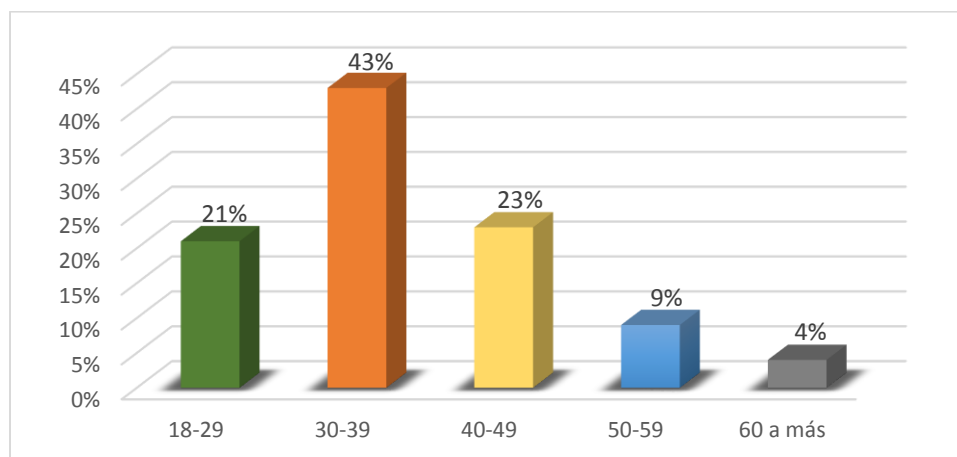
4.1. Resultados

Tabla 1. Estadísticos descriptivos para la edad de inicio de terapia anti retroviral en pacientes diagnosticados de VIH que reciben tratamiento en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017

EDAD DE INICIO DE TARV	Mediana	Mínimo	Máximo
	36	22	80

FUENTE: Sistema de Gestión Hospitalaria HNGAI

Gráfico 1. Distribución de pacientes diagnosticados de VIH que reciben tratamiento en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen según grupo etario. 1997-2017



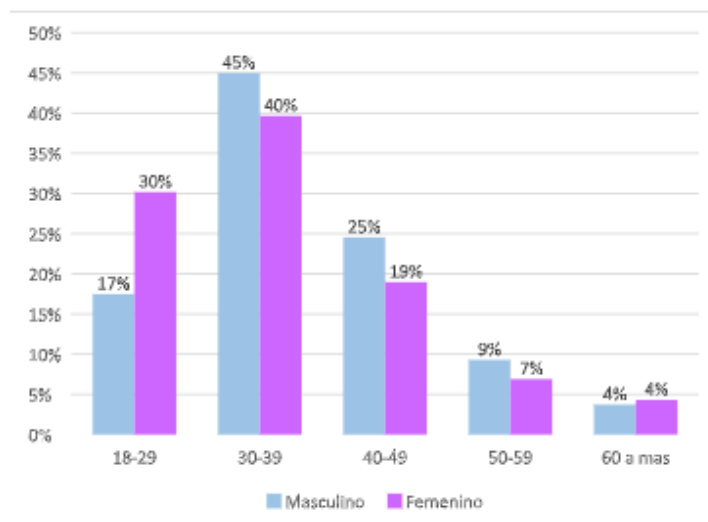
FUENTE: Sistema de Gestión Hospitalaria HNGAI

Tabla 2. Distribución de pacientes diagnosticados con VIH que reciben tratamiento en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	269	69,9%
Femenino	116	30,1%
Total		100%

FUENTE: Sistema de Gestión Hospitalaria HNGAI

Gráfico 2. Sexo según grupo etario en pacientes diagnosticados con VIH que reciben tratamiento en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017



FUENTE: Sistema de Gestión Hospitalaria HNGAI

Tabla 3. Características demográficas en pacientes diagnosticados con VIH que reciben tratamiento antirretroviral en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017

Año de inicio de TARV	Sexo				Grupo Etario										Total	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	18-29	30-39	40-49	50-59	>60	18-29	30-39	40-49	50-59	>60	Total	%
1997	7	64%	4	36%	3	27%	6	55%	2	18%	0	0%	0	0%	11	100%
1998	45	71%	18	29%	14	22%	29	46%	17	27%	3	5%	0	0%	63	100%
1999	3	33%	6	67%	3	33%	3	33%	2	22%	1	11%	0	0%	9	100%
2000	31	78%	9	23%	12	30%	16	40%	9	23%	2	5%	1	3%	40	100%
2001	21	88%	3	13%	4	17%	13	54%	4	17%	3	13%	0	0%	24	100%
2002	33	72%	13	28%	7	15%	23	50%	7	15%	5	11%	4	9%	46	100%
2003	27	60%	18	40%	12	27%	15	33%	11	24%	3	7%	4	9%	45	100%
2004	29	64%	16	36%	9	20%	22	49%	8	18%	3	7%	3	7%	45	100%
2005	26	70%	11	30%	8	22%	14	38%	10	27%	4	11%	1	3%	37	100%
2006	28	80%	7	20%	5	14%	14	40%	9	26%	7	20%	0	0%	35	100%
2007	19	63%	11	37%	5	17%	12	40%	9	30%	2	7%	2	7%	30	100%
Estadio clínico al inicio de TARV																
A1	1	50%	1	36%	0	0%	1	50%	1	50%	0	0%	0	0%	2	100%
A2	34	55%	28	46%	14	23%	22	35%	19	31%	5	8%	2	3%	62	100%
A3	44	54%	37	47%	19	23%	43	53%	12	15%	5	6%	2	2%	81	100%
B1	1	100%	0	17%	0	0%	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%
B2	19	83%	4	15%	5	22%	8	35%	5	22%	4	17%	1	4%	23	100%
B3	43	72%	17	28%	15	25%	26	43%	14	23%	2	3%	3	5%	60	100%
C1	3	75%	1	33%	3	75%	1	25%	0	0%	0	0%	0	0%	4	100%
C2	9	82%	2	18%	2	18%	6	55%	2	18%	1	9%	0	0%	11	100%
C3	115	82%	26	18%	24	17%	59	42%	35	25%	16	11%	7	5%	141	100%
Estadio Clínico al 2017																
A1	1	50%	1	50%	0	0%	0	0%	2	100%	0	0%	0	0%	2	100%
A2	14	64%	8	36%	3	14%	9	41%	6	27%	2	9%	2	9%	22	100%
A3	31	48%	34	52%	15	23%	31	48%	13	20%	5	8%	1	2%	65	100%

B1	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%	0	0%	0	0%	1	100%
B2	11	73%	4	27%	3	20%	6	40%	4	27%	1	7%	1	7%	15	100%
B3	54	71%	22	29%	21	28%	35	46%	12	16%	4	5%	4	5%	76	100%
C1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	100%
C2	10	91%	1	9%	2	18%	3	27%	3	27%	3	27%	0	0%	11	100%
C3	147	76%	46	24%	38	20%	83	43%	47	24%	18	9%	7	4%	193	100%
N° de cambios de esquema																
0	1	50%	1	50%	1	50%	0	0%	1	50%	0	0%	0	0%	2	100%
1	55	77%	16	23%	15	21%	30	42%	15	21%	7	10%	4	6%	71	100%
2	88	65%	48	35%	34	25%	58	43%	26	19%	13	10%	5	4%	136	100%
3	59	80%	15	20%	6	8%	34	46%	23	31%	8	11%	3	4%	74	100%
4	31	55%	25	45%	15	27%	25	45%	12	21%	2	4%	2	4%	56	100%
>5	35	76%	11	24%	11	24%	20	43%	11	24%	3	7%	1	2%	46	100%
Falla Viroológica																
Sí	112	72%	44	28%	35	22%	70	45%	33	21%	13	8%	5	3%	156	100%
No	157	69%	72	31%	47	21%	97	42%	55	24%	20	9%	10	4%	229	100%
Reacción Adversa																
Si	172	69%	78	31%	50	20%	107	43%	64	26%	21	8%	8	3%	250	100%
No	97	72%	38	28%	32	24%	60	44%	24	18%	12	9%	7	5%	135	100%
Resistencia																
Si	42	76%	13	24%	13	24%	25	45%	10	18%	3	5%	4	7%	55	100%
No	227	69%	103	31%	69	21%	142	43%	78	24%	30	9%	11	3%	330	100%
Desabastecimiento																
Sí	89	75%	29	25%	19	16%	53	45%	24	20%	13	11%	9	8%	118	100%
No	180	67%	87	33%	63	24%	114	43%	64	24%	20	7%	6	2%	267	100%
Otros																
Sí	61	67%	30	33%	17	19%	41	45%	19	21%	10	11%	4	4%	91	100%
No	208	71%	86	29%	65	22%	126	43%	69	23%	23	8%	11	4%	294	100%

