Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

"El fracaso terapêutico en la infección por VIH: un análisis de supervivencia"

por

Andrea Paula Silva

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Epidemiologia em Saúde Pública.

Orientador principal: Prof. Dr. Antonio Guilherme Fonseca Pacheco
Segunda orientadora: Prof.ª Dr.ª Marta Noemi Vacchino

Rio de Janeiro, maio de 2011.

Esta dissertação, intitulada

"El fracaso terapêutico en la infección por VIH: un análisis de supervivencia"

apresentada por

Andrea Paula Silva

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach

Prof. Dr. Reinaldo Souza dos Santos

Prof. Dr. Antonio Guilherme Fonseca Pacheco – Orientador principal

Dissertação defendida e aprovada em 03 de maio de 2011.

Agradecimientos:

A Antonio por su paciencia en mi aprendizaje del método de supervivencia y sobre todo de R!!

A Marilia y a todos los profesores de esta maestría, por inyectarnos su energía, por su preocupación genuina por cada uno de nosotros y nuestros proyectos y por darnos su aliento siempre…

A Marta, mi co directora de Argentina, primeramente por su insistencia para que me inscribiera en esta maestría (aunque a veces renegué de esa decisión) y después por guiarme en el proceso de comprensión y ayudarme a ver lo importante (y en mi mismo idioma!)…

A Norma y Marcelo, por los viajes y estudios compartidos durante esta cursada, que nos acercaron y permitieron conocernos mejor…

A mis compañeros de maestría, por los momentos compartidos tanto en Buenos Aires como en Río de Janeiro y por esta sensación de amistad a la distancia que nos queda…

A Emilia que me ayudó con la revisión de historias clínicas…

A mis compañeros de trabajo por su apoyo, preocupación, buena onda y por estar siempre dispuestos a ayudarme…

A Pablo, mi compañero en esta vida, por su apoyo incondicional, su constante buen humor y su infinita paciencia para acompañarme en este proyecto…

A Joaquín, Camila y Marcos, mis hijos, por el tiempo no dedicado en estos últimos tiempos…

Índice

Listado de abreviaturas y siglas…….……. 5
Índice de cuadros y tablas…….…… 6
Índice de figuras y gráficos…….…… 7
Resumen/Abstract…… 8
Introducción…….……..…….. 10
Marco teórico…..……..…….…….. 11

- La epidemia…… 12
- La enfermedad……. 14
- Terapia antirretroviral……...16
- Factores pronósticos…….17
- Fracaso terapéutico……...18

Objetivos…..…..……..…… 21
Métodos……...……..…… 23

- Población……..24
- Fuente de datos…… ……24
- Variables…....……..…….25
- Modelos de supervivencia……27
- Análisis estadístico …… ….... 29

Resultados ……..…….…….. … …. 30

- Análisis descriptivo……..... …...31
- Análisis bivariado…….....34
- Análisis de Supervivencia…… ……38
- Modelo de Cox…….. …. 40
- Análisis de los residuos…..……..……. ……42

Discusión…..……..…… ……..45
Consideraciones finales…….53
Referencias……. .55

Anexo 1
Definición de caso SIDA para adolescentes y adultos (categorías del CDC)…….60
Terapia antirretroviral: Esquemas de inicio recomendados por el Ministerio de Salud de Argentina…… 62
Formulario de relevamiento de información de historias clínicas……...63

Anexo 2
Curvas de Kaplan Meier para las variables incluidas en el estudio…….65

Anexo 3
Gráficos de residuos de Schoenfeld y Martingale ……..74

Listado de abreviaturas

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia humana
SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy /TARGA: Terapia Antirretroviral de Gran Actividad
INE: Instituto Nacional de Epidemiología
ETS: enfermedades de transmisión sexual
DSyETS: Dirección de SIDA y ETS
ARV: Antirretrovirales
FDA: Food and Drugs Administration / Administración de Alimentos y Drogas
IP: Inhibidores de Proteasa
INTR: Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa.
INNTR: Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptase reversa.
ARN: acido ribonucleico.
IO: infecciones oportunistas
CDC: Centers for Disease Control and Prevention/ Centro para el Control y Prevención de Enfermedades
CV: carga viral
OMS: Organización Mundial de la Salud
AZT: Zidovudina
ddI: Didanosina
d4T: Estavudina
3TC: Lamivudina
ABC: Abacavir
UDI: usuario de drogas ilícitas
HSH: hombres que tienen sexo con hombres
DNI: Documento Nacional de Identidad
TBC: Tuberculosis
IIC: Intervalo intercuartil
TMP/SMX:Trimetoprima/sulfametoxazol
ADN: ácido desoxirribonucleico.
NASBA: Nucleic acid sequence based amplification/Amplificación de ácidos nucleicos basada en la secuencia
PCR: Polimerase chain reaction/Reacción en cadena de la polimerasa
HR: Hazard ratio
µl: microlitro

Índice de cuadros y tablas

Cuadro 1: Síntomas principales de la infección aguda por VIH	15
Tabla 1: Características demográficas y clínicas de los pacientes en HAART. INE 1997-2010	31
Tabla 2: Distribución de fallas según año calendario. INE (1997-2010)	32
Tabla 3: Características epidemiológicas y clínicas de pacientes sometidos a HAART en el Instituto Nacional de Epidemiología considerando la falla virológica	35
Tabla 4: Características epidemiológicas y clínicas de pacientes sometidos a HAART en el Instituto Nacional de Epidemiología considerando la falla inmunológica.	36
Tabla 5: Características epidemiológicas y clínicas de pacientes sometidos a HAART en el Instituto Nacional de Epidemiología considerando la falla clínica.	37
Tabla 6: Modelo de riesgos proporcionales de Cox para análisis de supervivencia de pacientes sometidos a terapia antirretroviral. Instituto Nacional de Epidemiología, 1997-2010	42
Tabla 7: Valores de los test de correlación entre tiempo de supervivencia y los residuos para cada modelo.	43
Tabla 8: Resumen de los resultados obtenidos	44

Índice de figuras

Gráfico 1: Tendencia en las tasas de infección por VIH y de casos de SIDA por 100.000 habitantes – Argentina (1991-2008) 13
Gráfico 2: Distribución de enfermedades marcadoras y enfermedades relacionadas con VIH posteriores al inicio de HAART según tipo (INE, 1997-2010) 33
Figura1: Curvas de Kaplan Meier de pacientes en HAART (INE, 1997-2010) considerando falla inmunológica según características seleccionadas ($p<0.05$ en log-rank test) 38
Figura 2: Curvas de Kaplan Meier de pacientes en HAART (INE, 1997-2010) considerando falla virológica según características seleccionadas ($p<0.05$ en log-rank test) 39

Resumen

Antecedentes: Los datos de salud pública, estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados han demostrado mejoras dramáticas en la morbi- mortalidad por VIH-1 desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART o TARGA). La identificación de predictores de fracaso terapéutico puede tener implicaciones para el tratamiento de los pacientes. El fracaso terapéutico generalmente comienza con la falla virológica, continúa con la falla inmunológica y luego con la falla clínica.
Metodología: Se trata de un estudio retrospectivo sobre una cohorte de 367 pacientes que iniciaron HAART entre 1997 y 2010 en el Instituto Nacional de Epidemiología (Mar del Plata, Argentina). Se estimó la función de supervivencia utilizando el estimador de Kaplan-Meier, considerando como desenlace la falla clínica, inmunológica y virológica. Edad, sexo, conducta sexual, nivel de educación, factores de riesgo, régimen inicial, valores basales de CD4, la carga viral basal, la interrupción del tratamiento, la profilaxis para infecciones oportunistas y el año de inicio de HAART se analizaron. El modelo de riesgos proporcionales de Cox fue utilizado para identificar los factores asociados a un riesgo de fracaso.
Resultados: De 367 pacientes en HAART, el 64% eran varones, edad media al inicio del HAART fue 33,55 años (Intervalo intercuartil = 11.49). 45% de los pacientes recibieron como primer esquema terapéutico, un régimen que incluía inhibidores de la proteasa. Se encontraron 172 episodios de falla virológica, 79 de falla inmunológica y 78 de falla clínica. Menores tiempos hasta la falla virológica después de los primeros 6 meses de tratamiento se asoció con el sexo femenino, el comportamiento heterosexual, bajo nivel educativo, la interrupción del tratamiento, la profilaxis y los pacientes que iniciaron HAART entre 1997 y 2003. El fallo inmunológico se asoció con bajo nivel educativo y el recuento de CD4> 200 células/μl. No haber tenido interrupciones de un mes o más en el tratamiento, fue considerado protector respecto de la falla virológica, de la misma forma que poseer un nivel de instrucción alto. Un paciente de sexo masculino tiene 0.72 veces menos riesgo (28%) de falla virológica que uno de sexo femenino
Conclusiones: Deberían priorizarse el cuidado de los factores que conducen a la falla virológica que es la más precoz

Abstract

Background: Public health data, cohort studies, and randomized clinical trials have demonstrated dramatic improvements in HIV-1–related morbidity and mortality since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). The identification of predictors of treatment failure may have implications for the treatment of patients. Treatment failure usually begins with virologic failure, continues with immunological failure and then with clinical failure.
Methodology: This is an open cohort study of data from 367 patients who started HAART between 1997 and 2010 in National Institute of Epidemiology (Mar del Plata, Argentina). Survival time was estimated using Kaplan-Meier techniques, considering clinical, immunological and virological failure. Age, sex, sexual behavior, education level, risk factors, initial regimen, baseline CD4 count, baseline viral load, treatment interruption, prophylaxis for opportunistic infections and year of starting HAART were analyzed. Cox proportional hazards model was used to estimate factors associated a risk of failure.

Results: Of 367 patients in HAART, 64% were male, median age at HAART initiation was 33.55 years (IQR= 11.49). 45% of the patients received as the first therapeutic regimen, a regimen that included protease inhibitors. 172 episodes of virologic failure, 79 of immunological failure and 78 of clinical failure were found. Shorter time to virological failure was associated with female, heterosexual behavior, low educational levels, discontinuation of treatment, prophylaxis and initiating HAART from 1997-2003. Shorter to the falla inmunológica was associated with low educational level and CD4 count> 200 cells / µl. For falla clínica, no association was found. The Cox model was more sensitive to show the determinants of the risk of virologic failure. No outages have had a month or more in treatment, was considered protective for virologic failure, in the same way that having a higher educational attainment. A male patient has 0.72 times less likely (28%) of virologic failure to a female

Conclusions: We must prioritize the care of the factors that lead to virologic failure, which is the earliest

Introducción:

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha provocado una epidemia que se ha propagado a todos los continentes y países. En Argentina, la epidemia ha evolucionado en forma disímil desde aquel primer caso registrado en 1982, cambiando su perfil con el correr de los años. También cambió la respuesta que se fue dando desde el Estado y la sociedad civil. Uno de los factores que explican estos cambios en el proceso de salud/enfermedad/atención del VIH es la aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA en español o HAART en inglés) y su accesibilidad a mediados de los años 90.

Desde su aparición, las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por VIH bajaron[1]. Esto cambió la historia natural de la enfermedad. Aunque ensayos clínicos reportan supresión de la replicación viral en el 60-90% de los individuos sometidos a HAART[2], la práctica clínica indica que muchos pacientes no alcanzan niveles de ácido ribonucleico (ARN) viral indetectables en plasma. Los primeros seis meses luego de instaurado el tratamiento son críticos. El fracaso terapéutico puede ser definido de tres formas[3]:

- Clínicamente: por progresión de la enfermedad.
- Inmunológicamente: usando la tendencia de los valores de CD4 en el tiempo.
- Virológicamente: por medida de los niveles plasmáticos de carga viral.

Existen varias razones para el fracaso del HAART. Además de los factores basales inherentes al paciente, y del surgimiento de mutantes virales resistentes a los antirretrovirales, también son importantes la mala adherencia al tratamiento, el seguimiento clínico irregular, efectos adversos y toxicidad, problemas relacionados con la farmacocinética de las drogas y la provisión irregular de la medicación por quien corresponda[4].

La disponibilidad de una terapia relativamente eficaz, que permite el control de la progresión de la enfermedad, permitió pensar en estudios donde se estime la sobrevida de los pacientes o dónde se busquen factores asociados al pronóstico de la enfermedad.

Los estudios longitudinales son los mejores para establecer el pronóstico de una enfermedad, ya que son útiles en la comprensión de cómo asociaciones entre factores de interés, cambian a lo largo del tiempo. En este contexto, el análisis de sobrevida, donde el tiempo es el objeto de interés, ya sea como tiempo transcurrido hasta un evento o como riesgo de ocurrencia de un evento por unidad de tiempo, es ampliamente utilizado en la literatura.

El Instituto Nacional de Epidemiología “Dr. Juan H. Jara” (INE) de la ciudad de Mar del Plata se dedica a la atención de pacientes con VIH desde el inicio mismo de la epidemia en nuestro país. Además de la atención médica, provee el tratamiento para cada paciente y cuenta con un laboratorio que además de realizar el diagnóstico realiza las determinaciones de carga viral y CD4. Dado que se cuenta con datos de seguimiento de numerosos pacientes, es posible plantear un estudio longitudinal que nos permita conocer algo más sobre los factores asociados al fracaso terapéutico.

El presente estudio tiene como objetivo conocer los factores asociados al fracaso terapéutico en pacientes con infección por VIH que se encuentran o encontraron bajo seguimiento en el INE de Mar del Plata entre los años 1997-2010.

Marco teórico

La epidemia

El crecimiento general de la epidemia mundial de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) parece haberse estabilizado. El número anual de nuevas infecciones por VIH ha estado disminuyendo constantemente desde finales de 1990 y hay menos muertes relacionadas, debido al significativo escalamiento de la terapia antirretroviral en los últimos años. La proporción de mujeres viviendo con VIH ha permanecido estable en aproximadamente un 52% del total global. Un logro importante del año 2009, fue el avance hacia el acceso universal al tratamiento. La estimación en diciembre del 2009 fue de 5,2 millones de personas recibiendo terapia antirretroviral en países de medios y bajos ingresos. Esto representa un incremento del 30% comparado con el año anterior. La epidemia en América Central y América del Sur ha cambiado poco en los últimos años. El número de personas viviendo con VIH fue estimado en 1.4 millones en 2009 (1.1 millones en 2001). Aproximadamente un tercio de todas las personas viviendo con VIH se concentran en Brasil. La mayor parte de la epidemia en la región se concentra en hombres que tienen sexo con hombres, encontrándose altas tasas de incidencia en este grupo poblacional. El estigma social mantiene a esta epidemia oculta y no reconocida. Mientras tanto, la transmisión heterosexual del VIH está aumentando en las epidemias más viejas en América del Sur. En Argentina, por ejemplo, se estima que cuatro de cinco nuevos diagnósticos de VIH a mediados de la década del 2000 se atribuyeron a relaciones sexuales sin protección, principalmente heterosexual[5].

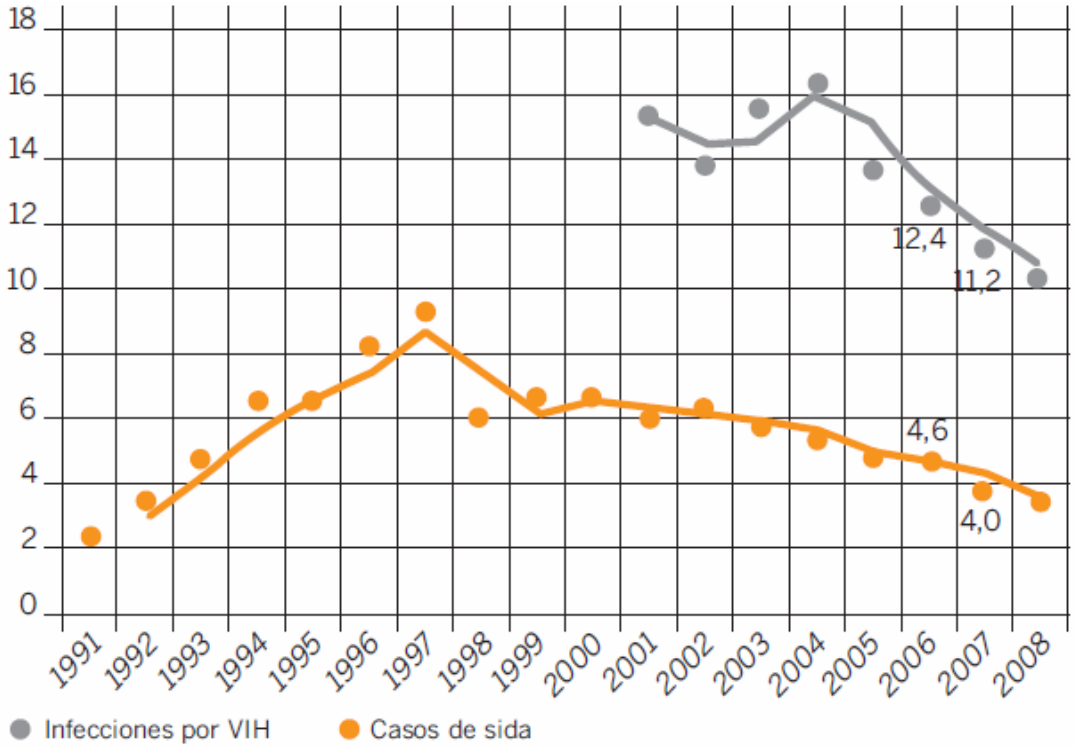
La discriminación por motivos de género, la pobreza y la violencia son aspectos medulares de la epidemia de SIDA. Fisiológicamente, las mujeres tienen probabilidades al menos dos veces mayores que los hombres de quedar infectadas con el VIH en las relaciones sexuales[6]. Al factor fisiológico se suman factores sociales y culturales. Esta vulnerabilidad a su vez incrementa el riesgo infantil de adquirir el VIH in útero, al nacer o durante la lactancia. Las más altas tasas de infección se registran en países donde la epidemia se ha generalizado y donde la transmisión es primordialmente heterosexual, a menudo en el marco del matrimonio. Las mujeres y las niñas suelen estar mal informadas acerca de cuestiones sexuales y reproductivas y tienen mayores probabilidades que los varones de ser analfabetas. Suelen carecer de poder de negociación y de apoyo social para insistir en condiciones de mayor seguridad o para rechazar las propuestas sexuales. La violencia por motivos de género es un gran factor de riesgo para contraer el VIH.[7]

Hoy en Argentina la prevalencia de VIH en la población general (estimada a través de la serología en las mujeres embarazadas) es menor al 1% y existen algunos grupos en los que esta prevalencia es igual o mayor al 5%. Distintos estudios han determinado estas cifras en los siguientes colectivos: travestis-transexuales (34%), homosexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (12%), usuarios de drogas (5%) y trabajadores sexuales (5%). En relación con la cantidad de personas infectadas, se estima que ascienden a 120.000. La mitad de ellas conocen su condición y casi todas se encuentran en seguimiento en los servicios de salud[8].