Número de RAM presentadas																	
0	104	74%	37	26%	33	23%	65	46%	24	17%	13	9%	6	4%	141	100%	
1	117	69%	53	31%	33	19%	69	41%	47	28%	14	8%	7	4%	170	100%	
2	39	70%	17	30%	12	21%	23	41%	15	27%	4	7%	2	4%	56	100%	
3	7	47%	8	53%	4	27%	8	53%	1	7%	2	13%	0	0%	15	100%	
4	2	67%	1	33%	0	0%	2	67%	1	33%	0	0%	0	0%	3	100%	
RAM Cutánea																	
Sí	15	75%	5	25%	2	10%	10	50%	8	40%	0	0%	0	0%	20	100%	
No	254	70%	111	30%	80	22%	157	43%	80	22%	33	9%	15	4%	365	100%	
RAM Hematológica																	
Sí	11	52%	10	48%	8	38%	7	33%	3	14%	2	10%	1	5%	21	100%	
No	258	71%	106	29%	74	20%	160	44%	85	23%	31	9%	14	4%	364	100%	
RAM Gastro-intestinales																	
Sí	24	62%	15	38%	7	18%	15	38%	9	23%	6	15%	2	5%	39	100%	
No	245	71%	101	29%	75	22%	152	44%	79	23%	27	8%	13	4%	346	100%	
RAM Metabólica																	
Sí	112	69%	50	31%	38	23%	70	43%	40	25%	10	6%	4	2%	162	100%	
No	157	70%	66	30%	44	20%	97	43%	48	22%	23	10%	11	5%	223	100%	
RAM Renales																	
Sí	9	60%	6	40%	1	7%	8	53%	2	13%	3	20%	1	7%	15	100%	
No	260	70%	110	30%	81	22%	159	43%	86	23%	30	8%	14	4%	370	100%	
RAM Neuro-psiquiátrica																	
Sí	34	72%	13	28%	5	11%	19	40%	14	30%	6	13%	3	6%	47	100%	
No	235	70%	103	30%	77	23%	148	44%	74	22%	27	8%	12	4%	338	100%	

Tabla 4. Comparación entre el estadio clínico al iniciar terapia antirretroviral y el estadio clínico alcanzado al final del seguimiento en pacientes diagnosticados con VIH que reciben tratamiento en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017

Estadio Clínico al iniciar TARV	Estadio Clínico al final del seguimiento																					
	A1		A2		A3		B1		B2		B3		C1		C2		C3		Totales			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
A1	1	50%	1	50%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2	100%
A2			22	35%	17	27%	0	0%	6	10%	5	8%	0	0%	1	2%	11	18%	62	100%		
A3					48	59%	0	0%	2	2%	19	23%	0	0%	0	0%	12	15%	81	100%		
B1							0	0%	0	0%	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%		
B2									7	30%	7	30%	0	0%	3	13%	6	26%	23	100%		
B3											45	75%	0	0%	0	0%	15	25%	60	100%		
C1													0	0%	1	25%	3	75%	4	100%		
C2															6	55%	5	45%	11	100%		
C3																0%	141	100%	141	100%		
Total	1	0.3%	23	6%	65	16.9%	0	0%	15	4%	77	20%	0	0%	11	3%	193	50%	385	100%		

FUENTE: Sistema de Gestión Hospitalaria HNGAI

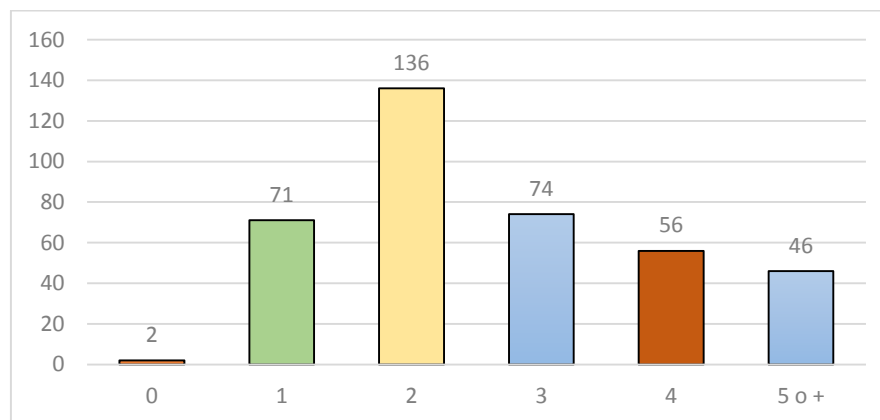
La tabla 4 nos muestra la evolución del estadio clínico durante el seguimiento a pacientes con VIH que reciben terapia anti retroviral en el HNGAI.

Observamos que 81 pacientes iniciaron como estadio clínico A3, de los cuales 48 (59%) se mantuvieron como A3 al finalizar el seguimiento; sin embargo 12 de ellos (15%) pasaron a ser C3, es decir, en algún punto del seguimiento hicieron una enfermedad definitiva de SIDA. Aquellos que iniciaron TARV con criterios de estadio SIDA fueron un 77% de pacientes, y al finalizar el seguimiento, este valor ascendió a 89,9%.

Tabla 5. Número de cambios de esquema por año de inicio de tratamiento anti retroviral en pacientes diagnosticados con VIH que reciben tratamiento en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017

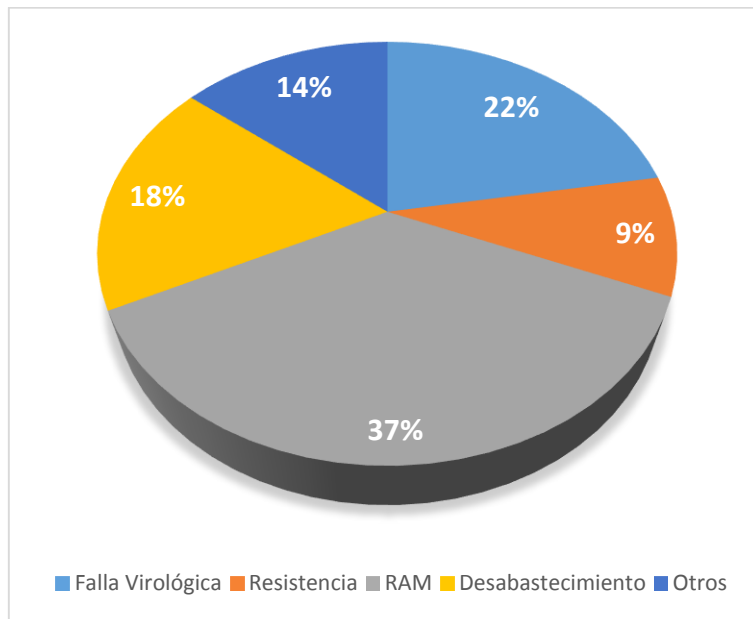
Número de Cambios de Esquema	AÑO DE INICIO DE TARV																							
	1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		TOTALES	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	0	0%	0	0%	1	11,1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	3,3%	2	0,5%
1	0	0%	3	4,8%	0	0%	0	0%	5	20,8%	8	17,4%	14	31,1%	12	26,7%	10	27%	10	28,6%	9	30%	71	18,4%
2	4	36,4%	11	17,5%	3	33,3%	4	10%	8	33,3%	25	54,3%	16	35,6%	14	31,1%	15	40,5%	18	51,4%	18	60%	136	35,3%
3	3	27,3%	15	23,8%	4	44,4%	11	27,5%	6	25%	6	13%	7	15,6%	11	24,4%	5	13,5%	5	14,3%	1	3,3%	74	19,2%
4	2	18,2%	17	27%	1	11,1%	12	30%	2	8,3%	4	8,7%	6	13,3%	3	6,7%	6	16,2%	2	5,7%	1	3,3%	56	14,5%
5 o +	2	18,2%	17	27%	0	0%	13	32,5%	3	12,5%	3	6,5%	2	4,4%	5	11,1%	1	2,7%	0	0%	0	0%	46	11,9%
Total	11	100%	63	100%	9	100%	40	100%	24	100%	46	100%	45	100%	45	100%	37	100%	35	100%	30	100%	385	100%

Gráfico 3. Número de cambios de esquema por año de inicio de tratamiento anti retroviral en pacientes diagnosticados con VIH que reciben tratamiento en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017



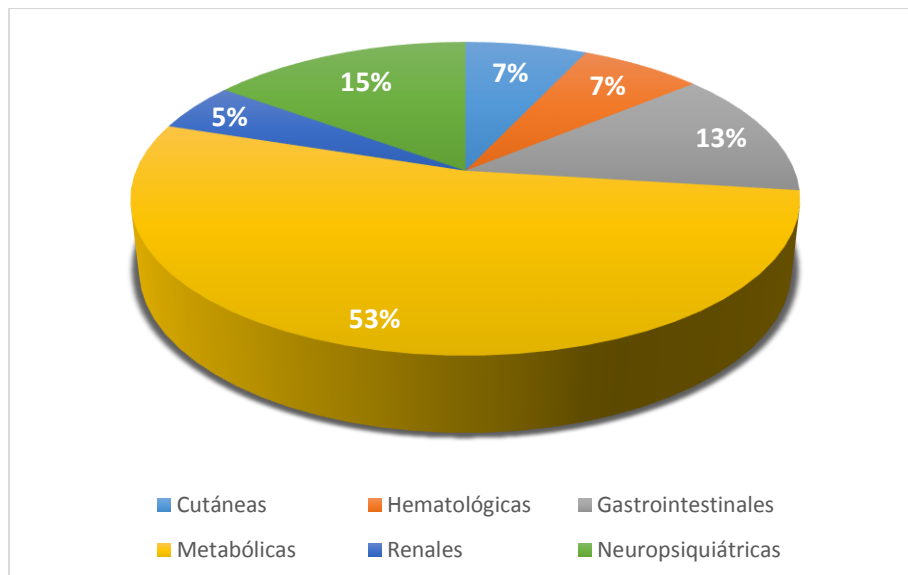
FUENTE: Sistema de Gestión Hospitalaria HNGAI

Gráfico 4. Causa de cambio de esquema en pacientes diagnosticados con VIH que reciben tratamiento anti retroviral en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017



FUENTE: Sistema de Gestión Hospitalaria HNGAI

Gráfico 5. Tipo de RAM presentado por pacientes diagnosticados con VIH que reciben tratamiento anti retroviral en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017



FUENTE: Sistema de Gestión Hospitalaria HNGAI

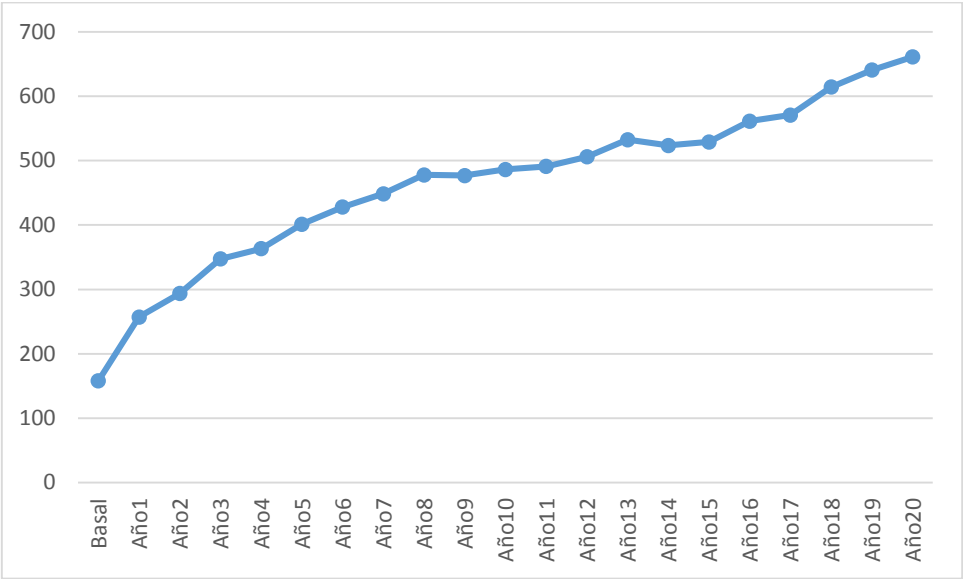
Tabla 6. Promedio de CD4 por año de seguimiento en pacientes diagnosticados con VIH que reciben tratamiento en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017

Año de inicio de TARV	Promedio de CD4 por año de seguimiento																				
	Basal	Año1	Año2	Año3	Año4	Año5	Año6	Año7	Año8	Año9	Año10	Año11	Año12	Año13	Año14	Año15	Año16	Año17	Año18	Año19	Año20
1997	174	220	244	313	278	310	389	384	435	418	422	443	412	534	530	597	565	557	614	681	661
1998	187	302	333	372	389	448	448	481	535	502	514	495	534	590	546	560	599	615	593	600	
1999	218	321	270	365	431	469	456	508	567	558	546	514	570	589	604	573	648	536	637		
2000	128	270	287	348	360	355	386	405	428	398	455	479	495	494	459	513	533	575			
2001	117	183	256	257	248	292	296	338	366	385	389	441	459	468	474	428	461				
2002	129	206	261	319	325	385	386	408	424	412	457	496	467	509	466	504					
2003	180	274	333	410	433	463	481	504	551	561	536	523	612	579	585						
2004	136	245	304	348	371	382	416	453	483	489	457	535	454	496							
2005	147	276	332	340	376	423	478	458	491	497	568	519	551								
2006	143	264	288	341	363	415	474	476	446	500	482	465									
2007	180	267	322	408	423	472	496	519	530	526	522										
Promedio	158	257	294	347	363	401	428	449	478	477	486	491	506	532	524	529	561	571	614	641	661

FUENTE: Sistema de Gestión Hospitalaria HNGAI

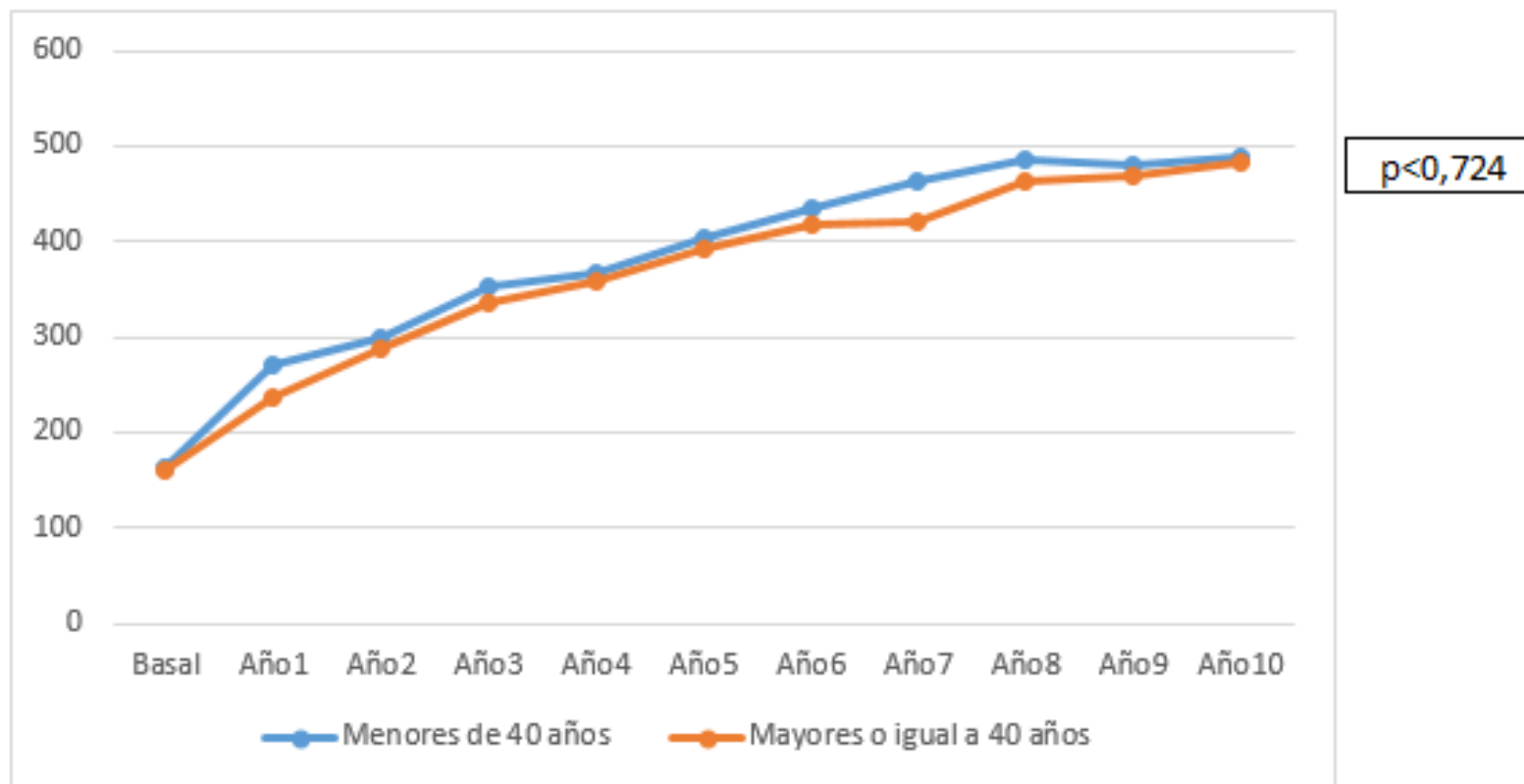
En la presente tabla observamos el promedio de CD4 basal en nuestros pacientes fue de 158 cél/mm³, al primer año paso a 257 cél/mm³ con un incremento de 99 cél/mm³. Al tercer año de tratamiento, ascendió el recuento a 347 cél/mm³ con un incremento de 189 cél/mm³. Al décimo año el recuento continuó ascendiendo para alcanzar las 486 cél/mm³, incremento 328 cél/mm³ respecto al basal.