La modalidad de notificación cambió en nuestro país a partir de 2001; hasta entonces, sólo se notificaban los casos de SIDA. A partir de ese año, también se implementó la notificación obligatoria de los diagnósticos de infección por VIH, aunque algunas jurisdicciones se sumaron tardíamente. Dichas notificaciones, abarcando el período comprendido entre los años 1982 y 2008 inclusive, comprendieron 75.009 personas, de las cuales 37.998 (51%) presentaron al menos un evento definidor de SIDA, ya sea al momento del diagnóstico o en una instancia posterior. De ellas, alrededor de 25.000 han fallecido, según información suministrada por la Dirección de Estadísticas e Información en Salud del Ministerio de Salud de la Nación[8].

El gráfico 1 muestra la tendencia de las tasas de infección por VIH y de casos de SIDA por 100.000 habitantes en Argentina en el lapso 1991-2008. Se observa que la tasa de incidencia de SIDA alcanzó un pico en 1996-1997, momento en que se produjo un cambio en la definición de caso y se introdujeron tres nuevas enfermedades marcadoras. A partir de entonces, se observa un descenso, pero no se descarta una subnotificación de casos. En el nivel nacional, la razón hombre/mujer se mantiene estable desde hace varios años en alrededor de 1,6 hombres por cada mujer diagnosticada con VIH. Tanto en el nivel nacional como en los regionales, aumenta la razón a medida que aumenta la edad[8].

Gráfico 1: Tendencia en las tasas de infección por VIH y de casos de SIDA por 100.000 habitantes – Argentina (1991-2008)



(Extraído del Boletín sobre VIH/SIDA en la Argentina- Año XII - Número 26- Noviembre 2009. Página 6)

La tasa de mortalidad por SIDA en Argentina alcanzó un pico de 59,6 defunciones por millón de habitantes en 1996, para luego descender hasta estabilizarse, en 1999, en 40 defunciones por millón. Si bien la tasa de mortalidad en hombres es históricamente superior a la de mujeres, la disminución de la brecha entre ambos sexos, en los últimos años, se ha producido a expensas de la mayor caída de la tasa de mortalidad en hombres[8].

La Dirección de SIDA y Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) del Ministerio de Salud de la Nación (DSyETS), define y coordina las políticas de prevención y atención del VIH-SIDA y otras enfermedades de transmisión sexual en el ámbito nacional argentino, brindando la medicación en forma gratuita a las personas con VIH de todo el país que no tienen recursos ni son beneficiarios de ninguna Obra Social o institución de medicina prepaga. También provee los reactivos a una red de efectores, tanto para el diagnóstico de VIH, como también para la determinación de los

valores de carga viral, recuento de CD4 y genotipificación de la resistencia a antirretrovirales. La determinación del valor de la carga viral y el recuento de linfocitos CD4 son marcadores clínicos utilizados como los mejores predictores en esta enfermedad[9] [10]. Dadas las evidencias que fundamentan el uso de terapia antirretroviral en pacientes que expresan marcadores de deterioro inmunológico y/o replicación viral activa detectable en plasma, el acceso universal a estas determinaciones es fundamental para la toma de decisiones, así como el acceso universal a la terapia permite el control de la epidemia. Se estima que en Argentina están siendo atendidas alrededor de 56.000 personas infectadas, de las cuales el 69% son seguidas en el sistema público. Durante el 2008, aproximadamente 28.000 de estas personas recibieron medicación antirretroviral y a casi 26.000 les fueron autorizados estudios complementarios financiados por la DSyETS. Si bien el test de resistencia está disponible desde 2007 para todo paciente que se atiende en el sistema público, todavía es un recurso subutilizado por los servicios de salud[8].

A pesar de la política de acceso universal a la medicación, han existido a lo largo de los años, interrupciones en la distribución de la misma, como consecuencia de vaivenes económicos que afectaron al país. Muchos diarios locales dieron cuenta de esas situaciones.

La enfermedad

En 40-90 % de los casos la infección aguda por VIH-1 se presenta como una enfermedad sintomática transitoria, asociada con valores elevados de replicación del VIH-1 y con la respuesta inmune específica expansiva contra el virus. El diagnóstico de la infección aguda se pierde en la mayoría de los casos pues se asume que otras enfermedades virales son la causa de los síntomas, y no hay anticuerpos específicos contra el VIH-1 en esta etapa de la infección. La infección por VIH/SIDA implica la replicación del virus desde etapas tempranas. Este proceso se verifica tanto en plasma como en el sistema linforreticular. Esta replicación continua genera un deterioro progresivo del sistema inmune que se refleja en la caída de los valores de linfocitos T CD4, marcador principal de status inmunológico. El descenso del nivel de los linfocitos CD4 se asocia estadísticamente con la aparición de enfermedades oportunistas. Después de un período de incubación que tiene lugar pocos días o pocas semanas después de la exposición al VIH, la mayoría de los individuos infectados presentan una enfermedad aguda semejante a la gripe (Cuadro 1). La infección aguda por VIH-1 se describió inicialmente en 1985 como una enfermedad parecida a la mononucleosis infecciosa. La fase sintomática de la infección aguda por VIH-1 dura de 7 a 10 días, rara vez dura más de 14 días. Después de la infección aguda habitualmente se alcanza un equilibrio entre la replicación viral y la respuesta inmune del huésped, y es probable que muchas personas infectadas no presenten manifestaciones clínicas de la infección por VIH durante años[11].

Aun en ausencia de tratamiento antirretroviral, este período de latencia clínica puede durar 8-10 años o más. Sin embargo, el término “período de latencia” puede llevar a conclusiones erróneas, debido al elevado recambio del virus y a la constante destrucción diaria de las células T CD4. Al final del “período de latencia”, pueden aparecer diversos síntomas o enfermedades que no cumplen con la definición de SIDA. Estos incluyen leves signos inmunológicos, dermatológicos hematológicos y neurológicos. Sin embargo, el curso de la infección puede variar dramáticamente y en algunos casos la progresión al SIDA puede presentarse rápidamente. Los factores del huésped determinan principalmente si una persona infectada por el virus habrá de desarrollar rápidamente la inmunodeficiencia clínicamente franca, o si esta persona

pertenece al grupo de los no progresores a largo plazo, que representan aproximadamente el 5 % de todos los pacientes infectados[12].

Cuadro 1: Síntomas principales de la infección aguda por VIH

Síntoma	*Frecuencia (%)*	*Odds Ratio*	*Intervalo de Confianza (95%)*
Fiebre	80	5.2	2.3-11.7
Erupción cutánea	51	4.8	2.4-9.8
Úlceras bucales	37	3.1	1.5-6.6
Artralgia	54	2.6	1.3-5.1
Faringitis	44	2.6	1.3-5.1
Pérdida de apetito	54	2.5	1.2-4.8
Pérdida de peso > 2.5 kg	32	2.8	1.3-6.0
Malestar	68	2.2	1.1-4.5
Mialgia	49	2.1	1.1-4.2
Fiebre y erupción cutánea	46	8.3	3.6-19.3

Extraído de: Hecht FM y cols. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002, 16: 1119-1129

El sistema de clasificación más aceptado para la infección por VIH, publicado inicialmente por Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos en 1986, se basa en ciertas condiciones asociadas con la infección por VIH. La clasificación actual del CDC clasifica a las personas en base a su estado clínico y en el recuento de linfocitos T CD4. Hay tres categorías clínicas (A, B y C) y tres categorías de recuento de linfocitos T CD4 (1, 2, 3) y es la clasificación utilizada en Argentina (ver anexo 1) [13]

Las infecciones oportunistas continúan siendo causa de morbi- mortalidad en los pacientes con enfermedad por VIH. La potente terapia antirretroviral ha reducido la incidencia de las infecciones oportunistas (IO).

La terapia de la infecciones oportunistas ha ido cambiando durante la epidemia del SIDA, en la actualidad se cuenta con más información relacionada a la eficacia, toxicidad y a las interacciones de las drogas para tratar y prevenir las IOs.

Las IOs que se presentan en los pacientes después del inicio de la terapia antirretroviral podrían ser categorizadas en tres grupos:

- Primer grupo: Dentro de las 12 semanas de comenzada la terapia (en general se presentan como infecciones subclínicas que estarían enmascaradas por una temprana reconstitución inmune y no deberían ser considerados falla precoz a la terapia).
- Segundo grupo: las IOs que se presentan luego de las 12 semanas de instaurada la terapia en pacientes con disminución de los niveles de carga viral y recuento de CD4 >200 cel/ml.
- Tercer grupo: incluyen las IOs que se desarrollan en pacientes que han presentado fracaso virológico e inmunológico

Los datos de ensayos clínicos controlados y de estudios de cohortes documentaron que la terapia HAART reduce la incidencia de OIs y mejora la supervivencia, independientemente del uso de profilaxis antimicrobiana. No reemplaza la necesidad de profilaxis en pacientes con inmunosupresión severa. Los beneficios clínicos de la terapia antirretroviral en la reducción de las IOs ha estado muy bien demostrado en los pacientes con conteos de CD4 < 200 cel/µl. También se reportaron

beneficios en pacientes con recuento de CD4 > 200 cel/µl, aunque el beneficio general de iniciar tratamiento antirretroviral en esta población es incierto[14].

Terapia antirretroviral:

En marzo de 1987, la Food and Drug Administration (FDA) aprueba el primer fármaco antirretroviral: la zidovudina, trayendo grandes esperanzas y los primeros avances con el uso de la monoterapia[15]. Para junio del 2001, en EE.UU se encontraban aprobados 15 agentes de los 3 tipos de antivirales conocidos hasta el momento:

- Inhibidores de la proteasa (IP)
- Inhibidores nucleosidicos de transcriptasa reversa (INTR)
- Inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa reversa (INNTR)

En el 2003, se aprobó una cuarta categoría de medicamentos: los inhibidores de la fusión entre el virus y las células CD4+[16].

Desde la aparición de la terapia antirretroviral, la infección por VIH ha dejado de ser una condición fatal, para convertirse en una enfermedad crónica con posibilidades de tratamiento.

Actualmente, más de 25 antirretrovirales están disponibles en los países más desarrollados. El blanco de estos fármacos involucra muchos de los pasos críticos en la replicación viral: entrada, transcripción reversa, integración al genoma del huésped y procesamiento proteolítico. Los nuevos regímenes ofrecen menos toxicidad y mayor conveniencia en las tomas, que los usados previamente.

Los INTR fueron los primeros antirretrovirales de uso clínico, pero algunos de los primeros agentes dentro de esta clase, han sido reemplazados por otros con un mejor perfil de tolerancia y toxicidad (ejemplo: stavudina).[17]

En el caso de los INNTR, la enzima blanco es la transcriptasa inversa, como ocurre con los análogos de nucleósidos. Los INNTRs se describieron por primera vez en 1990. A diferencia de los INTRs, no inhiben a la transcriptasa inversa con un sustrato alternativo, sino que se unen directamente y de manera no competitiva con la enzima, en una posición cercana al sitio de unión del sustrato, o sea, de los nucleósidos. El complejo que resulta bloquea el sitio de unión de la transcriptasa inversa, por lo que la polimerización se hace significativamente más lenta.

La proteasa del VIH corta la poliproteína viral gag-pol en sus subunidades funcionales. La inhibición de la proteasa, lo que evita el corte proteolítico y la maduración, conduce a la liberación de partículas virales que son incapaces de infectar nuevas células. Con los conocimientos acerca de la estructura molecular de la proteasa codificada por el virus, los primeros inhibidores de la proteasa (IP) se diseñaron a inicios de los años noventa; estas sustancias se modificaron de manera que ocupan exactamente el sitio activo de la proteasa del VIH.

Hay tres etapas cruciales para la entrada del VIH a la célula T CD4:

• Unión del VIH con el receptor CD4 (blanco de los inhibidores de la unión)

• Unión con correceptores (blanco de los antagonistas de correceptores)

• Fusión del virus con la célula (blanco de los inhibidores de la fusión).

En teoría, todas las etapas de la entrada del virus pueden inhibirse. Las tres clases de fármacos, es decir, inhibidores de la unión, antagonistas de correceptores e inhibidores de la fusión, se incluyen actualmente en los inhibidores de la entrada. El T20, el primer fármaco de esta clase fue aprobado en Europa y en Estados Unidos en 2003.

La llamada terapia HAART combina al menos 3 fármacos, generalmente un IP o un NNRTI junto con 2 NRTI.

La elección del tratamiento debe ser una decisión del médico frente a cada caso en particular, consensuada con el paciente, dado que no existen hasta la fecha datos definitivos que demuestren la superioridad de un esquema frente a otros. El momento óptimo para el inicio de la terapia antirretroviral para pacientes asintomáticos es incierto. Tratando de esclarecer esta cuestión un estudio llevó a cabo dos análisis paralelos con un total de 17517 pacientes asintomáticos con infección por VIH que estaban en seguimiento. Ninguno de los pacientes había experimentado la terapia antirretroviral anterior. Este estudio permitió concluir que la iniciación temprana de la terapia antirretroviral (antes de que el recuento de CD4 se redujera por debajo de los umbrales preespecificados), mejoró significativamente la supervivencia, en comparación con el tratamiento diferido[18].

En Argentina, y de acuerdo con recomendaciones que fueron consensuadas por el Comité Técnico Asesor de la DSyETS del Ministerio de Salud de la Nación, en todo paciente que habiendo sido informado de las exigencias que demanda el tratamiento antirretroviral, manifieste su voluntad y disposición de recibir dicho tratamiento y no existan contraindicaciones a juicio del médico tratante, el tratamiento inicial de elección deberá incluir dos INTR y un INNTR ó dos INTR asociados a un IP realzado con ritonavir (ver anexo 1).[13]

Con la mayoría de estas combinaciones en los ensayos clínicos se consiguen cargas virales (CV) inferiores a 50 copias/ml en el 80-90% de los casos a las 48 semanas[13]

Factores pronósticos:

Antes de la introducción del HAART, los mayores determinantes de progresión de la enfermedad y muerte en países desarrollados, era la edad de la seroconversión y la duración de la infección.[19]

Con la introducción del HAART, fue necesario rever si los factores pronósticos utilizados hasta el momento, continuaban siendo válidos. Hogg y colaboradores, utilizaron un modelo de análisis de sobrevida examinando el efecto distintas variables pronósticas (niveles plasmáticos de ARN del VIH, recuento de células CD4, uso de inhibidores de la proteasa en el régimen inicial, el tiempo de inicio del tratamiento, un diagnóstico previo de SIDA, edad y sexo) sobre las tasas de progresión de la enfermedad hasta la muerte y el SIDA o la muerte a partir de triple terapia antirretroviral. Los datos muestran bajas tasas de progresión de la enfermedad hasta la muerte y el SIDA o la muerte entre los pacientes que empiezan la terapia antirretroviral con recuentos de células CD4 de al menos 200/μL y resultaron independientes de las otras variables analizadas[20].

En un estudio posterior, el mismo autor demostró que el uso intermitente de la terapia antirretroviral, conduce a un incremento en la mortalidad.[21]

En general, el inicio de la terapia HAART conduce a una reducción significativa de la carga viral de VIH en plasma y un aumento del recuento de célula T CD4+. Sin embargo algunos pacientes en HAART presentan un patrón de respuesta sostenida de células CD4 a pesar de la persistencia de la viremia o no presentan un aumento significativo en el recuento de células CD4 a pesar de la supresión viral, Ambos situaciones se las refiere como respuestas discordantes y han sido asociadas con un riesgo intermedio de desarrollo de SIDA o la muerte en los países desarrollados[22].

No está claro por qué pueden producirse respuestas discordantes durante el tratamiento. Un estudio de Spritzler y col.[23], examinó si los marcadores de activación inmunitaria y de linfocitos de memoria, en el momento basal, puede predecir respuestas

discordantes en la semana 24 de terapia antirretroviral, analizando diez estudios prospectivos. El predictor más fuerte de respuestas inmunológicas más favorables que virológica, fue un menor valor basal de linfocitos CD4 +. Predictores más débiles en pequeños subgrupos de sujetos, fueron menos linfocitos CD4 + activados y un menor número de linfocitos CD8 +. Por el contrario, los más fuertes predictores de respuesta virológica más favorables que inmunológica fueron valores basales más altas de linfocitos CD4 +. Predictores adicionales en algunos análisis, fueron recuentos más altos de linfocitos CD8 + o porcentaje y menor concentración de carga viral. Los valores basales de los marcadores de activación inmune y de linfocitos de memoria presentaron capacidad limitada para predecir discordancia posterior. En un trabajo posterior, Moore y col. concluyeron que las respuestas discordantes son asociadas independientemente con un incremento de mortalidad y pobre adherencia a la terapia.[24]

Mas recientemente, Tuboi y col, evaluaron la frecuencia y los factores de riesgo para respuestas discordantes a los 6 meses de tratamiento antirretroviral (HAART) en pacientes naive en países con pocos recursos, resultando comparables con los observados en países desarrollados, planteando la necesidad de evaluar el impacto sobre la mortalidad a tiempos mayores de seguimiento[25]. Schechter y col. hallaron que, al igual que lo hallado en países desarrollados, las respuestas discordantes se asocian a un riesgo intermedio de mortalidad[26].

Varios estudios y ensayos clínicos controlados han demostrado un aumento en la supervivencia de los pacientes vinculado a la terapia y a la profilaxis contra infecciones oportunistas.[27] [28]

El fracaso terapéutico

Una consecuencia no deseada de HAART fue la aparición de variantes virales con mutaciones que le confieren una menor susceptibilidad ante un antirretroviral o grupo de antiretrovirales. Las primeras cepas víricas con menos sensibilidad a la zidovudina, el primer fármaco utilizado para tratar la infección por el VIH, se detectaron en 1989, tres años después de que empezara a usarse[29]. A partir de la introducción del HAART se han observado resistencias a todos los antirretrovirales autorizados en la actualidad. La menor susceptibilidad del virus a las drogas está asociada a mutaciones en los genes que codifican para las enzimas transcriptasa reversa y proteasa viral. Se estima en 0,1-1% la proporción de genomas virales con resistencia a un solo fármaco, presentes en un organismo infectado no sometido a tratamiento, cepas con resistencia a dos fármacos son mucho menos frecuentes y con resistencia a tres o más fármacos son infrecuentes, pero se han reportado casos[30] [31]. La resistencia viral que aparece bajo la presión de las drogas antirretrovirales en una persona en tratamiento, se ha denominado resistencia secundaria. La resistencia primaria se observa en los pacientes vírgenes a tratamiento como resultado de la transmisión de virus resistente. El uso de terapias de alta eficacia y la supresión viral incompleta, hacen inevitable la transmisión de cepas virales resistentes. Dicha transmisión ha sido documentada tanto para la transmisión sexual, como para la transmisión vertical y para usuarios de drogas inyectables[32].