Gráfico 7. Promedio de CD4 por año de seguimiento en pacientes diagnosticados con VIH que reciben tratamiento en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017



FUENTE: Sistema de Gestión Hospitalaria HNGAI

Gráfico 8. Comparación del promedio de CD4 por año de seguimiento con punto de corte 40 años en pacientes diagnosticados con VIH que reciben tratamiento en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017



FUENTE: Sistema de Gestión Hospitalaria HNGAI

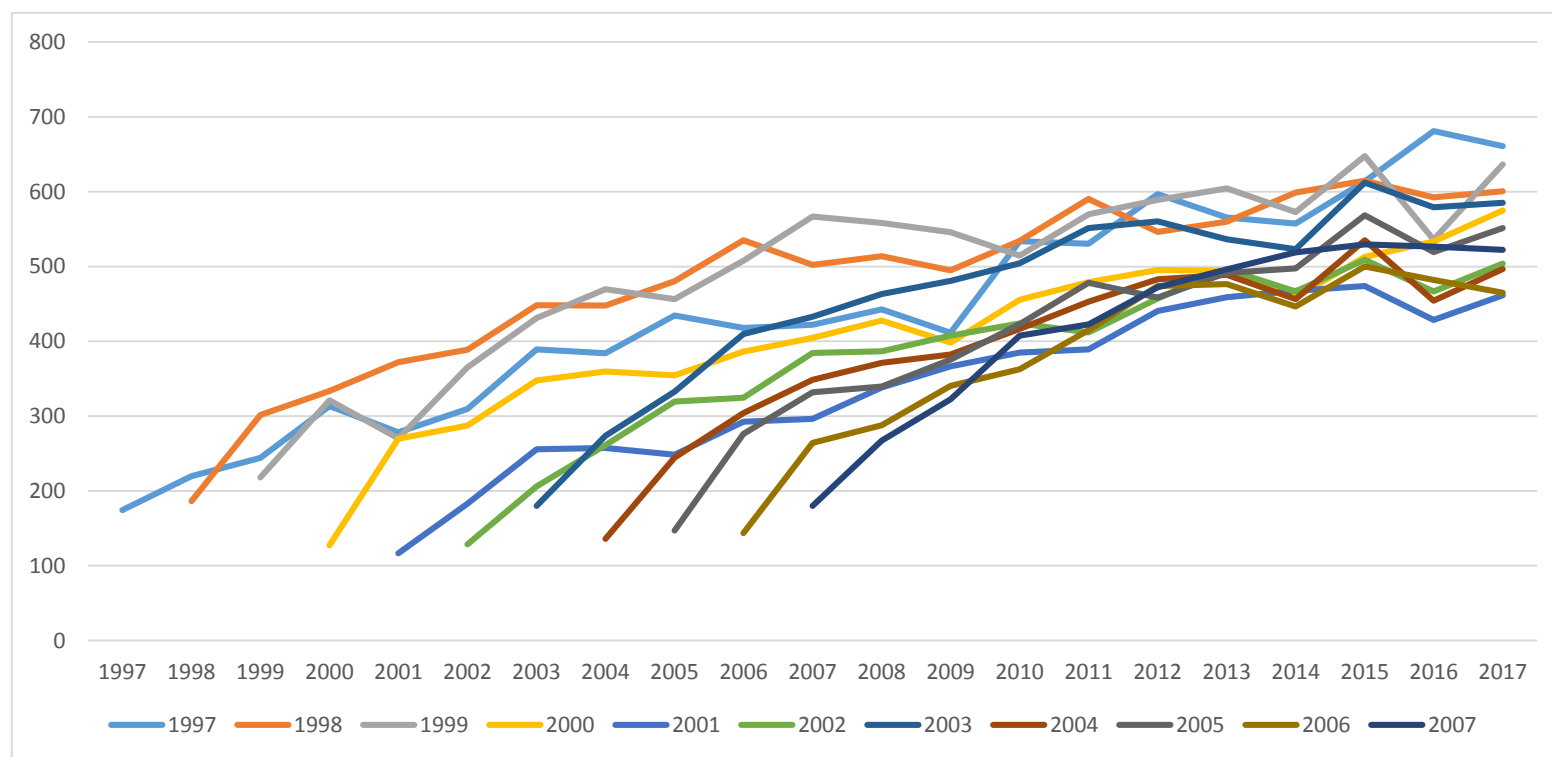
Tabla 7. Variación promedio de CD4 por año de seguimiento en pacientes diagnosticados con VIH que reciben tratamiento antirretroviral en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017

Año de inicio de TARV	Variación promedio de CD4 por año de seguimiento																				
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Año 6	Año 7	Año 8	Año 9	Año 10	Año 11	Año 12	Año 13	Año 14	Año 15	Año 16	Año 17	Año 18	Año 19	Año 20	Variación ¹
1997	46	24	69	-35	31	79	-5	50	-17	4	20	-31	122	-3	66	-31	-8	56	67	-20	24
1998	115	32	38	17	60	0	33	55	-33	12	-19	39	56	-44	14	39	16	-22	8		22
1999	103	-51	95	66	38	-13	51	59	-9	-12	-32	55	19	15	-32	75	-112	101			23
2000	142	18	60	12	-5	32	18	23	-30	57	24	16	-1	-35	54	20	42				26
2001	67	73	2	-9	44	4	42	28	18	4	51	18	9	6	-45	33					22
2002	78	55	58	5	60	2	21	16	-12	46	39	-29	42	-43	37						25
2003	94	59	77	23	30	18	23	47	9	-24	-13	89	-33	6							29
2004	109	59	44	23	11	34	37	30	6	-32	79	-81	42								28
2005	129	55	8	36	47	55	-20	33	6	71	-49	32									34
2006	121	24	53	22	52	59	2	-30	54	-18	-17										29
2007	87	55	85	15	50	24	23	11	-3	-4											34

(1) Promedio de la variación anual del recuento de CD4 durante el periodo de seguimiento

FUENTE: Sistema de Gestión Hospitalaria HNGAI

Gráfico 9. Comportamiento del CD4 a lo largo del seguimiento a pacientes diagnosticados con VIH que reciben tratamiento antirretroviral en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017



FUENTE: Sistema de Gestión Hospitalaria HNGAI

4.2. Discusión de resultados

El Virus de Inmunodeficiencia Humana es la pandemia más grande de los últimos tiempos. En el mundo son 36.7 millones de personas las que viven con infección por VIH, de las cuales solamente un 53% tienen acceso a tratamiento.¹ El Latinoamérica se estima que el 0,6% de la población son pacientes VIH positivos² y el 58% de ellos tienen acceso a tratamiento⁵⁶. En el año 2007, la inversión pública fue de 34.2 millones de dólares principalmente en diagnóstico y tratamiento⁵⁷. Hacia el año 2015, hubo un incremento progresivo en el presupuesto asignado para programas en VIH/SIDA llegando a 91.8 millones; se dedicó una buena parte del presupuesto a programas de prevención y charlas a poblaciones de riesgo.⁵⁸

Se encontró que de los 385 estudiados, el 69,9% fueron varones y la mediana de edad fue de 36 años (en el rango de 20-80 años). El grupo etario predominante fue de 30 a 39 años con un 43% de la población estudiada. Además, se encontró que en la mayoría de grupos etarios, la distribución varón/mujer era similar, a excepción del grupo de 18 a 29 años donde el 30% fueron mujeres y un 17% varones. Nuestros resultados coinciden con los publicados por Kälviäinen⁵⁹, también en nuestro hospital, encontró que el 71.8% de pacientes fueron varones, con una media de edad de 36.6 años. En un Hospital de Huánuco⁶⁰, se vio que la edad promedio de pacientes recibiendo TARV era de 34,4 años. A nivel de Latinoamérica, Ceballos M., et al⁷ en Chile, encontró que de 418 pacientes elegibles para su estudio, 55.5% fue varón, 51.9% tenía entre 30-39 años. Mientras que en Colombia, un estudio a nivel nacional mostró que la prevalencia de VIH/SIDA es mayor entre la población de 25 a 49 años⁵⁶.

El estadio clínico al inicio del tratamiento anti retroviral más frecuente fue el C3, con 36,6% de los pacientes. Aquellos que iniciaron como estadio SIDA, el cual incluye a los estadios A3, B3, C1, C2 y C3, fue de 77%; cifra superior a la encontrada por Maquera J., et al. Ellos vieron que, al momento del diagnóstico, 64,5% de los pacientes del HNGAI se presentaba en estadio avanzado (CD menor a 200 células/mm³)⁶¹. Podemos atribuir la diferencia encontrada a que en el presente estudio, se tomó como referencia el estadio clínico al iniciar terapia anti

retroviral, teniendo en cuenta que en el periodo recolectado, no se iniciaba terapia a todos los pacientes como ocurre en la actualidad, sino que se esperaba a que tengan alguna de las condiciones especificadas por guías internacionales⁶². Por lo que muchos, a pesar de haber sido estadio clínico A o B al momento del diagnóstico, iniciaron TARV en estadios más avanzados. Al finalizar el seguimiento, 89,9% de los pacientes cumplieron criterios para estadio SIDA. Solamente 24 pacientes finalizaron el estudio como asintomáticos, estadio A1 o A2; y de los 24 pacientes que iniciaron como B1 o B2, 6 pasaron a ser B3. Con respecto al número de cambios de esquema, 0,5% mantuvo su primer esquema de tratamiento, 18,4% tuvo 1 cambio, 35,3% tuvo 2 cambios, 19,2% realizó 3 cambios y 26,4% tuvo cuatro o más cambios. Llama la atención que pese a tener pacientes con 15 a 20 años de seguimiento, el número de cambios más frecuente fue de 2 y 3 que juntos sumaban el 54,5% de nuestra población. Diferimos, por tanto, de lo encontrado en un estudio multicéntrico en 8 países de Latinoamérica ya que, tras diez años de seguimiento, la mayoría de pacientes llevaban cuatro o más regímenes en su historia⁵. Por otro lado, Ceballos en Chile, reporta que 58.1% mantuvieron el primer esquema administrado, 26.5% tuvieron que cambiar a un segundo esquema, 10% recibieron 3 esquemas distintos, y solo un 4.6% tuvieron cuatro o más esquemas de TARV(7). Se debe tomar en cuenta que el seguimiento en este último caso, fue de 144 semanas (3 años) lo que puede explicar por qué la mayoría mantenía su primer esquema.

La causa más frecuente de cambio de esquema terapéutico fue efectos adversos (RAM) con un 37%, lo que coincide con lo reportado en la literatura a nivel mundial^{7,63-66}. Como segunda causa más frecuente, está la falla virológica con 22%, de lo cual solo 9% contó con prueba de resistencia registrada en el sistema. Mermin, et al, reporta un 6% de falla virológica en su estudio en Uganda⁸, mientras que en otros estudios, el fracaso terapéutico varió entre un 3,28% a 34%^{65,67,68}.

Un motivo importante de cambio fue el desabastecimiento de medicamentos con un 18%, entre los cuales estuvo didanosina, indinavir, nelfinavir, estavudina, ritonavir y saquinavir. En el año 2010, en la licitación pública, solo se presentó 1 postor para didanosina, por lo que fue declarado un medicamento “desierto” y EsSalud optó por retirarlo de su petitorio dicho año⁶⁹. Esto afectó, sobretodo, a

los pacientes que recibían esquemas con didanosina, pues a pesar de que eran éxitos terapéuticos se vieron obligados a dejar el esquema que tenían. En los años subsiguientes, similares situaciones se vieron con el resto de medicamentos antes mencionados.

Dentro de la categoría “otros”, incluimos a aquellos pacientes con coinfección por VHB o VHC, mujeres con deseos de gestación, o que quedaron embarazadas durante su TARV, mala adherencia y simplificación de terapia; dichas causas sumaron 14% de cambios. Pedreira reporta que el 9% de modificaciones en su cohorte de paciente correspondió a mala adherencia, un 7% a simplificación de terapia y 4% a otras causas⁶⁵. Por su parte, Murphy registra 3.96% de pacientes que cambiaron esquema por gestación o deseos de gestación⁶⁸. Un estudio en España entre 2010 y 2011, tuvo como primera causa de cambio de esquema la simplificación del tratamiento (37%), seguido de RAM (30,1%)⁷⁰; lo que difiere con todo lo antes expuesto. Sin embargo, los pacientes incluidos fueron aquellos que iban a tener un cambio de esquema durante el periodo de recolección de datos, no se especifica los años de seguimiento, ni el número de cambio en el que se encontraba el paciente al momento de la entrevista. Por lo observado en nuestros pacientes, la simplificación de terapia cobró mayor importancia hacia el año 2015, con la llegada de medicamentos que combinaban hasta 3 drogas en una sola cápsula.

Dado que encontramos a las reacciones adversas medicamentosas como la causa más frecuente de cambio de esquema, se desglosó dicha variable según tipo de RAM. Con un 53%, las RAM metabólicas fueron las más comunes, seguidas de RAM neuropsiquiátricas y gastrointestinales con un 15 y 13%, respectivamente. De la literatura revisada, dos artículos catalogaba a la RAM metabólica como la más frecuente^{63,71}; mientras que en Cuzco vienen siendo las alteraciones neuropsiquiátricas⁷², en Huánuco, el rash cutáneo⁷³, en Brazil y Venezuela, las alteraciones hematológicas^{74,75}, y en España, la intolerancia digestiva⁶⁷. La diferencia entre una y otra puede deberse a que no se sigue de manera estandarizada la farmacovigilancia de dichos medicamentos, en el caso de nuestro trabajo, se tuvo en cuenta las RAM que motivaron cambio de esquema, ya que hubo casos en que los pacientes presentaron alguna RAM

cutánea o gastrointestinal de manera pasajera, que no motivó el cambio en el esquema así que no fue considerada.

El recuento de CD4 al inicio de la terapia anti retroviral, ha mostrado servir como predictor de respuesta clínica a largo plazo⁷⁶⁻⁷⁹. Nuestros pacientes iniciaron terapia anti retroviral con una media de 158 cél/mm³, conteo que se mantuvo en ascenso durante todos los años de seguimiento. Al tercer año de tratamiento, alcanzaron las 347 cél/mm³, al quinto año 401 cél/mm³, al décimo año 486 cél/mm³; y para aquellos que completaron 20 años de seguimiento, se obtuvo una media de CD4 en 661 cél/mm³, al finalizar el seguimiento. Además, se observó un incremento de 99 cél/mm³ al primer año de seguimiento, mientras que al final del seguimiento, el incremento promedio anual fue de 27cel/mm³ (rango de 22-34 cél/mm³). Nuestros hallazgos se asemejan a los de Wolff et al, quien encontró un CD4 basal promedio de 158cel/mm³, aumentando a 525cel/mm³ a los 10 años de seguimiento en 8 centros de América Latina⁵.

De la Mata, et al. observó que en años más recientes, el CD4 basal era mayor de 96cel/mm³ entre 2003-2005 paso a 173 cél/mm³ entre 2010-2013¹⁰; de igual modo, en Europa, Asia y Norteamérica, se ha reportado incremento en el recuento de CD4 basal en los últimos años^{80,81}. Sin embargo, no hemos encontrado tal incremento ya que todos los pacientes que iniciaron TARV a partir del año 2000, lo hicieron con valores de CD4 por debajo de 200. Hemos de mencionar, que un estudio realizado en el nuestro hospital mostró un aumento en recuento de CD4 al momento del diagnóstico a partir de 2008 a 2012, en dichos cuatro años los CD4 estuvieron entre las 201-246 cél/mm³ (82), hecho que no hemos podido evaluar por el periodo de tiempo asignado a nuestro trabajo.

Por último, evaluamos la evolución de CD4 entre pacientes menores de 40 años y aquellos mayores o igual a 40 años. Como se observa en la gráfica, la diferencia en el recuento fue mínima, y estadísticamente no significativa por un valor $p < 0,724$. Se ha estudiado el efecto del envejecimiento en el conteo de CD4 durante el seguimiento; sin embargo, no se han encontrado diferencia significativa respecto a pacientes más jóvenes⁸³. Si bien, se ha visto que los recuentos de CD4 al momento del diagnóstico en mayores de 50 años es menor que en pares más jóvenes, esto no afecta la respuesta al tratamiento a largo plazo⁸⁴.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

- El estadio clínico al inicio del tratamiento anti retroviral más frecuente fue el C3, con 36,6% de los pacientes. Aquellos que iniciaron como estadio SIDA, suman el 77%, y al finalizar el seguimiento, 89,9% de los pacientes cumplieron criterios para estadio SIDA.
- Se mantuvo el primer esquema de tratamiento en 0,5% de los pacientes, 18,4% tuvo 1 cambio de esquema, 35,3% tuvo 2 cambios, 19,2% realizó 3 cambios y 26,4% tuvo cuatro o más cambios.
- La causa más frecuente de cambio de esquema terapéutico fue efectos adversos (RAM) con un 37%, seguido por falla virológica con un 22%, y desabastecimiento de medicamentos con un 18%.
- Con un 53%, las RAM metabólicas – lipoatrofia, lipodistrofia, acidosis metabólica- fueron las más comunes, seguidas de RAM neuropsiquiátricas y gastrointestinales con un 15 y 13%, respectivamente
- El recuento de CD4 al inicio de la terapia anti retroviral, fue de 158 células/mm³, al décimo año 486 células/mm³; y para aquellos que completaron 20 años de seguimiento, se obtuvo una media de CD4 en 661 células/mm³. Además, se observó un incremento de 99 células/mm³ al primer año de seguimiento, mientras que al final del seguimiento, el incremento promedio anual fue de 27 células/mm³ (rango de 22-34 células/mm³).

6.2. Recomendaciones

- Desarrollo de estudios prospectivos de seguimiento a pacientes que reciben terapia antirretroviral en diferentes nosocomios del país. Se cuenta con antecedentes, en su mayoría internacionales, y aquellos que son de Perú aportan información acerca del diagnóstico, mas no del seguimiento.
- Desarrollo de investigaciones donde se clasifique a los pacientes según el esquema terapéutico empleado, como forma de evaluar las buenas prácticas clínicas en el hospital.