La trascendencia clínica del fenómeno de la resistencia del VIH a los antirretrovirales es innegable, ya que cada fracaso terapéutico por esta causa, limita las opciones posteriores de tratamiento, tanto en el número de antirretrovirales que se puedan utilizar, como en la calidad de la respuesta que se obtendrá. Dado el carácter continuo del proceso de replicación viral, y la elevada tasa de mutación espontánea que presenta el virus, toda interrupción del tratamiento debe considerarse como de alto riesgo de selección de cepas resistentes. Por lo tanto, la provisión continua y sin interrupciones de la medicación antirretroviral es una condición imprescindible para

dificultar la expresión de este fenómeno biológico. Este requisito no siempre se cumplió en la historia de la terapia antirretroviral en nuestro país.

Otras razones que pueden llevar al fracaso terapéutico son la mala adherencia al tratamiento, seguimiento clínico irregular, efectos adversos y toxicidad, problemas relacionados con la farmacocinética de las drogas y factores basales del paciente[6].

Hoy en día se acepta que, la adherencia al tratamiento tiene igual importancia que la potencia del tratamiento en sí mismo. En la mayoría de los estudios sobre VIH, donde se ha utilizado el informe personal, la adherencia al tratamiento ha mostrado variaciones. Es difícil, entonces, para el médico predecir cuál de sus pacientes adherirá a la terapia[33]. Cuatro tipos de factores por lo general han sido encontrados para predecir los problemas con la adherencia a la medicación: características del régimen, factores inherentes a los pacientes, la relación entre el proveedor y el paciente y el sistema de atención.[34]

Maggiolo y colaboradores, observaron que pacientes que recibían regímenes basados en NNRTI tuvieron tasas de adherencia significativamente mayores que aquellos pacientes que recibían IP (94% vs. 90%; p=0.02). Además, el 75% de los pacientes que recibían regímenes basados en NNRTI mantienen la supresión virológica, con <10% de falla virológica. En contraste, con regímenes basados en IP, fue requerida una adherencia del 85% para mantener la falla virológica al mismo nivel. Parecería entonces que el régimen basado en NNRTI resulta más "indulgente" que el basado en IP.[35]

Operativamente, y de acuerdo a las recomendaciones del Ministerio de Salud de Argentina, el fracaso terapéutico se define:

- Progresión clínica

El desarrollo de síntomas menores relacionados a infección por VIH (candidiasis oral, leucoplasia oral vellosa, fiebre prolongada, etc.) o la aparición de nuevos eventos definidores. Sin embargo, la aparición de un nuevo evento oportunista no necesariamente implica fracaso del mismo si ocurre dentro de los primeros seis meses de iniciado. Esta situación debe ser evaluada junto con el resultado de la carga viral y el recuento de células CD4/mm3, tanto previas al tratamiento como actuales. Un evento relacionado con síndrome de reconstitución inmunológica no debe ser considerado fracaso terapéutico.

- Inmunológico:

Descenso del recuento de células CD4: implica una disminución del 30- 50% en valor absoluto o del 30% en valor relativo con respecto al basal, en al menos dos mediciones realizadas en el mismo citómetro de flujo con al menos dos meses de diferencia.

Falta de incremento de entre 25-50 cél/mm3 tras un año de terapia HAART.

- Virológico:

Aumento de la carga viral o fracaso en lograr el descenso deseado.

La falla de tratamiento definida sobre las bases de criterios clínicos y/o de valores de CD4 puede ser posterior a cuando la falla es definida respecto del monitoreo de los valores de carga viral. Esta demora puede permitir el desarrollo de mutantes virales resistentes lo cual compromete la efectividad del componente NRTI del segundo régimen.Las pautas de tratamiento emitidas por la Organización Mundial de la Salud(OMS) en el 2006 para profesionales de salud en un entorno de recursos limitados, definen la falla virológica como niveles de ARN de VIH-1 plasmáticos por encima de 10000 copias/ml en una persona sometida a tratamiento por más de 6 meses y en quien la adherencia se considera suficiente. Esta definición se aplica a países donde los

recursos son escasos y quizás no esté disponible la cuantificación de la carga viral. Para países desarrollados, valores detectables de carga viral, se considera falla virológica. Mee y colaboradores[36], en su artículo de AIDS 2008, afirman que el criterio clínico y el basado en valores de CD4 de OMS, tiene una sensibilidad y especificidad pobre para detectar falla virológica. La baja especificidad y valor predictivo positivo de estos criterios, podrían implicar una clasificación incorrecta de individuos con supresión virológica adecuada, y empujarlos hacia un cambio de régimen que en verdad no es necesario. Por esto, ellos recomiendan confirmar la falla virológica antes de cambiar a una segunda línea de terapia.

La decisión sobre cuándo cambiar de una terapia de primera línea, a una de segunda línea es crítica. Si se toma demasiado temprano, los años de supervivencia potenciales que brindaría la primera línea de terapia se pierde. Si se toma demasiado tarde, la efectividad de la segunda línea de terapia puede verse comprometida, con el consecuente riesgo para la vida del paciente.

Objetivos

Objetivo general

- Describir factores asociados a fracaso terapéutico en pacientes infectados con VIH que iniciaron HAART entre 1997-2010 en el Instituto Nacional de Epidemiología.

Objetivos secundarios:

- Describir factores asociados a falla inmunológica.
- Describir factores asociados a falla virológica.
- Describir factores asociados a falla clínica.
- Describir el perfil epidemiológico de los pacientes.
- Evaluar fuentes de datos disponibles

Métodos

Se realizó un análisis de supervivencia sobre una cohorte abierta de pacientes infectados con VIH.

Población:

La población estudiada incluyó todos los pacientes con diagnóstico de infección por VIH en el período 1997-2010, sobre los cuales había registros de seguimiento en el INE.

Criterios de inclusión*:*

Pacientes mayores de 18 años diagnosticados como VIH positivos que recibieron HAART en el INE de la ciudad de Mar del Plata (Argentina) en el período 1997-2010.

Criterios de exclusión:

Pacientes que no contaron con ningún tipo de información de seguimiento (información clínica recogida a posteriori del inicio de HAART o una determinación de carga viral o CD4 efectuada con posterioridad al inicio del tratamiento)

Pacientes que no tuvieron consignada la fecha de inicio de tratamiento.

Fuente de datos:

Dado que la información pertinente a los pacientes que debían ser analizados no se encontraba en una única base de datos, la primera tarea fue realizar un relevamiento de la información disponible y la faltante.

Los datos de seguimiento de dicha cohorte se encuentran en varias bases de datos en Epi-Info (versión 6.0).

- Una base de datos del Servicio de Estadística de nuestro instituto, que cuenta con datos generales de los pacientes en seguimiento (529 registros, Epi-Info 6.0), donde están consignados: numero de historia clínica que es coincidente con Documento Nacional de identidad (DNI) del paciente y constituye el identificador único de todas las bases relacionadas, fecha de nacimiento del paciente, edad, ocupación, fecha de diagnóstico, clasificación al momento del diagnóstico (de acuerdo al patrón de WHO), si estaba sintomático o asintomático al momento del diagnóstico, qué enfermedad marcadora presentaba al momento del diagnóstico (en caso que la tuviera), embarazo y accidente laboral. El sexo no está consignado en forma directa, pero puede obtenerse en forma indirecta, dado que en Argentina, existe una codificación única para los pacientes que se encuentran bajo el Programa Nacional de SIDA, que consiste en: F o M de acuerdo a si se trata de femenino o masculino, seguido de las dos primeras letras del nombre y las dos primeras letras del apellido y luego la fecha de nacimiento. Ejemplo: FMAJO07081999. El código de cada paciente forma parte de esta base.
- Una base de datos con los valores de carga viral de cada paciente y la fecha en la que fueron realizadas las determinaciones (Epi-Info 6.0), que se relaciona con la anterior por el identificador único que es el DNI. Dado que dicha base se encontraba incompleta, fue necesario relevar los últimos años, para lo cual fueron utilizadas las planillas de rendición de determinaciones de carga viral del laboratorio (Excel).
- Una base de datos con los valores del recuento de CD4 de cada paciente y la fecha en la que fueron realizados dichos recuentos, que se relaciona con la primera por el identificador único que es el DNI. Dado que dicha base se

encontraba también incompleta, fue necesario relevar los últimos años, para lo cual fueron utilizados los archivos de exportación del citómetro de flujo (BD FacScalibur), convertidos a formato Excel.

- Un análisis preliminar de los datos, efectuado durante la estadía en Fiocruz, planteó la necesidad de relevar historias clínicas para recabar información clínica sobre los pacientes y así poder evaluar progresión de la enfermedad. Para ello se utilizó el formulario que figura en el anexo 1. Fueron revisadas 529 historias clínicas y la información extraída en los formularios fue volcada en una base de datos en Epi-Info 6.0. Se respetó el uso del identificador único con el fin de poder relacionar las distintas bases de datos.

Variables:

Para el análisis de supervivencia fueron consideradas las siguientes variables:

Variables respuesta (output): tiempo hasta el fracaso terapéutico.

Este tiempo será tomado desde el tiempo de inicio del tratamiento (HAART) hasta el momento en que se produzcan cualquiera de estos eventos:

- Falla clínica; definida como:

El desarrollo de síntomas menores relacionados a infección por VIH-1 o la aparición de nuevos eventos definidores de SIDA, excluidos los episodios definidos que tengan lugar dentro de los primeros seis meses de terapia HAART.

Como eventos definidores de SIDA fueron considerados:

1. Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones.
2. Cáncer cervical invasivo.
3. Coccidioidomicosis extrapulmonar.
4. Criptococcosis extrapulmonar.
5. Cryptosporidiosis con diarrea más de 1 mes.
6. Citomegalovirosis en una localización fuera de hígado y sistema linfoganglionar.
7. Herpes simplex con úlceras mucocutáneas mayor de 1 mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis.
8. Histoplasmosis extrapulmonar.
9. Demencia asociada alVIH: desórdenes cognoscitivos, y/u otras disfunciones que interfieran con las ocupaciones o actividades diarias.
10. Síndrome de desgaste: pérdida de peso > 10% del habitual, más diarrea crónica (más de 2 deposiciones diarreicas durante mas de 30 días) o astenia crónica y fiebre de origen desconocido por mas de 30 días.
11. Isosporidiasis con diarrea más de 1 mes.
12. Sarcoma de Kaposi en pacientes menores de 60 años.
13. Linfoma primario de cerebro
14. Linfoma no Hodgkin o a células B o de un fenotipo inmunológico desconocido, o sarcoma inmunoblástico.
15. Micobacteriosis por *M.avium* diseminada.
16. Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
17. Nocardiosis.
18. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes carinii).
19. Neumonía bacteriana recurrente, más de 2 episodios en 1 año.
20. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
21. Sepsis por *Salmonella* (no tifoidea) recurrente.
22. Strongiloidosis extraintestinal.

23. Toxoplasmosis cerebral.
24. Encefalopatia chagásica

Como enfermedades relacionadas fueron consideradas:

1. Candidiasis orofaríngea.
2. Candidiasis vulvovaginal persistente, mayor de 1 mes de duración, pobre respuesta al tratamiento
3. Displasia cervical severa o carcinoma "in situ".
4. Síntomas constitucionales como: fiebre (38.5o C) ó diarrea más de 1 mes.
5. Leucoplasia oral vellosa.
6. Dos episodios de herpes zoster o más de 1 dermatoma.
7. Listeriosis.
8. Enfermedad inflamatoria pelviana aguda.
9. Neuropatía periférica.

- Falla inmunológica, definida como:

1. Recuento de CD4 por debajo de 100 células/ml después de 6 meses de terapia.
2. Retornar al nivel basal de CD4 o caer por debajo del nivel basal pre-tratamiento después de 6 meses de terapia.
3. Descenso del 50% del valor de CD4 correspondiente al pico alcanzado en tratamiento (cuando éste fuera conocido)

- Falla virológica, definida como:

Valores de carga viral por encima del límite de detección de la técnica a los 6 meses de iniciado HAART. Se tomará 500 copias/ml como límite, dado que ese fue el umbral más alto de detección de las técnicas de cuantificación de carga viral plasmática durante el periodo de seguimiento.

Variables explicativas:

Las variables explicativas consideradas en el presente trabajo fueron:

- Sexo
- Riesgo: Inicialmente categorizada en: usuario de drogas ilícitas (UDI), promiscuidad, relación con pareja VIH+, otros. Fue recategorizada en dos niveles: UDIs y No UDIs.
- Tipo de tratamiento: Dos categorías: Régimen con inhibidor de proteasa o sin inhibidor de proteasa.
- Conducta sexual Dos categorías: Heterosexual u Homosexual.
- Nivel de instrucción: Analfabeto, primaria incompleta, primaria completa, secundario incompleto, secundario completo, terciario incompleto, terciario completo, universitario incompleto, universitario completo. Fue recategorizada en dos niveles: Bajo (que comprendió las categorías de analfabeto, primaria incompleta , primaria completa y secundaria incompleta) o Alto (que comprendió las categorías de secundaria completa, terciario incompleto, terciario completo, universitario incompleto y universitario completo)
- Profilaxis: Dos categorías: Sí o No, de acuerdo a si recibió o no profilaxis para infecciones oportunistas.
- Interrupción de tratamiento: Dos categorías: Si o No. Se consideró "Si" cuando existió una interrupción del tratamiento de un mes o superior,

consignada en la historia clínica, ya sea por abandono del paciente o por falta de medicación

Dado que se trata de un análisis de supervivencia fue consignada una fecha final de seguimiento, como así también fecha de inicio de tratamiento para cada paciente. El estudio comprende el período desde el 1 de enero de 1997 al 30 de junio de 2010.

Variables como si el paciente era sintomático o asintomático al momento del diagnóstico, estadío de WHO al momento del diagnóstico, fueron descartadas por poseer muchos datos faltantes, que no pudieron completarse al momento de relevar las historias clínicas. Grupo de clasificación según WHO presentaba un 52.38 % de información faltante y la condición de Sintomático/Asintomático al momento del diagnóstico, un 59.9%.

Modelos de supervivencia

Es muy común que en patologías como VIH, la variable que se desea estudiar sea el tiempo que tarda en ocurrir un suceso, ya sea éste beneficioso o perjudicial (muerte, aparición de enfermedades marcadoras, diagnóstico de SIDA)

El conjunto de técnicas estadísticas que se emplean para analizar este tipo de datos se conoce como "análisis de supervivencia", debido a que se diseñaron inicialmente para estudiar el tiempo hasta el fallecimiento del paciente.

La característica más importante de este tipo de datos (tiempo hasta que ocurre un suceso) es que, muy probablemente, al final del periodo de observación no todos los pacientes habrán presentado el suceso objeto de estudio. Además puede ocurrir que algunos pacientes se hayan perdido por causas diversas, no habiendo sido posible determinar su estado. También es habitual que los pacientes vayan incorporándose durante todo el periodo de observación, por lo que los últimos en hacerlo serán observados durante un periodo de tiempo menor que los que entraron al principio y por lo tanto la probabilidad de que les ocurra el suceso es menor. El análisis de sobrevida ofrece una alternativa eficiente para el estudio de datos en presencia de censura, diferencias en los tiempos de seguimiento y datos truncados. Adicionalmente, permite la comparación entre grupos y el ajuste por covariables. El modelo de sobrevida, como cualquier modelo de regresión, se compone de una variable respuesta, covariables explicativas y la función de enlace. La variable respuesta en estos modelos puede expresarse de tres formas: probabilidad de sobrevida, tasa de incidencia y tasa de incidencia acumulada, y las tres son interconvertibles[36 37]. La supervivencia incorpora el concepto dinámico del tiempo y es por tanto una variable compuesta de dos elementos: respuesta y tiempo. La respuesta o desenlace de interés no es una cantidad numérica, sino que toma la forma de “tiempo transcurrido hasta un suceso”, lo que supone utilizar como desenlace o respuesta (“variable dependiente”) la combinación de ambas cosas (cualidad + variable numérica).

– La cualidad corresponde a si se ha producido o no el suceso y es una variable dicotómica (muerte, recidiva, aparición de una complicación o un nuevo síntoma, etc.).

– La variable numérica indica cuánto tiempo ha tardado en llegar a ese desenlace.

Generalmente se desea averiguar simultáneamente el efecto independiente de una serie de factores sobre esta supervivencia. Para ello se utiliza el modelo de Cox (proportional hazards model). Por ejemplo, si se deseara valorar el efecto del régimen de ARV y de otros factores (sexo, edad, etc.) sobre el fracaso terapéutico de los pacientes, se empleará el modelo de Cox, que valora cuál es el efecto sobre la función de supervivencia a lo largo de todo el periodo de observación de los pacientes.[38]

Este modelo de regresión que es el más utilizado para los datos de supervivencia ajusta una función de riesgo λ (t), suponiendo un riesgo basal λ0 (t) y un vector para las covariables (x):

$$\lambda(t|x) = \lambda 0(t)\, \exp(x1\beta 1 + x2\beta 2 + \cdots + x\beta p) = \lambda 0(t)\, \exp(x\beta)$$

Los coeficientes β son estimados por verosimilitud parcial.

Las covariables tienen un efecto multiplicativo sobre la función de riesgo.

La interpretación del modelo de Cox no se hace directamente a través de su coeficiente estimado (β) sino del exponencial del coeficiente estimado, exp(β).

Para variables dicotómicas exp(β) es un estimador de la razón de riesgos (hazard ratio) y se interpreta como la cantidad de riesgo que se tiene con la presencia de cada covariable en relación a la ausencia del resto de las la covariables. Para el caso de covariables continuas, representa la razón de riesgos (hazard ratio) al incrementar en una unidad la covariable.

La función de verosimilitud permite comparar modelos anidados. Cuando se trata de la estimación de modelos resulta de utilidad el concepto de modelo saturado. Un modelo se denomina saturado cuando utiliza tantos parámetros como observaciones sean efectuadas y por tanto se ajusta perfectamente a los datos. Se puede comparar el modelo estimado con ese modelo teórico perfecto mediante la expresión, conocida como Deviance:

D= -2ln (Verosimilitud del modelo actual/Verosimilitud del modelo saturado)

D tiene una distribución chi2 con grados de libertad igual a la diferencia de parámetros entre modelos. Si resulta ser no significativo se acepta que la incorporación de la nueva variable no mejora sensiblemente la verosimilitud del modelo y por tanto no merece la pena su inclusión.

También en las salidas de los programas suele aparecer el término likelihood ratio o cociente de verosimilitud para un modelo, sin que se especifique que se esté contrastando con otro diferente. En estos casos el contraste es frente al modelo que sólo incluye el término constante (modelo nulo).

Una evaluación de calidad del ajuste de modelos puede realizarse basándose en la razón de verosimilitud (R^2).

En los de análisis de supervivencia la mayor parte de los procedimientos de verificación del modelo se basan en los denominados residuos. El residuo es una cantidad que se calcula para cada paciente y nos proporciona información en cuanto a la diferencia entre el valor de supervivencia observado para ese paciente y el valor estimado por la ecuación de regresión, cuanto mayor es esa diferencia mayor será el valor del residuo, con su signo correspondiente. En el caso de los residuos de Schoenfeld tenemos un residuo para cada variable y para cada paciente. El gráfico de residuos de Schoenfeld vs. Tiempo permite verificar la proporcionalidad de cada variable incluida en el modelo. Los residuos Martingale se definen como la diferencia entre el número observado de eventos para un individuo y el número esperado, teniendo en cuenta el modelo ajustado, el tiempo de seguimiento y el camino observado de cualquier covariables dependiente del tiempo. El gráfico de residuos M vs. Indice de individuo permite revelar individuos mal ajustados por el modelo. El gráfico de residuos M del modelo nulo vs cada covariable (con una curva de alisamiento), sugiere una forma funcional de una covariable continua.

Análisis estadístico

Fue realizado el análisis descriptivo de los datos por medio de distribución de frecuencias y porcentajes, medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (intervalo intercuartil: IQR).

El test exacto de Fischer fue utilizado para verificar diferencias de proporciones entre variables categóricas (considerando un nivel de significación del 5%).

En el caso de variables continuas, se utilizó el test de Wilcoxon (test de comparación de medias). Se consideró un nivel de significación del 5%.

Las curvas de Kaplan Meier fueron utilizadas para mostrar las distintas estimaciones de la función de supervivencia (S(t)) en cada estrato analizado y el log-rank test fue usado para testear la hipótesis de igualdad en las funciones de supervivencia.

Para la identificación del efecto de cada una de las variables explicativas en el análisis de supervivencia, se utilizó el modelo de Cox, de riesgos proporcionales.

La suposición de proporcionalidad de riesgos fue evaluada considerando los residuos de Schoenfeld. Para facilitar la interpretación se adicionó al gráfico una línea que permite una mejor visualización de la tendencia, tal como *lowess*. La curva *lowess* es una regresión lineal ponderada de los residuos padronizados respecto de los tiempos de supervivencia, con mayor ponderación para los puntos más próximos. De esta forma se obtiene una curva que sube y baja conforme la densidad de puntos es mayor encima o debajo de cero. Si se cumple la hipótesis de riesgos proporcionales los residuos debieran agruparse de forma aleatoria a ambos lados del valor 0 del eje Y, y la curva ajustada debería ser próxima a una línea recta.

La calidad de ajuste del modelo final fue evaluada por el análisis gráfico de residuos Martingale.

Los análisis fueron realizados utilizando el software libre R[39], versión 2.9.2, adoptando un nivel de significación del 5% en todos los casos. Algunos gráficos fueron realizados utilizando Excel.

El presente proyecto fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Epidemiología.

Resultados

Análisis descriptivo:

En el Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan H. Jara", entre el año 1997 y el 2010, 529 individuos estuvieron en seguimiento debido a su infección con VIH. De dichos pacientes, 367 (69,38%) recibieron HAART.

La tabla 1 muestra la distribución porcentual de las variables sociodemográficas y clínicas relevadas en el presente estudio para dichos pacientes.

Tabla 1: Características demográficas y clínicas de los pacientes en HAART. INE 1997-2010. (N=367)

Variable	*n*	*%*
Sexo		
Femenino	131	36
Masculino	236	64
Nivel de Instrucción		
Bajo	215	58
Alto	112	31
S/D	40	11
Conducta sexual		
Heterosexual	266	72
Homosexual	76	21
S/D	25	7
Factores de riesgo		
UDI	89	24
Relación con VIH+	183	50
Otros	40	11
S/D	55	15
Tipo de tratamiento		
Con IP	165	45
Sin IP	202	55
Profilaxis		
Sí	275	75
No	85	23
S/D	7	2
Interrupción de tratamiento		
Sí	237	65
No	118	32
S/D	12	3

S/D: Sin datos UDI: Usuario de drogas ilícitas IP: Inhibidor de proteasa

La mediana de edad de inicio del tratamiento de 33.55 años (intervalo intercuartil (IIC = 11.49).

El 69,48% de los pacientes (112) presentó registro de una enfermedad marcadora, en tanto que 31(8.44%) pacientes presentaron 2 episodios y 7 (1.91%) pacientes 3 episodios.

Respecto de enfermedades relacionadas, 116 (31,61%) pacientes padecieron un episodio, en tanto que 23 pacientes sufrieron dos.

Se observó que tuberculosis (29,79%) y neumonías bacterianas recurrentes (29,79%) son las patologías que predominan entre las enfermedades marcadoras, en tanto que los episodios de herpes zoster (46,47%) predominan entre las enfermedades relacionadas (Gráfico 2).

La mediana del número de determinaciones de carga viral por paciente fue de 3 (IIC=4), con una mediana de tiempo de seguimiento para carga viral de 3 años (IIC=2.77).

Respecto del recuento de subpoblaciones linfocitarias, la mediana de determinaciones por paciente fue de 2 (IIC=4), con una mediana de tiempo de seguimiento para CD4 de 4.23 años (IIC= 4.72).

La mediana para el recuento de CD4 de 297 células/µl (IIC= 205). La mediana para carga viral basal (logaritmo) fue de 4.69 (IIC= 5.12).

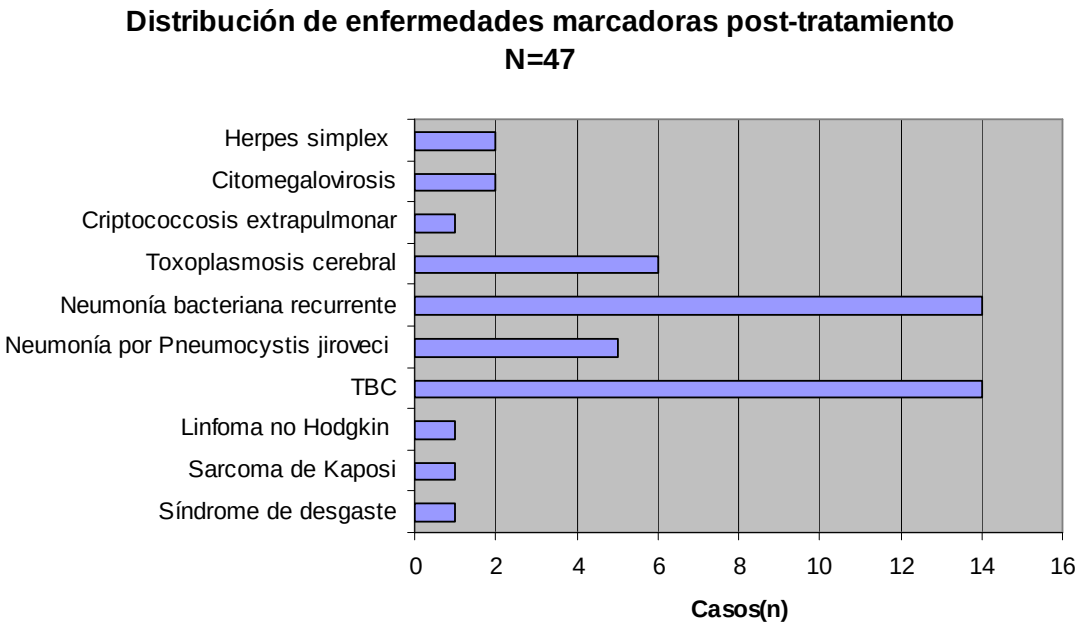
De acuerdo a las definiciones adoptadas para cada tipo de falla, y considerándolas en forma separada, tuvieron lugar 172 eventos de falla virológica, 79 casos de falla inmunológica y 78 de falla clínica (Tabla2). Se encontró que la falla virológica se produjo a una mediana de 2.42 años (IIC=2.77), la falla inmunológica a una mediana de 3.26 años (IIC=4.72) y la falla clínica se presentó en una mediana de tiempo de 3.95 años (IIC=5.89).

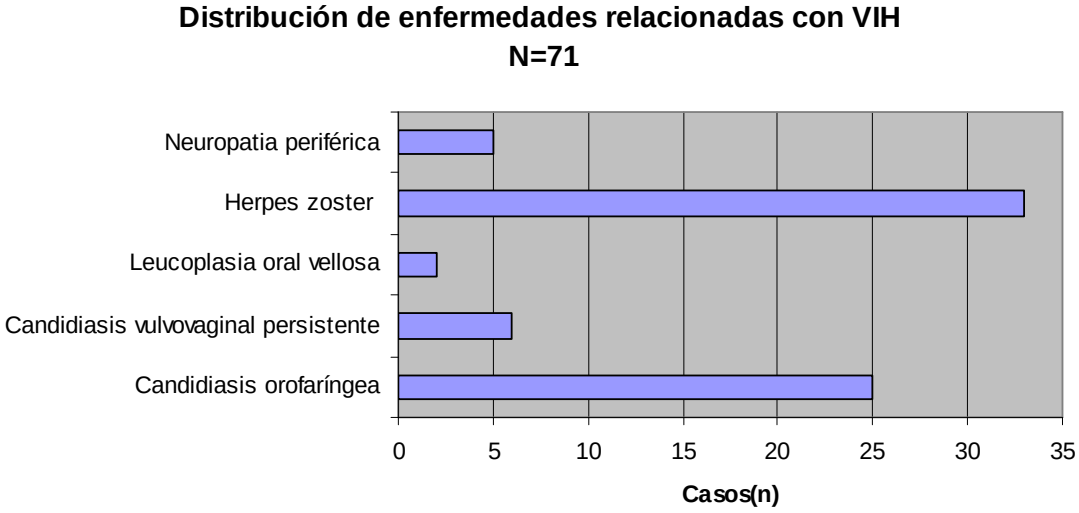
Independientemente de que en el presente estudio se trabajaron las primeras fallas, a lo largo de todo el seguimiento pudo observarse, que algunos pacientes presentaron más de un tipo.

Tabla 2: Distribución de fallas según año calendario. Instituto Nacional de Epidemiología (1997-2010)

Año	*Falla inmunológica (n)*	*Falla inmunológica (%)*	*Falla Virológica (n)*	*Falla Virológica (%)*	*Falla Clínica (n)*	*Falla Clínica (%)*
1997	0	0,00	0	0,00	3	3,85
1998	6	7,59	26	15,12	7	8,97
1999	10	12,66	20	11,63	9	11,54
2000	4	5,06	13	7,56	4	5,13
2001	4	5,06	13	7,56	7	8,97
2002	4	5,06	22	12,79	8	10,26
2003	7	8,86	20	11,63	8	10,26
2004	5	6,33	14	8,14	6	7,69
2005	10	12,66	17	9,88	2	2,56
2006	12	15,19	11	6,40	8	10,26
2007	10	12,66	7	4,07	3	3,85
2008	3	3,80	8	4,65	9	11,54
2009	4	5,06	1	0,58	3	3,85
2010	0	0.00	0	0.00	1	1,28
Totales	79	100,00	172	100,00	78	100,00

Gráfico 2: Distribución de enfermedades marcadoras y enfermedades relacionadas con VIH posteriores al inicio de HAART. Instituto Nacional de Epidemiología (1997-2010)





.

Análisis Bivariado:

Se consideraron los porcentajes de falla clínica, falla inmunológica y falla virológica, respecto de cada una de las variables. Las tabla 4, 5 y 6 resumen los resultados de este análisis bivariado, considerando un nivel de significación del 5% ($p<0,05$).

Tomando como variable respuesta la falla virológica, las variables: sexo, profilaxis, interrupción del tratamiento, nivel de instrucción, año de inicio del tratamiento, riesgo y edad de inicio del tratamiento, resultaron significativas. Esto indicaría que los pacientes de sexo femenino presentaron mayor porcentaje de falla virológica. Pacientes que recibieron profilaxis presentaron una proporción mayor de falla virológica, en tanto que, como era de esperarse, pacientes con abandono consignado de tratamiento, presentaron niveles superiores de falla virológica. La edad de inicio de tratamiento fue menor para los pacientes con falla virológica. Respecto del nivel de instrucción, se observó mayor porcentaje de falla virológica, en los niveles considerados bajos. Aquellos pacientes que comenzaron su tratamiento entre los años 1997-2003, exhibieron mayor porcentaje de falla virológica. Se observó mayor porcentaje de falla virológica en los UDI, también es alto el porcentaje de falla virológica en aquellos pacientes que han tenido parejas infectadas con VIH.

Considerando como desenlace la falla inmunológica, solamente las variables interrupción del tratamiento, nivel de instrucción, valores basales de CD4 y riesgo, resultaron estadísticamente significativas, indicando que pacientes con interrupción de un mes o más de tratamiento, exhibieron mayor porcentaje de falla inmunológica. Los valores basales de CD4 de los pacientes que fallaron fueron mayores que los que no presentaron falla, aunque es importante aclarar que los valores basales de CD4 sólo estuvieron disponibles para 145 pacientes. Respecto del nivel de instrucción, se observó mayor porcentaje de falla inmunológica, en los niveles considerados bajos y en cuanto a la conducta de riesgo, se registró mayor porcentaje de este tipo de fallas en los UDIs.

Para falla clínica, resultaron significativas las variables profilaxis, interrupción y y año de inicio del mismo. Pacientes que recibieron profilaxis, pacientes con interrupción del tratamiento y aquellos que iniciaron HAART entre 1997-2003 presentaron mayor porcentaje de falla clínica

Respecto del tiempo de seguimiento, se observa un tiempo menor de seguimiento entre quienes fallaron. Esto es así porque esta variable está planteada en el contexto de análisis de sobrevida: quienes ya presentaron el evento, tienen tiempos de observación menores. Quienes no presentaron falla, serán censurados, por lo que tienen mayor tiempo de acompañamiento

Tabla 3: Características epidemiológicas y clínicas de pacientes sometidos a HAART en el Instituto Nacional de Epidemiología (1997-2010) considerando la falla virológica.

		Falla virológica N=281		
Tratamiento		no	si	p-valor
	Sin IP n(%)	67(43.51)	87(56.49)	0.08538
	Con IP n(%)	42(33.07)	85(66.93)	
Sexo	F n(%)	30(30.61)	68(69.39)	0.04102
	M n(%)	79(43.17)	104(56.83)	
Riesgo	udi n(%)	18(27.27)	48(72.73)	0.04197
	Rel vih n(%)	54 (38.30)	87(61.70)	
	otros n(%)	17 (53.12)	15(46.88)	
	S/D n	20	22	
Año de inicio de HAART	1997-2003	65(30.52)	148(69.48)	7.95e-07
	2004-2010	44(64.70)	24(35.29)	
Conducta sexual	heterosexual n(%)	70(35.00)	130(65.00)	0.05682
	HSH n(%)	31(48.44)	33(51.56)	
	S/D n	8	9	
Profilaxis	Si n(%)	69(33.17)	139(66.83)	0.001522
	No n(%)	37(55.22)	30(44.78)	
	S/D	3	3	
Interrupción de HAART	Si n(%)	53(26.50)	147(73.50)	1.272e-09
	No n(%)	50(67.57)	24(32.43)	
	S/D n	6	1	
Nivel de instrucción	Bajo n(%)	54(32.33)	113(67.67)	0.009691
	Alto n(%)	43(49.42)	44(50.57)	
	S/D n	12	15	
Edad al inicio de tratamiento -Med(IIC)		36.46 (12.08)	31.79 (9.60)	5.644e-06
Valores basales de CD4-Med(IIC) *		240(191.0)	223(189.5)	0.3617
Valores basales de CV(log)-Med(IIC) **		4.71 (1.21)	4.60 (0.70)	0.9984
Tiempo de seguimiento(años)-Med(IIC)		4.59(3.37)	3.54(2.41)	0.05205

*Valores basales disponibles para 147 pacientes
* *Valores basales disponibles para 176 pacientes

p-valor: corresponde al test de Wilcoxon para variables continuas y al test de Fischer para variables categóricas. Subrayados los niveles de significación menores a 0.05.

Med: Mediana
IIC: intervalo intercuartil
IP: inhibidores de proteasa
Udi: usuario de droga ilícitas,
Rel vih: relación sexual con persona infectada con VIH,
CV: carga viral
S/D: sin datos

Tabla 4: Características epidemiológicas y clínicas de pacientes sometidos a HAART en el Instituto Nacional de Epidemiología (1997-2010) considerando la falla inmunológica

		Falla inmunológica N=275		
		no	si	p-valor
Tratamiento	Sin IP n(%)	108(71.05)	44(28.95)	1
	Con IP n(%)	88(71.54)	35(28.45)	
Sexo	F n(%)	69(71.87)	27(28.13)	0.8899
	M n(%)	127(70.79)	52(29.21)	
Riesgo	udi n(%)	39(58.21)	28(41.79)	0.03593
	Rel vih n(%)	101(73.18)	37(26.81)	
	otros n(%)	25(80.64)	6(19.36)	
	S/D n	31	8	
Año de inicio de HAART	1997-2003	139(69.15)	62(30.85)	0.2308
	2004-2010	57(77.03)	17(22.97)	
Conducta sexual	heterosexual n(%)	132 ()	62(32.63)	0.2105
	homosexual(n(%)	50(66.67)	15(33.33)	
	S/D	14	2	
Profilaxis	Si n(%)	140 (68.63)	64(31.37)	0.08465
	No %)	52(79.69)	13(20.31)	
	S/D n	4	2	
Interrupción de HAART	Si n(%)	133(67.51)	64(32.99)	0.0008312
	No n(%)	56(81.16)	13(18.84)	
	S/D n	7	2	
Nivel de instrucción	Bajo n(%)	105(65.22)	56(34.78)	0.001910
	Alto n(%)	72(83.72)	14(16.28)	
	S/D n	19	9	
Edad al inicio de tratamiento -Med(IIC)		33.61(11.90)	32.27(9.68)	0.1144
Valores basales de CD4-Med(IIC) *		223(181.00)	297.5(175.25)	0.001288
Valores basales de CV(log)-Med(IIC) **		4.70(1.32)	4.71(1.04)	0.9897
Tiempo de seguimiento(años)-Med(IIC)		3.61(4.50)	2.21(4.90)	0.01198

*Valores basales disponibles para 145 pacientes
* *Valores basales disponibles para 127 pacientes

p-valor: corresponde al test de Wilcoxon para variables continuas y al test de Fischer para variables categóricas. Subrayados los niveles de significación menores a 0.05.