- Formación una comisión de farmacovigilancia, específica para el servicio de Infectología, que pueda estar alerta ante la aparición de dichos eventos ya que suelen generar abandono del tratamiento, lo que podría condicionar a falla terapéutica o generar resistencia.
- Implementación de seguimiento con scores que midan calidad de vida (CVRS), ya que se ha visto que la calidad de vida incrementa en los primeros años de TARV, pero luego disminuye, relacionado, entre otros, a reacciones adversas que afecten la imagen corporal o el desarrollo de actividades cotidianas.
- Fomento de las actividades de investigación entre residentes e internos del servicio, rotando o pertenecientes al servicio de Infectología; se cuenta con datos disponibles que no están siendo aprovechado al máximo.
- Mejora del llenado de historias virtuales en el sistema de gestión, en muchos casos no se encontraba en la sección diagnósticos el estadio clínico basal o enfermedades oportunistas que podría haber hecho el paciente.
- Fomentar acuerdos entre el servicio de Infectología y el servicio de Patología Clínica, para que los datos de CD4 y Carga viral sean ingresados al sistema por el personal de laboratorio. Actualmente, la secretaría de servicio se encarga de actualizar dicha información.
- Implementación de visitas domiciliarias periódicas a nuestros pacientes, con equipo capacitado para evaluar el entorno en el que se desenvuelven y así desarrollar nuevas estrategias que ayuden a garantizar una buena adherencia, adecuada asistencia a las visitas de seguimiento y por ende, mejorar la calidad de vida de nuestros asegurados que viven con infección por VIH/SIDA.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ONUSIDA 2017. Monitoreo Global del Sida 2018. ONUSIDA [Internet]. 2017 [cited 2018 Jul 7]; Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-aids-monitoring_es.pdf
2. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Forero MF, Pérez C, Soracipa Y, et al. Teoría de conjuntos aplicada al recuento de linfocitos y leucocitos: predicción de linfocitos T CD4 de pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana/sida. *Inmunología* [Internet]. 2013 Apr ;32(2):50–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213962613000164>
3. Cáceres CF, Amaya AB, Sandoval C, Valverde R. A critical analysis of Peru's HIV grant proposals to the Global Fund. *Glob Public Health* [Internet]. 2013 Dec 12 [cited 2018 Aug 21];8(10):1123–37. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17441692.2013.861859>
4. Agarwal A, Singh A, Chakravarty J, Sundar S, Rai M. Clinical Predictive Markers of Failure of First Line Anti Retroviral Treatment in HIV Patients in India. *J AIDS Clin Res* [Internet]. 2013 [cited 2018 Jul 10];4(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6113.1000210>
5. Wolff MJ, Giganti MJ, Cortes CP, Cahn P, Grinsztejn B, Pape JW, et al. A decade of HAART in Latin America: Long term outcomes among the first wave of HIV patients to receive combination therapy. *PLoS One* [Internet]. 2017; 12(6):e0179769. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28651014>
6. Bermúdez-Aza EH, Shetty S, Ousley J, Kyaw NTT, Soe TT, Soe K, et al. Long-term clinical, immunological and virological outcomes of patients on antiretroviral therapy in southern Myanmar. Andrei G, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Feb 8;13(2):e0191695. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0191695>
7. Ceballos ME, Rojas Á, Donato P, Huilcamán M, Rivera G, López T, et al. Respuesta virológica e inmunológica a la terapia anti-retroviral en pacientes portadores de infección por VIH atendidos en una red de salud académica de Chile. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 Aug 5];33(5):531–6. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000500007&lng=en&nrm=iso&tlng=en

8. Mermin J, Ekwaru JP, Were W, Degerman R, Bunnell R, Kaharuzza F, et al. Utility of routine viral load, CD4 cell count, and clinical monitoring among adults with HIV receiving antiretroviral therapy in Uganda: randomised trial. *BMJ* [Internet]. 2011 Nov 9 [cited 2018 Aug 12];343:d6792. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22074711>
9. Phillips AN, Pillay D, Miners AH, Bennett DE, Gilks CF, Lundgren JD. Outcomes from monitoring of patients on antiretroviral therapy in resource-limited settings with viral load, CD4 cell count, or clinical observation alone: a computer simulation model. *Lancet* [Internet]. 2008 Apr 26 [cited 2018 Aug 5];371(9622):1443–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440426>
10. De La Mata NL, Ly PS, Ng OT, Nguyen K V, Merati TP, Pham TT, et al. Trends in CD4 cell count response to first-line antiretroviral treatment in HIV-positive patients from Asia, 2003–2013: TREAT Asia HIV Observational Database Low Intensity Transfer. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2017 Nov 21 [cited 2018 Aug 15];28(13):1282–91. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462417699538>
11. Belaunzarán-Zamudio PF, Caro-Vega YN, Shepherd BE, Crabtree-Ramírez BE, Luz PM, Grinsztejn B, et al. Monitoring of HIV treatment in seven countries in the WHO Region of the Americas. *Bull World Heal Organ* [Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 21];93:529–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.147447>
12. Centers for Disease Control (CDC). A cluster of Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis carinii* pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 1982 Jun 18 [cited 2019 Jan 23];31(23):305–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6811844>
13. Greene WC. A history of AIDS: Looking back to see ahead. *Eur J Immunol* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2019 Jan 23];37(S1):S94–102. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/eji.200737441>
14. Auerbach DM, Darrow WW, Jaffe HW, Curran JW. Cluster of cases of the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* [Internet]. 1984 Mar [cited

- 2019 Jan 23];76(3):487–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934384906685>
15. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy J-F. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2013 Dec 28 [cited 2019 Jan 23];11(12):877–83. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrmicro3132>
 16. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* [Internet]. 1983 May 20 [cited 2019 Jan 24];220(4599):865–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6601823>
 17. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science* [Internet]. 1984 Aug 24 [cited 2019 Jan 24];225(4664):840–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206563>
 18. Turville S, Oelrichs R. HIV Virology [Internet]. ASHM hiv management in Australasia. 2016 [cited 2019 Jan 23]. Available from: http://hivmanagement.ashm.org.au/index.php/basic-virology-immunology#hiv_virology
 19. Josep M^a Gatell Artigas D, Clotet Sala B, Podzamczek Palter D, M^a Miró Meda J. Guía práctica del sida Clínica, diagnóstico y tratamiento [Internet]. [cited 2019 Jan 23]. Available from: www.escofetzamora.com
 20. Touw M. Update on Human Immunodeficiency Virus. *Physician Assist Clin* [Internet]. 2017 Apr [cited 2018 Jul 12];2(2):327–43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405799116301542>
 21. Gillespie SL, Chinen J, Paul ME. Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Immunol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2018 Jul 12];545–560.e1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702068966000399>
 22. Levy JA, Castelli JC. HIV (Human Immunodeficiency Virus). *Ref Modul Biomed Sci* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2018 Jul 14]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383110852>
 23. Otiniano M. Características Clínico Epidemiológicas asociadas a la mortalidad por VIH-SIDA en el Hospital Guillermo Almenara durante el periodo

2012-2014 [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015 [cited 2018 Jul 12]. Available from: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/4032/Otiniano_em.pdf?sequence=1&isAllowed=y

24. ONUSIDA 2013 | El sida en cifras. [cited 2018 Jul 7]; Available from: http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2013/JC2571_AIDS_by_the_numbers_es.pdf

25. García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2019 Jan 26];29(4):297–307. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X10004994>

26. Rodríguez Iglesias M, Pernía AT. Diagnóstico de la infección por el VIH: Guía Práctica [Internet]. [cited 2019 Jan 26]. Available from: https://minsalud.gov.co/salud/Documents/observatorio_vih/documentos/Acceso_al_diagnostico/1_Diagnostico_en_ITS_VIH_Sida/b.Proceso_diagnostico/pruebas_dx_vih.pdf

27. Muñoz Fernández MA, Obregón González E, Caspistegui JN, Gurbindo Gutiérrez MD, Hernández Sampelayo T, Fernández-Cruz E. Estudio comparativo de técnicas para el diagnóstico del virus de la inmunodeficiencia humana en niños menores de 15 meses por: cultivo viral, reacción en cadena de la polimerasa y antígeno p24. *An Esp Pediatr* [Internet]. 1996 [cited 2019 Jan 26];44:540–4. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/44-6-4.pdf>

28. Lilia Díaz MB. BIOLOGÍA MOLECULAR Y VIH: PRUEBAS VIROLÓGICAS E INMUNOLÓGICAS [Internet]. [cited 2019 Jan 26]. Available from: http://www.cls.org.co/uploaded_user/pdf1997/03.pdf

29. Enzyme-Linked Immunoassays. *Handb Immunoass Technol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2019 Jan 27];97–127. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128117620000050>

30. Ministerio de la Protección Social República de Colombia. Sistema de clasificación de la infección por VIH y esquemas de terapia antirretroviral de inicio [Internet]. 2011 [cited 2019 Jan 28]. Available from:

https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/CLASIFICACION_Y_TAR_PRIMERA_LINEA.pdf

31. Centers for Disease Control (CDC). Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 1986 May 23 [cited 2019 Jan 28];35(20):334–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3010072>
32. Bird AG. Clinical and immunological assessment of HIV infection. *J Clin Pathol* [Internet]. 1992 Oct [cited 2019 Jan 28];45(10):850–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1358921>
33. Fahey JL, Taylor JMG, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P, et al. The Prognostic Value of Cellular and Serologic Markers in Infection with Human Immunodeficiency Virus Type 1. *N Engl J Med* [Internet]. 1990 Jan 18 [cited 2019 Jan 28];322(3):166–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1967191>
34. Krämer A, Biggar RJ, Hampl H, Friedman RM, Fuchs D, Wachter H, et al. Immunologic markers of progression to acquired immunodeficiency syndrome are time-dependent and illness-specific. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1992 Jul 1 [cited 2019 Jan 28];136(1):71–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384311>
35. Fernández-Cruz E, Desco M, Garcia Montes M, Longo N, Gonzalez B, Zabay JM. Immunological and serological markers predictive of progression to AIDS in a cohort of HIV-infected drug users. *AIDS* [Internet]. 1990 Oct [cited 2019 Jan 28];4(10):987–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1979743>
36. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Pettinelli C, Myers MW, Booth DK, et al. Zidovudine in Asymptomatic Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 1990 Apr 5 [cited 2019 Jan 28];322(14):941–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969115>
37. Lagakos S, Fischl MA, Stein DS, Lim L, Volberding P. Effects of zidovudine therapy in minority and other subpopulations with early HIV infection. *JAMA* [Internet]. 1991 Nov 20 [cited 2019 Jan 28];266(19):2709–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942422>

38. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prophylaxis Against *Pneumocystis carinii* Pneumonia for Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus [Internet]. 38. 1989 [cited 2019 Jan 28]. p. 1–9. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001409.htm>
39. State-of-the-Art Conference on azidothymidine therapy for early HIV infection. *Am J Med* [Internet]. 1990 Sep 1 [cited 2019 Jan 28];89(3):335–44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000293439090347G>
40. Castro K, Ward J, Slutsker L, Buehler J, Jaffe H, Berkelman R. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults [Internet]. 1993 [cited 2019 Jan 28]. Available from: <https://www.cdc.gov/MMWR/preview/MMWRhtml/00018871.htm>
41. d’Arminio Monforte A, Testori V, Adorni F, Castelnuovo B, Bini T, Testa L, et al. CD4 cell counts at the third month of HAART may predict clinical failure. *AIDS* [Internet]. 1999 Sep 10 [cited 2019 Jan 31];13(13):1669–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509568>
42. d’Arminio Monforte A, Adorni F, Meroni L, Bini T, Testa L, Chiesa E, et al. Predictive role of the three-month CD4 cell count in the long-term clinical outcome of the first HAART regimen. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2001 Feb [cited 2019 Jan 31];55(1):16–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237280>
43. Ferreyra C, Yun O, Eisenberg N, Alonso E, Khamadi AS, Mwau M, et al. Evaluation of clinical and immunological markers for predicting virological failure in a HIV/AIDS treatment cohort in Busia, Kenya. *PLoS One* [Internet]. 2012 [cited 2019 Jan 31];7(11):e49834. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23185450>
44. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D’Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of Changes in Plasma Levels of Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA to Assess the Clinical Benefit of Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* [Internet]. 1998 Jan [cited 2019 Jan 31];177(1):40–7. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/513823>
45. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. The Relation of Virologic and Immunologic Markers to Clinical

- Outcomes after Nucleoside Therapy in HIV-Infected Adults with 200 to 500 CD4 Cells per Cubic Millimeter. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Oct 10 [cited 2019 Jan 31];335(15):1091–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199610103351502>
46. O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, Simberkoff MS, Hamilton JD. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. *Ann Intern Med* [Internet]. 1997 Jun 15 [cited 2019 Jan 31];126(12):939–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9182470>
47. Gill CJ, Griffith JL, Jacobson D, Skinner S, Gorbach SL, Wilson IB. Relationship of HIV viral loads, CD4 counts, and HAART use to health-related quality of life. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2002 Aug 15 [cited 2019 Jan 31];30(5):485–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12154339>
48. Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 30]. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4479.pdf>
49. Kim S, Hughes MD, Hammer SM, Jackson JB, DeGruttola V, Katzenstein DA. Both Serum HIV Type 1 RNA Levels and CD4 Lymphocyte Counts Predict Clinical Outcome in HIV Type 1-Infected Subjects with 200 to 500 CD4 Cells per Cubic Millimeter. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2000 May 5 [cited 2019 Jan 31];16(7):645–53. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/088922200308873>
50. Flandre P. Patients with HIV-1 RNA below 1000 copies/ml after 48 weeks on dual nucleoside combination therapy. Delta Coordinating Committee. *AIDS* [Internet]. 1999 Feb 25 [cited 2019 Jan 31];13(3):430–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10199241>
51. Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, Mullen J, O'Shea S, Peters B, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *AIDS* [Internet]. 2002 Jul 26 [cited 2019 Jan 31];16(11):1521–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131190>

52. de Mendoza C, Soriano V, Pérez-Olmeda M, Rodés B, Casas E, González-Lahoz J. Different outcomes in patients achieving complete or partial viral load suppression on antiretroviral therapy. *J Hum Virol* [Internet]. 1999 [cited 2019 Jan 31];2(6):344–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10774551>
53. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, Staszewski S, Perrin L, Miller V, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2002 Sep 27 [cited 2019 Jan 31];16(14):1967–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351960>
54. Rizzardì GP, De Boer RJ, Hoover S, Tambussi G, Chapuis A, Halkic N, et al. Predicting the duration of antiviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest* [Internet]. 2000 Mar 15 [cited 2019 Jan 31];105(6):777–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10727446>
55. De La Cruz-Vargas JA, Correa-Lopez LE, Alatrìsta-Gutierrez de Bambaren M del S, Sanchez Carlessi HH, Luna Muñoz C, Loo Valverde M, et al. Promoviendo la investigación en estudiantes de Medicina y elevando la producción científica en las universidades: experiencia del Curso Taller de Titulación por Tesis. *Educ Médica* [Internet]. 2018 Aug 2 [cited 2019 Feb 1]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575181318302122>
56. Situación del VIH Sida en Colombia [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 2]. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/2018/Situacion_VIH_2017..pdf
57. Ugarte O, Arce Melitón. Informe nacional sobre los progresos realizados en la aplicación del UNGASS [Internet]. 2009 [cited 2019 Feb 2]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/44195595_Informe_nacional_sobre_los_progresos_realizados_en_la_aplicacion_del_UNGASS_Periodo_enero_2008_-_diciembre_2009_Peru
58. Prieto L, Montañez V, Petravic J, Cezar A. Optimización de las inversiones para la respuesta al VIH en Perú. *ONUSIDA* [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 3]; Available from:

https://www.researchgate.net/publication/323884026_OPTIMIZACION_DE_LAS_INVERSIONES_PARA_LA_RESPUESTA_AL_VIH_EN_PERU

59. Kälviäinen Mejía HK. Estadío clínico, inmunológico y virológico de los pacientes portadores de VIH en el momento de su diagnóstico en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante los años 1992 – 2012. Univ Nac Jorge Basadre Grohmann [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 21]; Available from: <http://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/224262>

60. Díaz Pérez JM, Farromeque Daza jacqueline V, Navarro Justo HF. Características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes en terapia antiretroviral del Programa Nacional Targa del Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano, Huánuco, 2005 2009. Univ Nac Hermilio Vald [Internet]. 2011 [cited 2019 Feb 3]; Available from: <http://repositorio.unheval.edu.pe/handle/UNHEVAL/970>

61. Maquera-Afaray J, Cvetkovic-Vega A, Cárdenas MM, Kälviäinen H, Meja CR. Diagnóstico tardío y enfermedad avanzada de VIH en pacientes adultos en un hospital de la seguridad social de Perú. Rev Chil infectología [Internet]. 2016 Oct [cited 2019 Feb 3];33:20–6. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000700003&lng=en&nrm=iso&tlng=en

62. Soto L, Herrera E, et al. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH [Internet]. Mexico; 2011 [cited 2019 Feb 3]. Available from: https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/mexico_art.pdf

63. Mekonnen E, Workicho A, Hussein N, Feyera T. Reasons and predictors for antiretroviral therapy change among HIV-infected adults at South West Ethiopia. BMC Res Notes [Internet]. 2018 Jun 5 [cited 2019 Feb 4];11(1):351. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29871671>

64. Hart E, Curtis H, Wilkins E, Johnson M. National review of first treatment change after starting highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naïve patients. HIV Med [Internet]. 2007 Apr [cited 2019 Feb 4];8(3):186–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17461863>

65. Pedreira Vázquez I, Margusino Framiñán L, Pérez Fernández K, Martín Herranz I. [Change of antiretroviral therapy in HIV-infected patients]. Farm Hosp

[Internet]. 2004 [cited 2019 Feb 4];28(6 Suppl 1):48–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15649116>

66. Cieza Ramírez T. Factores asociados con las reacciones adversas al tratamiento antirretroviral inicial en personas mayores de 18 años viviendo con VIH-sida en el Hospital II-2 Tarapoto, agosto 2014- agosto 2016. Univ Nac San Martín-Tarapoto [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 3]; Available from: <http://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/165453>

67. 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. Med Clin (Barc) [Internet]. 2006 Feb [cited 2019 Feb 4];126(7):241–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002577530671898X>

68. Murphy RA, Sunpath H, Kuritzkes DR, Venter F, Gandhi RT. Antiretroviral Therapy–Associated Toxicities in the Resource-Poor World: The Challenge of a Limited Formulary. J Infect Dis [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2019 Feb 4];196(s3):S449–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18181693>