Med: Mediana
IIC: intervalo intercuartil
IP: inhibidores de proteasa
Udi: usuario de droga ilícitas,
Rel vih: relación sexual con persona infectada con VIH,
CV: carga viral
S/D: sin datos

Tabla 6: Características epidemiológicas y clínicas de pacientes sometidos a HAART en el Instituto Nacional de Epidemiología (1997-2010) considerando la falla clínica.

		Falla Clínica N=361		
		no	si	p-valor
Tratamiento	Sin IP n(%)	158(80.61)	38(19.39)	0.3048
	Con IP n(%)	125(75.76)	40(24.24)	
Sexo	F n(%)	101(78.29)	28(21.71)	1
	M n(%)	182(78.45)	50(21.55)	
Riesgo	udi n(%)	62(72.09)	24(27.91)	0.2052
	Rel vih n(%)	144(80.00)	36(20.00)	
	otros n(%)	34(85.00)	6(15.00)	
	S/D	43	12	
Año de inicio de HAART	1997-2003	116(64.09)	65 (35.91)	0.0003942
	2004-2010	106(89.07)	13(10.92)	
Conducta sexual	heterosexual n(%)	208(79.69)	53(20.31))	0.2665
	homosexual n(%)	55 (73.33)	20(46.51)	
	S/D n	20	5	
Profilaxis	Si n(%)	206(76.30)	64(23.70)	0.03384
	No n(%)	74(87.06)	11(12.94)	
	S/D	3	3	
Interrupción de HAART	Si n(%)	170(73.27)	62(26.73)	0.0008312
	No n(%)	62(88.89)	13(11,11))	
	S/D	9	3	
Nivel de instrucción	Bajo n(%)	166(78.67)	45(21.33)	0.6656
	Alto n(%)	89(80.90)	21(19.09)	
	S/D n	28	12	
Edad al inicio de tratamiento -Med(IIC)		34.30(11.81)	32.73(7.87)	0.1814
Valores basales de CD4-Med(IIC) *		235(205.25)	239(192.00)	0.2225
Valores basales de CV(log)-Med(IIC) **		4.71(1.21)	4.60(0.75)	0.9984
Tiempo de seguimiento(años)-Med(IIC)		4.94(6.49)	2.21(3.04)	2.029e-06

*Valores basales disponibles para 211 pacientes
* *Valores basales disponibles para 176 pacientes

p-valor: corresponde al test de Wilcoxon para variables continuas y al test de Fischer para variables categóricas. Subrayados los niveles de significación menores a 0.05.

Med: Mediana
IIC: intervalo intercuartil
IP: inhibidores de proteasa
Udi: usuario de droga ilícitas,
Rel vih: relación sexual con persona infectada con VIH,
CV: carga viral
S/D: sin datos

Análisis de supervivencia

Curvas de Kaplan Meier

Al considerar como respuesta la falla inmunológica, los pacientes con menor nivel de instrucción presentaron menores tiempos hasta la falla que quienes alcanzaron niveles superiores de escolaridad. Lo mismo fue observado en aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con valores basales de CD4 superiores a 200 células/µl, también (Figura 1)

Al considerar como desenlace la falla virológica, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las covariables: año de inicio de tratamiento, interrupción de tratamiento, profilaxis, nivel de instrucción, conducta sexual y sexo (Figura 2). Se observaron menores tiempos hasta el primer episodio de falla virológica: en mujeres, en pacientes que recibieron profilaxis para infecciones oportunistas, en pacientes que sufrieron una interrupción del tratamiento de un mes o más consignada en su historia clínica, en pacientes que manifestaron ser heterosexuales, como así también en aquellos cuyo nivel de escolaridad fue bajo. Por último, aquellos pacientes que iniciaron su tratamiento antes del año 2003 presentaron su primer episodio de falla virológica a tiempos menores que quienes comenzaron HAART con posterioridad al 2003.

Los valores de log-rank test no resultaron significativos para ninguna de las covariables ensayadas, al considerar como desenlace la falla clínica.

El resto de las curvas de Kaplan Meier (p> 0,05 en log-rank test) se presentan en el anexo 2.

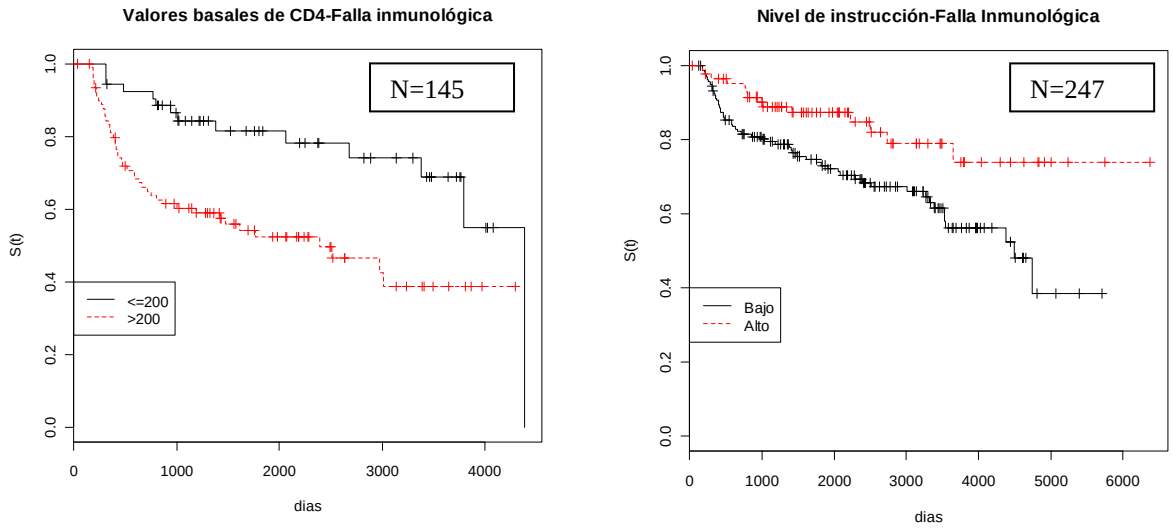


Figura1: Curvas de Kaplan Meier de pacientes en HAART (INE, 1997-2010) considerando falla inmunológica según características seleccionadas (p<0.05 en log-rank test)

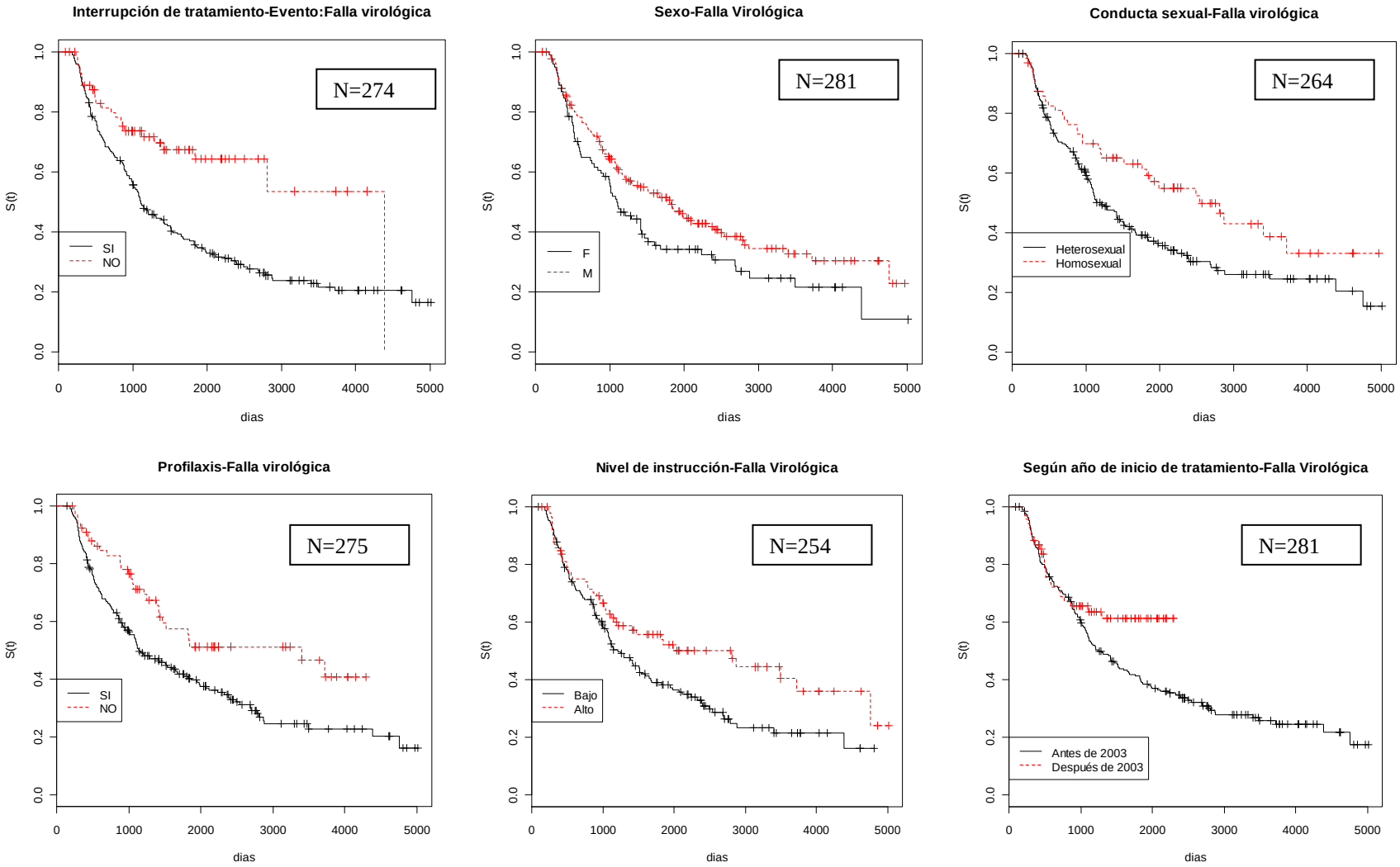


Figura 2: Curvas de Kaplan Meier de pacientes en HAART (INE, 1997-2010) considerando falla virológica según características seleccionadas (p<0.05 en log-rank test)

Modelos de Cox

En el contexto de los modelos de Cox, se ensayaron distintos modelos. Finalmente se seleccionaron los que se muestran en la tabla 8.

Para falla inmunológica (mI), de acuerdo al modelo de Cox planteado, valores basales de CD4 superiores a 200 células/µl serían considerados un factor de riesgo (más del triple de riesgo que quienes lo inician con CD4 < 200 células/µl). Poseer un nivel de instrucción alto fue considerado un factor de protección para falla inmunológica. El poder explicativo de este modelo fue de 14.8 %.

Para la falla virológica, el mejor modelo considera las variables sexo, interrupción de tratamiento y nivel de instrucción. Por lo tanto, de acuerdo a los valores mostrados en la tabla 6, no haber tenido interrupciones de un mes o más en el tratamiento, fue considerado protector respecto de la falla virológica, de la misma forma que poseer un nivel de instrucción alto. Un paciente de sexo masculino tiene 0.72 veces menos riesgo (28%) de falla virológica que uno de sexo femenino. El poder explicativo de este modelo fue de 9,1 %.

En el modelo seleccionado para falla clínica, la estimativa de riesgo atribuida a la variable “valores basales de CD4” no resultó significativa, puesto que el intervalo de confianza para el Hazard Ratio (HR) incluyó al 1, por lo que no será usada en la interpretación del riesgo. Puede decirse, de acuerdo a este modelo, que quienes iniciaron su tratamiento con un régimen que no contenía inhibidores de proteasa, resultaron protegidos respecto de la falla clínica.

Tabla 6: Modelo de riesgos proporcionales de Cox para análisis de supervivencia de pacientes sometidos a terapia antirretroviral. Instituto Nacional de Epidemiología, 1997-2010

Modelo	*Variable*	*Hazard Ratio*	*IC(95%) para HR*		*p**
mI	Nivel de instrucción				
(Falla inmunológica)					
R^2= 0.148	Bajo	1			
(max possible= 0.966)	Alto	0.3271	0.1530	0.6993	0.00395
	Valor basal de CD4				
n=129					
	< = 200	1			
	> 200	3.1023	1.5430	6.2376	0.00149
mV	Interrupción de tratamiento				
(Falla virológica)					
R^2= 0.091	Si	1			
(max possible= 0.998)	No	0.4450	0.2777	0.713	0.000762
	Sexo				
	Femenino	1			
	Masculino	0.7205	0.5233	0.992	0.044564
	Nivel de instrucción				
n=249					
	Bajo	1			
	Alto	0.6704	0.4716	0.953	0.025855
mC	Tipo de tratamiento				
(Falla clínica)					
R^2= 0.026	Con IP	1			
(max possible= 0.779)	Sin IP	0.4788	0.2305	0.9945	0.0483
n=211	Valor basal de CD4				
	< = 200	1			
	> 200	0.6998	0.3518	1.3920	0.3090

Análisis de residuos

Para los modelos seleccionados se efectuó el análisis de residuos. La tabla 9 muestra los valores de los test de correlación lineal entre tiempos de sobrevida y residuos, donde la hipótesis nula es correlación igual a cero. Para todas las variables incluidas en los distintos modelos seleccionados, la premisa de riesgos proporcionales no fue violada. Por otra parte, una función también estimó la proporcionalidad global de cada modelo, cuyos valores de p condujeron al no rechazo de la hipótesis nula de proporcionalidad de todas las covariables.

Tabla 7: Valores de los test de correlación entre tiempo de supervivencia y los residuos para cada modelo.

Modelo	*Covariable*	*rho*	*p*
mI	Nivel de instrucción "Alto"	-0.088	0.532
(falla	Valor basal de CD4 > 200 cel/ml	-0.187	0.188
inmunológica)	Global		0.327
mV	Nivel de instrucción "Alto"	-0.1093	0.172
(falla virológica)	Sexo (M)	-0.0380	0.633
	Interrupción de tratamiento(no)	-0.0898	0.261
	Global		0.334
mC	Tipo de tratamiento (sin IP)	0.2707	0.109
(falla clínica)	Valor basal de CD4 > 200 cel/ml	0.0964	0.586
	Global		0.224

En el anexo 3 se muestran los gráficos de los residuos de Schoenfeld y Martingale para cada modelo

- Modelo mI (falla inmunológica) :

Para el caso de la variable "nivel de instrucción" se observó que el efecto al final del período fue diferente al del inicio, pero parecen ser pocas observaciones por lo que podría considerarse proporcional. Esto coincidió con lo hallado al testear la correlación lineal entre tiempos de sobrevida y residuos, donde la hipótesis nula es correlación igual a cero. El p-valor > 0.05, permitió no rechazar dicha hipótesis nula, corroborando la proporcionalidad de esta covariable. Para recuento basal de CD4, se observó también una variación en el tiempo, aunque parece ser menor que en el caso anterior, por lo pudo considerarse proporcional.

Los residuos Martigale del modelo mI no presentaron un patrón de distribución definido, lo que indicaría un buen ajuste.

- Modelo mV (falla virológica)

La gráfica de los residuos de Schoenfeld para el modelo mV indicó que para el caso de la variable "Interrupción del tratamiento", existe una variación de los residuos en el tiempo pero es pequeña, y se tornó más notoria al comienzo y en el final del seguimiento. Los gráficos correspondientes a las otras variables indicaron proporcionalidad. Tanto los test individuales como el test global confirmaron lo

anterior. Los residuos Martigale no exhiben un patrón definido, lo cual hablaría de un buen ajuste.

- Modelo para falla clínica (mC):

Para este modelo, también fue hallada la proporcionalidad de riesgos, de acuerdo al test global de correlación y a los individuales. En la gráfica de residuos de Schoenfeld correspondiente a Nivel de Instrucción se observó un comportamiento diferente al final del período. Para "valores basales de CD4", se observó proporcionalidad para todo el período. Los residuos Martingale no exhibieron patrón definido, lo que indicaría que fue un buen ajuste.

.

Tabla 8: Resumen de los resultados obtenidos

	Análisis bivariado Mayores porcentajes de falla en pacientes con :	*Kaplan Meier Menores tiempos hasta la falla inmunológica en :*	*Modelo de Cox Mayor riesgo para*
Falla Inmunológica	• Con interrupción de tratamiento • nivel de instrucción bajo • valores basales de CD4 > 200 cél/µl	• niveles de instrucción bajos • valores basales de CD4 > 200 cél/µl	• valores basales de CD4 > 200 cél/µl • nivel de instrucción bajo
Falla virológica	• Sexo femenino • Inicio de HAART 1997-2003 • Con Interrupción de tratamiento • Con Profilaxis para IO • Nivel de Instrucción bajo • Pacientes con menor edad de inicio de HAART • UDI	• Sexo femenino • Inicio de HAART 1997-2003 • Con Interrupción de tratamiento • Con Profilaxis para IO • Nivel de Instrucción bajo • Heterosexual	• Con Interrupción de tratamiento • Sexo femenino • Nivel de instrucción bajo
Falla clínica	• Inicio de HAART 1997-2003 • Con Interrupción de tratamiento • Con Profilaxis para IO		• Inhibidores de proteasa en el primer tratamiento • Valores basales de CD4 < 200 cél/µl

Discusión

Sobre 367 pacientes considerados, 172 (46,87%) presentaron falla virológica, 79(21,64%) falla inmunológica y 78 (21,25%), falla clínica, una cifra quizás superior a la que se esperaría, considerando el acceso universal al tratamiento y el acceso universal al diagnóstico. Sin embargo, es inferior a la relación con la notificación a nivel nacional, donde desde el inicio de la epidemia hasta el 31 de diciembre de 2008 se registraron 75.009 casos de VIH-SIDA, el 51% de los cuales presentaron por lo menos un evento definidor de SIDA[8], lo cual podría representar la falla clínica. En un estudio llevado a cabo en una muestra de pacientes que recibían medicamentos antirretrovirales en clínicas públicas en Río de Janeiro[41] (Brasil) se evaluó la respuesta al tratamiento y se encontraron: un 82% de pacientes respondedores y 18% de no respondedores. Del total de pacientes, el 15% tuvo respuesta virológica, el 13% respuesta inmunológica y el 53% respuesta clínica. El número de pacientes en el estudio brasilero fue algo inferior y el tiempo de toma de HAART fue sólo de 6 a 24 meses, comparado con el presente estudio, por lo que las cifras de fracaso serían más que aceptables. No obstante, en un estudio posterior, en Porto Alegre [42](Brasil), el porcentaje de falla virológica fue del 28%, en una cohorte de pacientes que iniciaron HAART entre 1996 y 2004. En el Proyecto EuroCoord-CHAIN[43] (800 centros de atención, en más de 30 países europeos) en el cual se analizó la respuesta virológica en 10.458 pacientes bajo HAART inicial, estratificándolos en 3 grupos de acuerdo a la resistencia primaria detectada, los niveles de falla virológica observados a los 12 meses de terapia no superaron el 16,2%. Lo antedicho indicaría niveles altos de fracaso virológico para los pacientes del INE.