69. Llamaza QFJ, Elizabeth JQF, Loayza B. Mapeo del sistema de compras públicas de productos farmacéuticos e insumos médicos quirúrgicos [Internet]. 2010 [cited 2019 Feb 4]. Available from: http://www.aislac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=524:compras-publicas-de-

70. Pedrol E, Viciano P, Arranz A, Pasquau J, Deig E, Tacias M. Causas que justifican el cambio del tratamiento antirretroviral en personas con infección por el VIH en España (años 2010-2011) [Internet]. [cited 2019 Feb 4]. Available from: <https://seq.es/seq/0214-3429/27/2/pedrol.pdf>

71. Cardoso SW, Grinsztejn B, Velasque L, Veloso VG, Luz PM, Friedman RK, et al. Incidence of Modifying or Discontinuing First HAART Regimen and Its Determinants in a Cohort of HIV-Infected Patients from Rio de Janeiro, Brazil. AIDS Res Hum Retroviruses [Internet]. 2010 Aug [cited 2019 Feb 4];26(8):865–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20672997>

72. Cuentas Valencia NH. Reacciones adversas al tratamiento antirretroviral de gran actividad (Targa), en pacientes VIH positivos del hospital Nacional Adolfo

Guevara Velasco-EsSalud Cusco, durante los períodos marzo a mayo (período retrospectivo) y julio a septiembre (período prospectivo) 2015. Univ Nac San Antonio Abad del Cusco [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 3]; Available from: <http://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/167417>

73. Díaz Pérez JM, Farromeque Daza Jacqueline V, Navarro Justo HF. Características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes en terapia antiretroviral del Programa Nacional Targa del Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano, Huánuco, 2005-2009. Univ Nac Hermilio Vald [Internet]. 2011 [cited 2019 Jan 23]; Available from: <http://repositorio.unheval.edu.pe/handle/UNHEVAL/970>

74. Torres TS, Cardoso SW, Velasque LS, Veloso VG, Grinsztejn B. Incidence rate of modifying or discontinuing first combined antiretroviral therapy regimen due to toxicity during the first year of treatment stratified by age. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Feb 4];18(1):34–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24029435>

75. Subiela JD, Dapena E. High activity antiretroviral therapy change associated to adverse drug reactions in a specialized center in Venezuela. *Invest Clin* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Feb 4];57(1):3–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27382797>

76. May MT, Ingle SM, Costagliola D, Justice AC, de Wolf F, Cavassini M, et al. Cohort profile: Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *Int J Epidemiol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2019 Feb 4];43(3):691–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23599235>

77. d'Arminio Monforte A, Adorni F, Meroni L, Bini T, Testa L, Chiesa E, et al. Predictive role of the three-month CD4 cell count in the long-term clinical outcome of the first HAART regimen. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2001 Feb [cited 2019 Feb 4];55(1):16–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237280>

78. d'Arminio Monforte A, Testori V, Adorni F, Castelnuovo B, Bini T, Testa L, et al. CD4 cell counts at the third month of HAART may predict clinical failure. *AIDS* [Internet]. 1999 Sep 10 [cited 2019 Feb 4];13(13):1669–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509568>

79. Hughes RA, May MT, Tilling K, Taylor N, Wittkop L, Reiss P, et al. Long terms trends in CD4+ cell counts, CD8+ cell counts, and the CD4+: CD8+ ratio. *AIDS* [Internet]. 2018 Jun 19 [cited 2019 Feb 3];32(10):1361–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29851663>
80. May MT, Sterne JAC, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* [Internet]. 2006 Aug 5 [cited 2019 Feb 1];368(9534):451–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890831>
81. He L, Pan X, Dou Z, Huang P, Zhou X, Peng Z, et al. The Factors Related to CD4+ T-Cell Recovery and Viral Suppression in Patients Who Have Low CD4+ T Cell Counts at the Initiation of HAART: A Retrospective Study of the National HIV Treatment Sub-Database of Zhejiang Province, China, 2014. Meng Z, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Feb 22 [cited 2019 Feb 1];11(2):e0148915. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0148915>
82. Maquera-Afaray J, Cárdenas MM, Gutierrez del Valle L, Mejia CR, Maquera-Afaray J, Cárdenas MM, et al. Variación temporal del recuento de CD4+ basal al momento diagnóstico de VIH en pacientes adultos en un hospital de la seguridad social de Perú, 1999-2012. *Infectio* [Internet]. 2017 Nov 8 [cited 2018 Sep 2];22(1):30–4. Available from: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/702>
83. Situación Epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 5]. Available from: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin_2018/junio.pdf
84. Althoff KN, Gebo KA, Gange SJ, Klein MB, Brooks JT, Hogg RS, et al. CD4 count at presentation for HIV care in the United States and Canada: are those over 50 years more likely to have a delayed presentation? *AIDS Res Ther* [Internet]. 2010 Dec 15 [cited 2019 Jan 21];7:45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159161>

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	TIPO Y DISEÑO	POBLACIÓN Y MUESTRA
<p>¿Cuáles son los resultados a largo plazo del seguimiento a pacientes con infección por VIH en terapia antirretroviral en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 1997-2017?</p>	<p>OG: Determinar los resultados a largo plazo del seguimiento a pacientes con infección por VIH en Terapia Antirretroviral en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Guillermo Almenara. 1997-2017</p> <p>OE1: Identificar el estadio clínico en pacientes infectados por VIH al iniciar tratamiento anti retroviral y al finalizar el seguimiento en 2017.</p> <p>OE2: Determinar el número de cambios de esquema en pacientes infectados por VIH desde el inicio de tratamiento antirretroviral y al finalizar el seguimiento en 2017.</p> <p>OE3: Identificar la causa de cambio de esquema antiretroviral en pacientes infectados por VIH desde el inicio del tratamiento anti retroviral hasta el 2017.</p> <p>OE4: Identificar los tipos de reacciones adversas medicamentosas presentadas en pacientes infectados por VIH desde el inicio del tratamiento anti retroviral hasta el 2017.</p> <p>OE5: Determinar la evolución del recuento de CD4 en pacientes infectados por VIH desde el inicio tratamiento anti retroviral y al finalizar el seguimiento en 2017.</p>	<p>Observacional, Descriptivo, retrospectivo, longitudinal</p>	<p>Pacientes con infección por VIH que iniciaron terapia antirretroviral durante el periodo de 1997 al 2007 y que se encuentren en seguimiento en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.</p>

Anexo 2: Operacionalización de variables.

Variable	Indicador	Categorías	Criterios de medición	Tipo	Escala de medición
Edad	Número de años cumplidos	1	18-29	Numérica	Ordinal
		2	30-39		
		3	40-49		
		4	50-59		
		5	60 o más		
Sexo	Género registrado en historia clínica	1 2	Masculino Femenino	Catagórica	Nominal
Estadio clínico al inicio de TARV	Definición por la CDC	1	A1	Catagórica	Ordinal
		2	A2		
		3	A3		
		4	B1		
		5	B2		
		6	B3		
		7	C1		
		8	C2		
		9	C3		
Estadio clínico al finalizar seguimiento	Estadio clínico menor alcanzado durante el tiempo de seguimiento del presente estudio	1	A1	Catagórica	Ordinal
		2	A2		
		3	A3		
		4	B1		
		5	B2		
		6	B3		
		7	C1		
		8	C2		
		9	C3		
Cambio de esquema	Cambio en el esquema antirretroviral	1	Sí	Catagórica	Nominal
		2	No		
Número de cambios de esquema	Número de veces en que se cambio esquema TARV durante el seguimiento	0	0	Catagórica	Razón
		1	1		
		2	2		
		3	3		
		4	4		
5 o más	5-8				
Motivo de cambio de esquema	Razón para decidir el cambio en el esquema antirretroviral	0	Reacción adversa	Catagórica	Nominal
		1	Falla terapéutica		
		2	Resistencia		
Falla virológica	Carga viral mayor a 400 copias/ml tras 6 meses de tratamiento	1 2	Sí No	Catagórica	Nominal
Reacción adversa medicamentos	Registro de cambio de esquema debido a una RAM	1	Cutánea	Catagórica	Nominal
		2	Hematológica		
		3	Gastrointestinal		
		4	Metabólica		
		5	Nefrológica		
		6	Neuropsiquiátrica		
CD4	Recuento de linfocitos T CD4	-	-	Numérica	Razón

Anexo 3: Ficha de recolección de datos

	Paciente 1	Paciente 2
Nº Paciente		
Edad		
Sexo		
Fecha inicio TARV		
Estadio clínico al inicio		
Estadio clínico al finalizar estudio		
CD4 basal		
CD4 Año 1		
CD4 Año 2		
CD4 Año 3		
CD4 Año 4		
CD4 Año 5		
CD4 Año 6		
CD4 Año 7		
CD4 Año 8		
CD4 Año 9		
CD4 Año 10-20		
Número de Cambio de Esquema		
Cambio por falla virológica		
Cambio por RAM		
Cambio por resistencia		
Cambio por desabastecimiento		
Otras causas de cambio		
Número de RAM que presentó		
RAM Cutánea		
RAM Hematológica		
RAM Gastrointestinal		
RAM Metabólica		
RAM Nefrológica		
RAM Neuropsiquiátrica		