En la secuencia usual del fracaso terapéutico, la falla virológica generalmente ocurre primero, seguida por la inmunológica y por la progresión clínica. Estos eventos pueden estar separados por meses, años e incluso, pueden no suceder en este orden en algunos pacientes[44]. A este respecto, la mediana de los tiempos hasta cada falla que se registraron en este estudio, cumpliría con la secuencia virológica- inmunológica-clínica.

En este grupo de pacientes se observó que las interrupciones del tratamiento, se asociaron a un mayor porcentaje de falla virológica, clínica e inmunológica. Además, los pacientes con interrupción de HAART, presentaron menores tiempos hasta la falla virológica y un riesgo mayor para la misma. Las interrupciones que están consignadas en la historia clínica, se debieron tanto a la falta de retiro de medicación por parte del paciente como a la interrupción en el suministro por parte del estado proveedor. El primer caso está vinculado a la adherencia del paciente al tratamiento, el segundo caso está vinculado al sistema de salud. Los beneficios completos que se reportan en los diferentes ensayos clínicos, son difíciles de alcanzar en la práctica clínica habitual, ya que el factor adherencia es sumamente importante. Los pacientes que toman su medicación en forma intermitente experimentan niveles subóptimos de fármacos, que incrementan la probabilidad de resistencia a ARV. Hoy en día se acepta que, la adherencia al tratamiento tiene igual importancia que la potencia del tratamiento en sí mismo. Una de las limitaciones del presente estudio, consiste en que no fue medida la adherencia en estos pacientes. Si bien existen algunos trabajos que indican que no existe asociación entre mortalidad y pobre adherencia a HAART[45], hubiese resultado informativo contar con una medida de adherencia. En el segundo caso, cabe aclarar que la crisis económica que afectó a nuestro país sobre el final del 2001[46], repercutió en el sistema público de salud, y en particular, en los pacientes viviendo con VIH, en el desabastecimiento de tratamientos ARV y de reactivos para diagnóstico, fundamentalmente en el primer semestre del 2002. En otras oportunidades también se vio afectado el suministro de medicamentos. El sistema de salud debe proveer la medicación en forma continua y sin interrupciones, para minimizar el surgimiento de

resistencia. De la misma forma, la atención médica y el diagnóstico no deben interrumpirse, para garantizar el monitoreo adecuado de la enfermedad en cada paciente. Dado que la terapia HAART no logra la erradicación definitiva del virus, éste persiste en distintos reservorios celulares. Dichos reservorios son los responsables del incremento de la carga viral tras la interrupción del tratamiento[47 48]. Las consecuencias de las interrupciones del tratamiento halladas en estos pacientes, coinciden con lo señalado, como así también con lo observado por Hogg[21] y colaboradores, quienes demostraron que el uso intermitente de la terapia se asoció con un incremento en la mortalidad, como así también con una menor supervivencia libre de SIDA.

Otra observación que se desprende del análisis es que los pacientes que recibieron profilaxis para IO presentaron mayor porcentaje de falla virológica que aquellos que no recibieron, y experimentaron menores tiempos hasta dicha falla, de acuerdo a las curvas de Kaplan Meier. Considerando la falla clínica, también se observó que el porcentaje de falla es mayor entre quienes recibieron profilaxis. En el instituto, los pacientes reciben como tratamiento profiláctico Trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX), por vía oral (puede ser intravenosa). Este tipo de profilaxis está destinada a prevenir neumonías por *Pneumocistis jiroveci*. La profilaxis primaria para la neumonía por *Pneumocistis jiroveci* en adultos infectados por VIH, incluidas mujeres embarazadas y aquellos que reciben HAART, debería comenzar cuando el recuento de linfocitos CD4+ es menor a 200 células/μL o si existen antecedentes de candidiasis orofaringea. Debido a que la neumonía por infección por *Pneumocistis jiroveci* puede progresar rápidamente y el éxito del tratamiento se relaciona con la gravedad de la enfermedad en el momento de la iniciación de la terapia, la terapia temprana es esencial[49]. El tratamiento con TMP/SMX es eficaz en alrededor del 75% al 95% de casos, la mejora general ocurre dentro de 4-8 días de tratamiento, y algunos pacientes parecen responder en 24 horas. Sin embargo, el enfoque óptimo clínico para los pacientes cuya condición no mejora o sigue deteriorándose a pesar de 4 a 10 días de tratamiento primario, es incierto[50]. Puede ser muy difícil determinar si la falta de respuesta de un paciente con neumonía por *Pneumocistis jiroveci* al tratamiento convencional se debe a la resistencia a los medicamentos, la disfunción inmunológica, la infección pulmonar concomitante u otro factor. Por otra parte, la norma de aplicación de profilaxis en Argentina implica situaciones que conllevan un deterioro del paciente (CD4 < 200 células/μL, candidiasis orofaringea), lo que podría hacer más inminente el episodio de falla. Dado que la falla virológica precede a las restantes, podría explicarse la asociación encontrada entre recibir profilaxis para IO y la falla virológica, dado que en este grupo de pacientes, la falla y la profilaxis podrían ser simultáneas. Además, en estos pacientes se observó que la mayor incidencia entre las enfermedades oportunistas corresponde a TBC y neumonías bacterianas recurrentes. Si bien existe la norma de profilaxis con isoniazida para TBC en nuestro país, es una norma de cumplimiento irregular en el país. En el INE está protocolizada la búsqueda de TBC en todo paciente VIH positivo con reacción positiva a PPD, pero no la profilaxis. Eso podría explicar porqué estos pacientes, aún cuando hayan recibido profilaxis, presenten falla clínica.

En este grupo de pacientes, se encontró que los pacientes heterosexuales mostraron tiempos menores para alcanzar la falla virológica. Según el último Boletín sobre el VIH-SIDA en la Argentina a nivel país, en el lapso 2005-2008, el 48% de los varones se infectó por vía heterosexual y el 34% por relaciones sexuales con otros varones. En el caso de las mujeres, se observa la caída en las infecciones por uso compartido de material para consumir drogas y un consiguiente aumento de la infección por relaciones heterosexuales, que en los últimos cuatro años se ubicó sin variaciones en un 87%., es decir que claramente, el perfil de la epidemia actual tiene un carácter

"heterosexual". Existe otro aspecto a considerar respecto de este ítem, y es que en nuestro país el perfil de subtipos virales es muy complejo. Se han reportado dos epidemias diferentes de VIH -1, una fundamentalmente constituida por virus de subtipo B, asociada a población de hombres que tienen sexo con hombres, y otra caracterizada por virus recombinantes de los subtipos B y F, asociada a población heterosexual y adictos intravenosos. Recientemente, en un estudio que incluyó un gran número de pacientes con falla virológica de nuestro país, se reportaron diferencias significativas en la frecuencia de aparición de mutaciones asociadas a resistencia (proteasa y transcriptasa reversa) entre virus del subtipo B y recombinantes B/F, lo cual podría significar diferencias a nivel de las rutas genéticas que llevan a la emergencia de resistencia entre ambos subtipos virales. Cabe señalar que la mutación V82A/F/T, que confiere altos niveles de resistencia a indinavir, ritonavir, y LPV, fueron encontrados con mayor frecuencia en muestras BF (asociada a población heterosexual) que en B. La relevancia de esto radica en la posibilidad de transmisión de variantes resistentes que pueden evadir la presión de selección impuesta por los inhibidores de proteasa y la consecuente falla terapéutica[51 52]. Sería posible pensar que, quizás, en los pacientes del presente estudio, hubiese un predominio de recombinantes BF, con las consecuentes mutaciones asociadas, pero la aseveración requeriría los estudios correspondientes. Además de esta posible explicación biológica sobre los menores tiempos hasta la falla virológica en el presente trabajo, existe otro aspecto a considerar y es el vinculado a la vulnerabilidad de las parejas heterosexuales. Dado que muchas veces corresponden a relaciones en el marco del matrimonio, o de una pareja estable, los integrantes de la misma tienden a concebir la relación en el marco de ciertos presupuestos que parecen liberarlos de todo riesgo. En un estudio exploratorio llevado a cabo en el DF brasilero[53], en parejas heterosexuales, ya sea casadas o en unión estable, se vio que, a pesar de tener un conocimiento importante sobre la transmisión del VIH / SIDA, sus percepciones expresan la cultura en la que viven como con respecto a los roles de género y la jerarquía de relación afectiva-sexual. Esto puede explicar la restricción del comportamiento preventivo, que, si bien no está directamente relacionado con la falla virológica, los hace más vulnerables a la infección por el VIH. Por otra parte, la diversidad de identidades y prácticas sexuales debe ser reconocida y muchas veces es difícil dar cuenta de las identidades sexuales, con categorías cerradas, como las que se consideraron en el presente trabajo.

Al analizar las curvas de supervivencia, considerando falla virológica, se observó mayor proporción para quienes iniciaron terapia HAART antes del 2003. Para explicar este hallazgo será necesario conocer algo más sobre la historia de los servicios de salud en nuestro medio. En el año 2003, se instaló en la ciudad el primer citómetro de flujo destinado al recuento de subpoblaciones linfocitarias en pacientes VIH y más adelante, mediados del 2004, el primer equipo para cuantificación de carga viral, dentro del sistema público de salud. Hasta ese momento, el conteo de CD4 se efectuaba por inmunofluorescencia en un hospital local, técnica que además de no ser considerada el "gold standard", resultaba muy laboriosa, lo que llevaba a demoras en los diagnósticos. Respecto de la determinación de la carga viral plasmática, se centralizaba todo en el Centro Nacional de Referencia para el SIDA, ubicado en Buenos Aires. El envío de la muestra de cada paciente, requería un paso previo de autorización por parte del Programa Nacional de Sida, lo que ocasionaba aún más demora, de la que de por sí conlleva el envío de muestras a otra localidad y la devolución de los resultados correspondientes. Todo esto conducía a que el manejo del paciente por parte del médico fuese muy difícil, dado que no se contaba con los resultados de carga viral y CD4 en forma oportuna, y las intervenciones, generalmente, se realizaban tardíamente, con el

consecuente costo para la salud del paciente. Por otra parte, quienes iniciaron terapia HAART cerca de 1997, pudieron haber recibido monoterapia, lo cual los hace más vulnerables a la resistencia. A partir del año 2003, se logra un manejo más oportuno del paciente, lo cual explicaría las diferencias encontradas en este estudio. Cabe consignar que, si bien los inhibidores de fusión se introdujeron a nivel mundial en el año 2004, no ocurrió lo mismo en Argentina. Aún hoy no se encuentran recomendados por los consensos de expertos del país y lo más importante es que no son provistos por la DSyETS, por lo tanto las diferencias observadas en estos pacientes no podrían atribuirse a estos nuevos medicamentos.

En el presente trabajo, se encontró una asociación entre falla inmunológica y falla virológica, con un menor nivel de instrucción. Según el Boletín sobre VIH/SIDA en Argentina, al considerar el nivel regional, se constató que en la zona Centro, que es donde está emplazado el INE, empeora el nivel de instrucción de los varones diagnosticados. En todas las regiones, las mujeres infectadas tienen un menor nivel de instrucción que los varones. Los pacientes con menor nivel de instrucción presentan mayores dificultades para comprender los requerimientos de toma de medicación o las restricciones respecto a comidas y bebidas. En el AIDS Clinical Trial Group, el 25% de los participantes falló en la comprensión de cómo debían tomar la medicación[54]. La toma irregular de la misma permite el surgimiento de mutantes resistentes a ARV, uno de los principales eventos que conducen al fallo terapéutico. El "Estudio nacional sobre la situación social de las personas viviendo con VIH en la Argentina"(año 2008)[55] ha ilustrado cómo la experiencia de vivir con VIH en Argentina se desarrolla sobre un trasfondo de dos grandes problemáticas que tiñen cada aspecto de la vida de estas personas: la vulnerable situación socioeconómica en que se encuentra la mayor parte de ellas y los procesos de estigmatización y discriminación que aún enfrentan, particularmente en las comunidades pequeñas, y su impacto sobre diferentes áreas de la vida cotidiana (trabajo, sociabilidad, adherencia al tratamiento, relaciones afectivas y sexuales, etc.). El desempleo, el subempleo, y la inseguridad laboral, son aspectos generalmente comunes entre estos pacientes. Tienen un acceso limitado a la educación y a los servicios de salud, y la calidad de servicios que reciben suelen estar por debajo de lo aceptable. Estas condiciones se traducen en un nivel de instrucción bajo y un estado de salud deficiente, y aumenta su exposición a enfermedades, lo que aumenta su vulnerabilidad y su aislamiento social. El alto nivel de desigualdad en los ingresos en la Argentina ha llamado la atención de los economistas y de los politólogos. Sin embargo, en los últimos años la desigualdad en el ingreso también ha estado muy presente en la investigación sociológica sobre las desigualdades en la salud[56]. En un estudio sobre utilización de servicios médicos en el sistema público de salud en el Sur de Brasil[57], los ingresos familiares y el nivel educativo se mantuvieron asociado inversamente con el uso de la salud pública. La asociación inversa entre el ingreso, la educación y el uso de los servicios públicos se puede explicar porque la elección del tipo y el uso de los servicios de salud varían según el nivel socioeconómico, además de que el sistema público ha alcanzado una parte de la población que no contaba con cobertura. No es casual, entonces, que un efector del sistema público de salud como el INE, abarque una población excluida de los restantes sistemas.

Se observó una mayor proporción de mujeres con falla virológica y también que las mujeres experimentan menores tiempos hasta la falla virológica. Esto podría considerarse vinculado a los subtipos virales predominantes en la transmisión heterosexual como así también a un nivel de instrucción inferior, ambos aspectos que ya fueron tratados en párrafos previos. Si bien las curvas de Kaplan Meier de falla virológica estratificada por sexo, conducta sexual y nivel de instrucción, presentan

similitudes, no son exactamente iguales como para asumir que esta es la explicación. Como ya comentara en el comienzo, fisiológicamente, las mujeres tienen probabilidades al menos dos veces mayores que los hombres de quedar infectadas con el VIH a través de relaciones sexuales, lo que aumentaría la probabilidad de adquirir la infección por una cepa resistente, lo que precipitaría la falla virológica. Cabría considerar un aspecto más, que sería el vinculado a la vulnerabilidad de género de la mujer. Argentina, como muchos países del llamado "Tercer Mundo", en las últimas décadas ha sufrido un aumento de la pobreza que ha afectado principalmente a mujeres y niñas. Esta feminización de la pobreza incide también en la feminización del VIH/SIDA, cada vez más, las mujeres jóvenes y pobres son las principales afectadas por esta epidemia. En este sentido, para entender la feminización del VIH/SIDA se debe tener en cuenta la feminización de la pobreza y la cuestión de género. Se habla de género para referir a las significaciones atribuidas al hecho de ser varón o ser mujer en una sociedad determinada, donde se entretejen los modos de pensar, sentir y comportarse de varones y mujeres. Esta socialización diferencial para cada género tendrá consecuencias sociales y subjetivas no sólo distintas sino también desiguales y jerárquicas, afectando negativamente a las mujeres, posicionándolas en un lugar de clara subordinación, ya que las lleva a tener poco o ningún control sobre el propio riesgo de contraer la infección, o también, para aquellas que ya están infectadas, a un acceso limitado a servicios de salud y de apoyo. Por otra parte, la bibliografía refiere que las mujeres han señalado al stress que implica el cuidado de los niños, como causal de la toma espaciada del tratamiento[58]. Tunala[59] al intentar describir las fuentes de stress en mujeres que viven con VIH, halló que un porcentaje pequeño de los eventos estresantes están vinculados al tratamiento. Las fuentes de stress más comunes presentan un contenido principalmente afectivo-relacional, a veces derivado del estigma asociado al VIH y, en muchos casos, a temas comunes a todas las mujeres. En un estudio efectuado en Chile[60], respecto de la vulnerabilidad al VIH de las mujeres amas de casa, el rol de género fue el factor con mayor capacidad predictiva de riesgo. Este factor se constituye en riesgo para el grupo total de mujeres, pero cobra mayor significación y acrecienta su capacidad de riesgo en el grupo de mujeres en riesgo social, expresada en una subordinación de tipo económica, social y cultural de la mujer frente al hombre. El nivel educativo sería la variable sociodemográfica más importante en la vulnerabilidad de las mujeres, especialmente para las amas de casa, observándose que el riesgo derivado de esta vulnerabilidad es inversamente proporcional al grado de instrucción y de acceso a la educación/información.

La asociación entre valores basales de CD4 superior a 200 células/μl y la falla inmunológica puede comprenderse desde la perspectiva del sistema inmune y desde la definición de falla inmunológica empleada en este trabajo. La supresión potente de la replicación del VIH obtenidos con la terapia de HAART proporciona al sistema inmune la oportunidad de recuperarse tanto cuantitativamente como cualitativamente. El aumento inicial en el recuento de células CD4, observada en los primeros 3 meses del tratamiento, refleja mayormente la redistribución de los linfocitos T de memoria de los tejidos periféricos donde estas células fueron secuestradas. La reposición de linfocitos se produce a partir de la producción de células T CD4 naive[61]. Soriano y colaboradores[62], hallaron que utilizando IP o INNRT, se produjo un rápido aumento de células CD4 poco después del inicio de la terapia. Aumentos más tardíos en el recuento de células CD4, sobre todo debido a la producción de nuevas células en vez de a la redistribución, son más pronunciados en la terapia con un IP, sobre todo en sujetos con menores recuentos de células CD4 inicial. En el grupo de pacientes del INE, el esquema inicial que predomina no contiene IP, por lo que existirán más pacientes con

una menor producción de células T naive, de acuerdo a los hallazgos de Soriano. Dragsted y colaboradores[63], también encontraron que los pacientes con una alto recuento de células CD4 se encontraron en un mayor riesgo de falla inmunológica.

Intentando considerar todos los aspectos que pudieron haber influido en los resultados hallados, es importante considerar las definiciones utilizadas en el presente trabajo. La frecuencia de discrepancia entre respuesta virológica y respuesta inmunológica es muy variable entre los estudios, en parte debido a las diferencias en las definiciones de las falla inmunológica y falla virológica. Aquí para falla inmunológica, se tomó una definición que combina: valores menores de un umbral, variación porcentual (50%) respecto del máximo alcanzado en el tratamiento y caída por debajo del valor basal. Podría resultar arbitraria la opción de utilizar un umbral de variación en los recuentos de células CD4 para discriminar entre respuesta y el fracaso. En la bibliografía se observó un margen entre 30-50% de variación en los valores absolutos. Aquí se adoptó el 50% de variación del valor absoluto, haciendo quizás más "permisiva" la definición. Respecto a la definición de falla virológica, y como ha sido definida a partir de un valor umbral, es un concepto que está muy ligado a la sensibilidad de la técnica de detección de los niveles virales en plasma. Si bien al tomar el valor de corte en 500 copias/ml, se salvaron las diferencias en los umbrales de detección de las técnicas a lo largo de todo el seguimiento, existe otro aspecto que no sido tenido en cuenta y que comprende un cambio en la técnica empleada. Hasta el año 2007 aproximadamente, se utilizó la tecnología de b-DNA para las determinaciones de carga viral, que luego se cambió por la de NASBA real time PCR. La comparación de resultados utilizando controles, indican que los valores por esta última técnica son dos veces más altos que los obtenidos por b-DNA. Esto pudo llevar a subestimar el número de fallas de acuerdo a la definición adoptada.

Cuando se interpretan las curvas de supervivencia hay que tener presente que dichas curvas están estimando la probabilidad de fracaso terapéutico (en este caso). Si bien la curva es la mejor estimación posible, la precisión de estas estimaciones depende, como en todos los procesos sobre muestras, del número de observaciones a partir del cual se hacen las estimaciones. El número total de pacientes en tratamiento fue de 367, que, si bien no es un número pequeño, en algunas variables donde existió información faltante, pudo resultar insuficiente para realizar las estimaciones correspondientes.

Cada uno de los modelos seleccionados explica un porcentaje pequeño de la variabilidad encontrada en los datos. Esto es algo que ocurre frecuentemente en los modelos de supervivencia[36], dado que los tiempos de supervivencia de los individuos, están sujetos a una gran variabilidad individual, debido a factores imposibles de medir.

Uno de los aspectos que no fue abordado en el trabajo es lo que respecta a respuestas discordantes. No fue posible tomar este enfoque porque las determinaciones de carga viral y de CD4, generalmente no son simultáneas, sobre todo en años anteriores al 2003. Existen trabajos que afirman un mayor riesgo de mortalidad para quienes exhiben respuestas discordantes (Moore y col. [22], Tuboi y col [23], Schechter y col [24]), respecto de los respondedores completos. No obstante, aproximadamente el 32 % de los pacientes presentaron discordancia entre falla inmunológica/ virológica. Si bien esto no puede tomarse como respuesta discordante, dado que las mediciones no fueron hechas en el mismo tiempo, lo hallado podría llevar a pensar que hubiese respuestas de este tipo.

En el modelo de Cox planteado para la falla clínica, el inicio con un régimen sin IP resultó un factor que baja el riesgo de esta falla. En el presente estudio sólo se considera como variable el primer esquema terapéutico, sin considerar si en el lapso del seguimiento, existió un cambio en el esquema de ARV (si bien la información está

disponible en la base de datos). Esto fue así, en parte, porque la comprensión de la relación que existe entre las variables tempranas y la progresión de la enfermedad, podría ser de utilidad en el manejo del paciente. Al igual que en el caso de otras enfermedades crónicas, las investigaciones han demostrado que la adherencia decae a medida que es mayor la complejidad del esquema terapéutico. En los últimos años es probable que se haya alcanzado el máximo de la sencillez en cuanto a los esquemas, sin embargo esto no siempre ha sido así y cabe recordar que la terapia HAART lleva más de diez años entre nosotros y existen pacientes que están enrolados en ella desde el inicio, por lo que han vivido las diferentes recomendaciones. Se han encontrado las siguientes diferencias en función de las familias de fármacos: en pautas basadas en IP no potenciados se puede comprobar aparición de resistencias con niveles altos de cumplimiento; por el contrario, en pautas con NNRTI las resistencias son inusuales en los pacientes muy cumplidores, dándose en los poco adherentes[64 65].

Otra limitación del trabajo, es que no existe un registro de muerte adecuado. Dado que el instituto no cuenta con internación, la misma se concreta en un hospital de derivación de la ciudad. Por eso, si se produce el deceso del paciente, la información de óbito no queda registrada en la historia clínica en la mayoría de los casos. Por ese motivo, muerte no fue relevada como variable de salida en este estudio. Pero dado que la muerte es la expresión más acabada del fracaso terapéutico, el mismo puede estar subestimado en el presente trabajo.

Los resultados muestran algunas inconsistencias como las que se refieren a los valores basales de CD4: valores mayores a 200 células/µl resultan en un mayor riesgo para falla inmunológica y menor riesgo para falla clínica. Primeramente, los valores basales de CD4 no estuvieron disponibles para todos los pacientes, por lo que las estimaciones realizadas a partir de esta variable pueden conducir a errores. Por otra parte, son valores de corte que exhiben dependencia con la definición de falla inmunológica usada. Y otro aspecto a considerar, es que, como dijera previamente, sólo se considera el primer régimen de HAART. Los pacientes a lo largo del seguimiento, realizaron cambios en su esquema terapéutico, y esto podría explicar las inconsistencias observadas.

Otras discrepancias surgen de comparar los distintos tipos de falla. La falla virológica, por ser la primera que tiene lugar, resultó más sensible para medir el éxito o fracaso de la terapia. La falla inmunológica no resultó tan apropiada, en gran parte porque es más dependiente de la definición adoptada. La falla clínica, si bien cuenta con una definición menos cuestionable, es menos sensible porque se producirá cuando ya hayan ocurrido las otras dos. La falla virológica en pacientes en HAART se asocia con dos escenarios distintos. En la mayoría de los casos, el recuento de CD4 baja en conjunción con el aumento de los valores de carga viral. En la minoría de los casos, los valores de CD4 permanecen estables o aumentan a pesar del aumento de la carga viral[66].Existen otros estudios, como el de Grabar[67] y colaboradores, que ponen de manifiesto la discordancia entre falla virológica y clínica, por ejemplo.

Finalmente, y a modo de conclusión, me gustaría señalar que: si puede haber falla virológica con niveles de CD4 estables o en aumento, y si la presencia de eventos definidores de SIDA, pueden no reflejar el fracaso de una terapia que recién se inicia, sino una enfermedad preexistente, o a la inversa, la ausencia de eventos definidores de SIDA, podría sólo estar reflejando la demora existente entre la falla virológica y la clínica, tales discordancias conducen a la idea que el fracaso terapéutico debiera ser definido sólo en términos virológicos. Debería entonces, priorizarse el cuidado de los factores que conducen a la falla virológica, que es la más precoz

Recomendaciones finales

La primera recomendación que me permito formular es la vinculada a la obtención de datos. Existe un vacío grande en lo que hace a registro y bases de datos sobre VIH, ya sea que se hable a nivel de instituciones locales o se ascienda en la escala jurisdiccional. Quizás por eso no resulte casual que la búsqueda bibliográfica de estudios de supervivencia de pacientes VIH a nivel país, sólo arroje resultados circunscriptos a la capacidad de registro de grandes hospitales ubicados generalmente en Capital o Gran Buenos Aires. A nivel del Ministerio de Salud existen bases de datos que contienen información epidemiológica que, permite por ejemplo, la confección del Boletín Epidemiológico anual, que es una herramienta muy importante para saber cómo estamos posicionados dentro de esta epidemia. Sin embargo, aún falta recorrer algunos caminos para poder plantear estudios a nivel nacional, que hablen, por ejemplo, del fracaso terapéutico. Yo misma debí revisar los registros dentro de la Institución a la que pertenezco, para llevar a cabo este pequeño estudio que adolece de muchas faltantes de información, ya que la existente era sumamente incompleta. Por un lado, las autoridades sanitarias de una región o de un país son las responsables de coordinar la recolección de datos y su recopilación, registro y análisis. En cuanto a los trabajadores de salud, es importante su papel en la recolección de esos datos y es importante también que la información retorne a ellos después de ser procesada. En lo referente a VIH, es necesario avanzar en esta dirección. Por eso me atrevo a recomendar la necesidad de crear una base de datos a nivel nacional que cuente, además de con los datos filiatorios del paciente, con información mínima referida a: régimen terapéutico, con su correspondiente fecha de inicio, valores de CD4 y carga viral, ya que estas informaciones son remitidas por las distintas jurisdicciones en forma sistemática, solo que a distintas oficinas ministeriales. Por otra parte, sería interesante que dicha información pudiese articular con la proveniente de estadísticas vitales, para poder contar con el dato de óbito. Es posible utilizar metodologías de linkage de bases de datos, como las descriptas por Pacheco[68] y col, para evitar la pérdida de esta información. Sería posible entonces plantear estudios como el presente, pero a nivel nacional, y de esa forma se podría contar con una idea más acabada sobre el fracaso terapéutico a nivel país y de las respectivas jurisdicciones. A nivel del INE, es un mecanismo que ya se puso en marcha, con el relevamiento de historias clínicas e informatización correspondiente, efectuada con motivo de esta tesis. Es necesario ahora sostenerlo en el tiempo.

Por otra parte, si la falla virológica es la primera que tiene lugar, deberían apuntarse los esfuerzos a la detección de la misma. Para ello, quizás sea necesario descentralizar aún más el diagnóstico, para que el mismo llegue a más lugares. Por otro lado, aún hoy existen trámites burocráticos previos a la realización de una carga viral, que son susceptibles de ser agilizados, para lograr mayor oportunidad en el diagnóstico.

El nivel de fracaso terapéutico en este estudio, al menos el virológico, parece estar por encima de estudios similares en países europeos y en países vecinos. En el caso de estos pacientes, con una política de acceso universal al tratamiento, de acceso universal al diagnóstico, y donde se observa que algunas de las variables que condicionan el tiempo hasta la falla virológica, están vinculadas al sistema de atención, se hace necesario replantear qué puede hacerse para mejorar esta realidad. Para concretar un acto de salud, los trabajadores de la salud utilizan tres modalidades de tecnologías: las tecnologías "duras", que corresponden a los equipamientos, medicamentos, etc.; las tecnologías "blanda-duras", que corresponden a los conocimientos estructurados, como

son la clínica y la epidemiología; y las tecnologías "blandas", que corresponden a las tecnologías relacionales, que permiten al trabajador escuchar, comunicarse, comprender, establecer vínculos, y cuidar del paciente[69]. Quizás sea el momento de utilizar o extender el uso de estas tecnologías “blandas” que permitan considerar la singularidad de cada paciente, para mejorar la atención prestada a la población y obtener mejores resultados. De hecho ONUSIDA (1998)[70] recomienda firmemente que los miembros de los órganos de dirección y asesoramiento que se ocupan de las cuestiones del VIH/SIDA, incluyan en los equipos personas que viven con el virus o están directamente afectadas por el mismo. Muy probablemente son las personas que mejor conocen los retos con los que se enfrentan diariamente y son realistas acerca de la enfermedad, sus efectos y la respuesta a los mismos. Y estas recomendaciones han sido tomadas en cuenta en mayor o menor medida por los efectores de salud y por todos los gobiernos a partir de la aparición de la epidemia, y podría ser un camino para trabajar la adherencia de los pacientes. Esto destaca Teixeira[71] cuando dice que las intervenciones que promueven también la ciudadanía y estimulan a las personas a ser agentes de sus propias vidas, es decir sujetos que eligen y deciden, permiten que las personas reflexionen y modifiquen sus comportamientos basados en la conciencia que tienen de si mismos.

En concordancia con los resultados obtenidos, entre las iniciativas que tampoco pueden estar ausentes, se encuentra la incorporación de la perspectiva de género en las intervenciones, al menos las que se realicen a nivel local.

En los años de funcionamiento del Programa Nacional de SIDA, inserto en el marco de una economía fluctuante, como la argentina, pudieron quedar muchas asignaturas pendientes, pero también la creación de un espacio desde donde seguir construyendo. El fracaso terapéutico nos obliga a reconocer que un modelo de atención centrado en la distribución de fármacos, no implica necesariamente garantizar el acceso a la atención oportuna y tampoco a la salud. La tarea de los equipos de salud debe orientarse a promover cambios en conocimientos, actitudes y prácticas, fortaleciendo la capacidad de individuos y comunidades de incidir positivamente en el cuidado de su salud, sin relegar la responsabilidad que al estado le compete en este proceso.

Referencias

[1] Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998; 338:853-860.

[2] Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al., for the AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med. 1997;337(11):725-733.

[3] World Health Organization "Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach" 2006 revision

[4] Sociedad Argentina de Infectología .Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la infección por HIV. 2008.

[5] ONUSIDA. 2010. UNAIDS report on the global AIDS epidemic. Global Report.

[6] ONUSIDA. 2004a. Fact Sheet: Women and AIDS: A Growing Challenge. Ginebra: ONUSIDA

[7] UNFPA. Estado de la población mundial 2005. Salud reproductiva: una medida de equidad. Disponible en: www.unfpa.org/swp/2005/espanol/ch4/chap4_page1.htm

[8] Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Boletín sobre VIH/SIDA en la Argentina- Año XII - Número 26- Noviembre 2009.

[9] Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996;272:1167-70.

[10] Vlahov D, Graham N, Hoover D, Flynn C, Barlett JG, Margolick JB, et al. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users: Plasma viral load and CD4+ cell count. JAMA 1998;279:35-40.

[11] Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. Lancet 1985,1:537-540. http://amedeo.com/lit.php?id=2857899

[12] Carballal G, Oubiña JR. Virología Médica. 2da edición. Buenos Aires: El Ateneo, 1996.p.303-18.

[13] Ministerio de Salud de la Nación Argentina .Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral 2007. Comité Técnico Asesor de la Dirección de Sida y ETS del Ministerio de Salud de la Nación Argentina

[14] Treating Opportunistic Infections among HIV- Infected adults and adolescents recommendations from CDC, The National Institutes of Health, and The HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America (CID 2005:40 (Suppl 3)

[15] Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1990, 322:941-9. http://amedeo.com/lit.php?id=1969115

[16] Sepkowitz K. AIDS - The First 20 Years. N Engl J Med 2001 344:1764-1772

[17] Tsibris, AM, Hirsch M. Antiretroviral Therapy in the Clinic. J. of Virology, 2010, 84, p. 5458-5464.

[18] Kitahata MM., Gange SJ, Abraham AG., Merriman B, Saag MS., Justice, AC, et al. Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival. N Engl J Med 2009 0: NEJMoa0807252

[19] Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Lancet 2000; 355: 1131–37.

[20] Hogg RS; Yip B; Chan KJ; Wood E;Craib KJ; O'Shaughnessy MV, et al. Rates of Disease Progression by Baseline CD4 Cell Count and Viral Load After Initiating Triple-Drug Therapy. JAMA.2001;286(20):2568-2577

[21] Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, et al. Intermittent use of triple combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. AIDS. 2002;16:1051–1058.

[22] Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. Ann Intern Med. 2000; 133:401–410.

[23] Spritzler,J et al. Can immune markers predict subsequent discordance between Immunologic and virologic responses to antiretroviral therapy? Adults AIDS Clinical Trials Group. Clinical Infectious Diseases, 2003, 37, 551-558.

[24] Moore DM, Hogg RS, Yip P, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40:288–293.

[25] Tuboi SH, Brinkhof MW, Egger M, et al. Discordant responses to potent antiretroviral treatment in previously naive HIV-1-infected adults initiating treatment in resource-constrained countries: the antiretroviral therapy in low-income countries (ART-LINC) collaboration. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;45:52–59.

[26] Tuboi, SH, Pacheco AG, Harrison LH, Stone RA, May M, Brinkhof MW et al. Mortality associated With Discordant Responses to Antiretroviral Therapy in Resource-Constrained Settings. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;53:70–77

[27] McNaghten AD, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS, Ward JW. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. AIDS. 1999 Sep 10;13(13):1687-95.

[28] Lee LM, Karon JM; Selik R; Neal JJ, Fleming PL. Survival After AIDS Diagnosis in Adolescents and Adults During the Treatment Era, United States, 1984-1997 JAMA.2001;285:1308-1315

[29] Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolongued therapy. Science 1989;243:1731-4

[30] Lorenzi P, Opravil M, Hirschel B, Chave PJ, Furrer HJ, Sax H, et al. Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvaje therapy. Swiss HIV Cohort Study. AIDS 1999;13:F17-F21.

[31] Cohen OJ, Fauci AS. Transmission of Multidrug-Resistant Human Inmunodeficency Virus. The Wake-Up Call. N Engl J Med 1998;339:341-3.

[32] Guerrero, J.G. Resistencias de VIH a los fármacos antirretrovirales: evolución y perspectivas de futuro. Enf Emerg 2002;4(2):57-58

[33] Miller LG, Liu H, Hays RD, Golin CE, Beck CK, Asch SM, et al. How well do clinicians estimate patients´adherence to combination antiretroviral therapy? J Gen Intern Med 2002;17 (1):1-11.

[34] World Health Organization 2003.Adherence to long-term therapies- Evidence for action-. Capitulo XII

[35] Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. Clin Infect Dis 2005;40:158–63.

[36] Mee P, Fielding KL, Charalambous S, Churchyarda GJ, and Grant AD. Evaluation of the WHO criteria for antiretroviral treatment failure among adults in South Africa. AIDS 2008, 22:1971–1977

[36] Sá Carvalho, M; Lima Andreozzi, V; Torres Codeço, C; Serrano Barbosa, MT; Shimakura, SE. Análise de sobrevida. Teoria e Aplicacoes em Saúde.. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005.

[37] Kleinbaum DG. Survival Analysis. Statistis in the health sciences. A self-learning text. New York: Springer,1997

[38] López-Jiménez, F; Obrador Vera, GT. Manual de medicina basada en la evidencia. 2da. Edición. México, D.F.: Editorial El Manual Moderno, 2005.

[39] R Development Core Team (2009). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL http://www.R-project.org.

[41] Hofer CB, Schechter M, Harrison LH. Effectiveness of antiretroviral therapy among patients who attend Public HIV clinics in Rio de Janeiro, Brazil. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;36:967-971.

[42] Tuboi, SH; Harrison, LH; Sprinz, E; Albernaz, RK; Schechter, M. Predictors of Virologic Failure in HIV-1-Infected Patients Starting Highly Active Antiretroviral Therapy in Porto Alegre, Brazil JAIDS 2005, 40(3): 324-328.

[43] Wittkop L and The EuroCoord-CHAIN Project Team. Impact of transmitted drug resistance on virological response to initial combination antiretroviral therapy-regimen. Antivir Ther. 2010; 15(Suppl 2):A124.

[44] Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure on protease inhibitor–based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 2000; 181:946–53.

[45] Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10(9) cells/L. Ann Intern Med. 2003;139:810–816

[46] BLANCO CRUZ, Luis Armando. CARACTERIZACIÓN DE LA CRISIS ARGENTINA. **Rev.econ.inst.**, Bogotá, v. 4, n. 7, dic. 2002 . Disponible en <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-59962002000200012&lng=es&nrm=iso>. accedido en 28 mayo 2011

[47] Chun, T. W., R. T. Davey, Jr., M. Ostrowski, J. Shawn Justement, D. Engel, J. I. Mullins, and A. S. Fauci. 2000. Relationship between preexisting viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of highly active anti-retroviral therapy. Nat. Med. 6:757-761

[48] Brennan TP, Woods JO, Sedaghat AR, Siciliano JD, Siciliano RF and Wilke CO. Analysis of human immunodeficiency virus type 1 viremia and provirus in resting CD4+ T cells reveals a novel source of residual viremia in patients on antiretroviral therapy. J Virol 2009;83:8470-8481.

[49] Fishman, Jay Alan. Treatment of Infection Due to Pneumocystis carinii Antimicrob. Agents Chemother. 1998 42: 1309-1314

[50] Raymond A. Smego, Jr; Shashi Nagar; Bonnie Maloba; Mirjana Popara A Meta-analysis of Salvage Therapy for Pneumocystis carinii Pneumonia. Arch Intern Med. 2001;161(12):1529-1533.

[51] Carobene, MG; Rubio, AE; Gómez Carrillo, M; Maligne, GE.; Kijak, GH; Quarleri, JF et al. Differences in Frequencies of Drug Resistance-Associated Mutations in the HIV-1 pol Gene of B Subtype and BF Intersubtype Recombinant Samples . JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 35(2):207-209, February 1, 2004.

[52] Hance AJ., Lemiale V, Izopet J, Lecossier D, Joly V, Massip P. el al. Changes in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Populations after Treatment Interruption in Patients Failing Antiretroviral Therapy. J. Virol. 2001 75: 6410-6417

[53] Maia Christiane, Guilhem Dirce, Freitas Daniel. Vulnerabilidade ao HIV/Aids de pessoas heterossexuais casadas ou em união estável. Rev. Saúde Pública [periódico na Internet]. 2008 Abr [citado 2011 Maio 19], 42(2): 242-248. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102008000200008&lng=pt. Epub 29-Fev-2008. doi: 10.1590/S0034-89102008005000004.

[54] Chesney MA et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. AIDS Care, 2000, 12:255–266

[55] Proyecto "Actividades de Apoyo para la Prevención y Control del VIH/Sida en Argentina" Estudio nacional sobre la Situación social de las personas viviendo con VIH en la Argentina - 1a ed. - Buenos Aires : Libros del Zorzal, 2008.ISBN 978-987-599-067-8

[56] De Maio Fernando G. Desigualdad en el ingreso como determinante social de la salud. Salud colectiva [revista en la Internet]. 2010 Ago [citado 2009 Dic 31] ; 6(2): 195-209. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-82652010000200006&lng=es

[57] Brunello Maria Eugênia Firmino, Chiaravalloti Neto Francisco, Arcêncio Ricardo Alexandre, Andrade Rubia Laine de Paula, Magnabosco Gabriela Tavares, Villa Tereza Cristina Scatena. Áreas de vulnerabilidade para co-infecção HIV-aids/TB em Ribeirão Preto, SP. Rev. Saúde Pública [periódico na Internet]. 2011 Jun [citado 2011 Maio 30] ; 45(3): 556-563. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000300014&lng=pt. Epub 08-Abr-2011. doi: 10.1590/S0034-89102011005000018

[58] World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003. p.95-106

[59] Tunala Leticia Gaspar. Fontes cotidianas de estresse entre mulheres portadoras de HIV. Rev. Saúde Pública [periódico na Internet]. 2002 Ago [citado 2011 Maio 19] ; 36(4): 24-31. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102002000500005&lng=pt. doi: 10.1590/S0034-89102002000500005

[60] Rev Saúde Pública 2008;42(5):822-9

[61] Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Roitt Inmunología: Fundamentos. 11a edición. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2008. p.356-70.

[62] Barreiro P, Soriano V, Casas E, Gonzalez-Lahoz J. Different degree of immune recovery using antiretroviral regimens with protease inhibitors or non-nucleosides. AIDS 2002; 16:245-249.

[63] Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, et al. Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a EuroSIDA study. J Infect Dis 2004; 190:148-55.

[64] Parienti JJ, Massari V, Descamps D, Vabret A, Bouvet E, Larouzé B et al. Predictors of virolic failure and resistance in HIV-1 infected patients treated with nevirapine or efavirenz-based antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004; 38 (9): 1311-6

[65] Bangsberg DR, Kroetz DL, Deeks S. Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. Curr HIV/AIDS Rep 2007; 4 (2):65-72.

[66] Price, D. A., G. Scullard, A. Oxenius, R. Braganza, S. A. Beddows, S. Kazmi, J. R. Clarke, G. E. Johnson, J. N. Weber, and R. E. Phillips. 2003. Discordant outcomes following failure of antiretroviral

therapy are associated with substantial differences in human immunodeficiency virus-specific cellular immunity. J. Virol. 77:6041-6049

[67] Grabar, S., C. Pradier, E. Le Corfec, R. Lancar, C. Allavena, M. Bentata, P. Berlureau, C. Dupont, P. Fabbro-Peray, I. Poizot-Martin, and D. Costagliola. 2000. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. AIDS 14:141-149

[68] Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH, Moulton LH, Chaisson RE, Cavalcante SC y col. Validation of a Hierarchical Deterministic Record-Linkage Algorithm Using Data From 2 Different Cohorts of Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons and Mortality Databases in Brazil Am. J. Epidemiol. (2008) 168(11): 1326-1332 first published online October 9, 2008 doi:10.1093/aje/kwn249

[69] Merhy Emerson Elias, Camargo Macruz Feuerwerker Laura, Burg Ceccim Ricardo. Educación Permanente en Salud: una Estrategia para Intervenir en la Micropolítica del Trabajo en Salud. Salud colectiva [revista en la Internet]. 2006 Ago [citado 2011 Jun 01] ; 2(2): 147-160. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-82652006000200004&lng=es.

[70] ONUSIDA (1998). Guía para la planificación estratégica de una respuesta nacional al VIH/sida. Análisis de la situación.

[71] Teixeira PR et al. (2000). Tá difícil de engolir? Experiencias de adesao ao tratamento anti-retroviral em Sao Paulo.Nepaids. Programa Estadual DST/AIDS-SP. Sao Paulo.

Anexo1

Definición de caso SIDA para adolescentes y adultos (categorías del CDC)

Categorías según CD4	*Categorías clínicas*		
	A **Asintomático o linfoadenopatía persistente generalizada (1) o infección aguda por VIH**	**B** **Sintomático (**)** **(No A ni C)**	**C (*)** **Evento definidor de SIDA (1995)** **(***)**
1) >500 cél/mm^3	**A1**	**B1**	**C1**
2) 200-499 cél/mm^3 (14-18%)	**A2**	**B2**	**C2**
3) < 200 cél/mm^3 (<14%)	**A3**	**B3**	**C3**

Extraido de Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral 2007. Comité Técnico Asesor de la Dirección de Sida y ETS del Ministerio de Salud de la Nación Argentina

(1) Adenopatías en dos o más sitios extrainguinales de 1 cm. de diámetro, por más de tres meses.

(*) Todos los pacientes en las categorías A 3, B 3 y C 1 – 3 son comunicados como SIDA, basado en los indicadores de la condición de SIDA (CDC 1995) y/o CD4 < 200 cél/mm3. La definición de caso de SIDA en la Argentina no incluye el criterio basado exclusivamente en el recuento de CD4

(**) Por ejemplo:

- Angiomatosis bacilar.
- Candidiasis orofaríngea.
- Candidiasis vulvovaginal persistente, mayor de 1 mes de duración, pobre respuesta al tratamiento
- Displasia cervical severa o carcinoma “in situ”.
- Síntomas constitucionales como: fiebre (38.5o C) ó diarrea mas de 1 mes.
- Leucoplasia oral vellosa.
- Dos episodios de herpes zoster o mas de 1 dermatoma.
- Listeriosis.
- Enfermedad inflamatoria pelviana aguda.
- Neuropatía periférica.

(***) Eventos definidores de SIDA (adultos), 1995

- Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones.
- Cáncer cervical invasivo.
- Coccidioidomicosis extrapulmonar.
- Criptococcosis extrapulmonar.
- Cryptosporidiosis con diarrea más de 1 mes.
- Citomegalovirosis en una localización fuera de hígado y sistema linfoganglionar.
- Herpes simplex con úlceras mucocutáneas mayor de 1 mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis.
- Histoplasmosis extrapulmonar.

- Demencia asociada al HIV: desórdenes cognoscitivos, y/u otras disfunciones que interfieran con las ocupaciones o actividades diarias.
- Síndrome de desgaste: pérdida de peso > 10% del habitual, mas diarrea crónica (mas de 2 deposiciones diarreicas durante mas de 30 días) o astenia crónica y fiebre de origen desconocido por mas de 30 días.
- Isosporidiasis con diarrea más de 1 mes.
- Sarcoma de Kaposi en pacientes menores de 60 años.
- Linfoma primario de cerebro
- Linfoma no Hodgkin o a células B o de un fenotipo inmunológico desconocido, o sarcoma inmunoblástico.
- Micobacteriosis por M.avium diseminada.
- Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
- Nocardiosis.
- Neumonía por Pneumocystis jiroveci (antes carinii).
- Neumonía bacteriana recurrente, más de 2 episodios en 1 año.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Sepsis por Salmonella (no tifoidea) recurrente.
- Strongiloidosis extraintestinal.
- Toxoplasmosis cerebral.
- Encefalopatia chagásica

Habría que considerar otras afecciones asociadas a la infección por VIH no clasificadas por el CDC pero que eventualmente corresponderían a la categoría B:

- Aspergilosis.
- Leishmaniasis.
- Microsporidiasis.
- Molusco contagioso.
- Microangiopatía trombótica (sindrome urémico-hemolítico, púrpura trombocitopénica-trombótica)
- Rhodococcus equi

Terapia antirretroviral: Esquemas de inicio recomendados por el Ministerio de Salud de Argentina

Regímenes recomendados

2 INTI		1 INNTI
AZT + 3TC (AII) ABC + 3TC (BII) ddI + 3TC (BII)	+	Efavirenz (AII) Excepto en embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilizan anticoncepción efectiva

Regímenes alternativos

2 INTI		1 INNTI
AZT + 3TC (AII) ABC + 3TC (BII) ddI + 3TC (BII)	+	Nevirapina (BII) Debería utilizarse con precaución en mujeres con CD4 > 250/mm3, en hombres con CD4 > 400/mm3, y en pacientes con hepatopatía
2 INTI		1 IP + booster
AZT + 3TC (AII) ABC + 3TC (BII) ddI + 3TC (BII)	+	Lopinavir/ritonavir (AII) Se reserva para pacientes que no puedan recibir INNTI como primer esquema Fosamprenavir/ritonavir (AII) Se reserva para pacientes que no puedan recibir INNTI como primer esquema Saquinavir/ritonavir (CII) Se reserva para pacientes que no puedan recibir INNTI como primer esquema Atazanavir/ritonavir (AIII) Se reserva sólo para pacientes con dislipidemia severa refractaria o con antecedentes de enfermedad cardiovascular

INTI. Inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa: AZT, ddI, 3TC, d4T, TDF y ABC

INNTI. Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa: nevirapina, efavirenz.

IP. Inhibidores de proteasa: saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir, darunavir.

Extraido de Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral 2007. Comité Técnico Asesor de la Dirección de Sida y ETS del Ministerio de Salud de la Nación Argentina

Formulario para relevamiento de datos de historias clínicas

ID:_____

Enfermedad marcadora	**Fecha de diagnóstico**
Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmón	
Cáncer cervical invasivo	
Coccidioidomicosisextrapulmonar	
Criptococcosis extrapulmonar	
Cryptosporidiosis con diarrea más de 1 mes	
Citomegalovirosis en una localización fuera de hígado y sistema linfoganglionar	
Herpes simplex con úlceras mucocutáneas mayor de 1 mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis	
Histoplasmosis extrapulmonar.	
Demencia asociada al HIV	
Síndrome de desgaste	
Isosporidiasis con diarrea (más de 1 mes)	
Sarcoma de Kaposi en pacientes menores de 60 años	
Linfoma primario de cerebro	
Linfoma no Hodgkin o a células B o de un fenotipo inmunológico desconocido, o sarcoma inmunoblástico	
Micobacteriosis por M.avium diseminada	
Tuberculosis pulmonar o extrapulmomar	
Nocardiosis.	
Neumonía por Pneumocystis jiroveci (antes carinii)	
Neumonía bacteriana recurrente	
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	
Sepsis por Salmonella (no tifoidea) recurrente	
Strongiloidosis extraintestinal	
Toxoplasmosis cerebral.	
Encefalopatia chagásica	

Nivel de instrucción	Completo	Incompleto
Primario		
Secundario		
Universitario		
Analfabeto		

Factores de riesgo

UDI	Promiscuidad	Relación VIH+	Otros

Conducta sexual

Homosexual	Heterosexual

Datos de tratamiento

	1er Esquema	**Fecha de inicio**	**Fecha de término**
Con IP			
Sin IP			

	2do Esquema	**Fecha de inicio**	**Fecha de término**
Con IP			
Sin IP			

	3er Esquema	**Fecha de inicio**	**Fecha de término**
Con IP			
Sin IP			

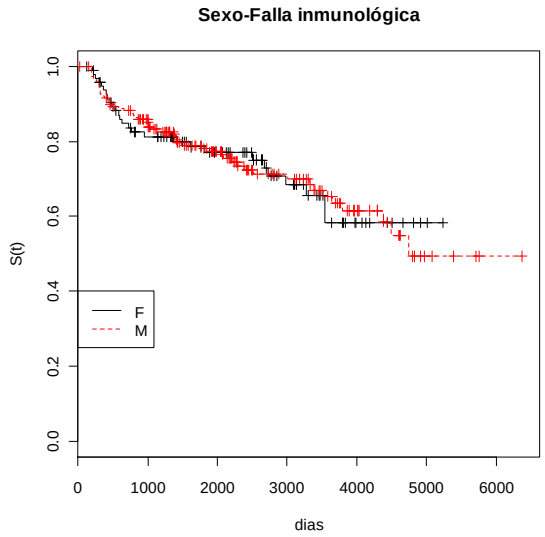
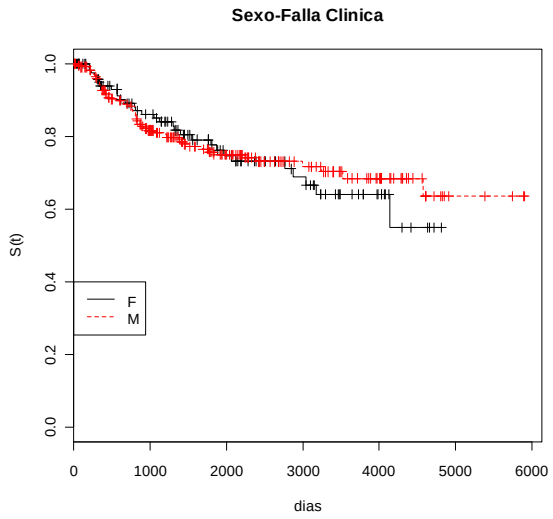
Interrupción	**Si**
	No

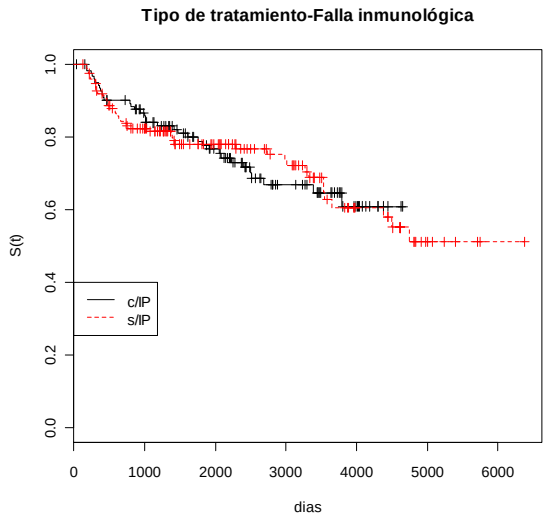
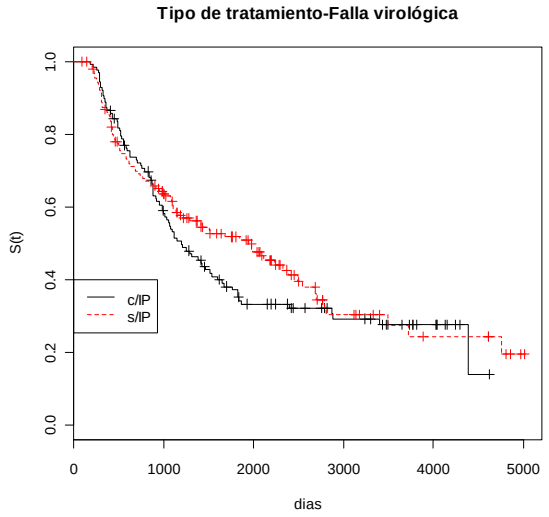
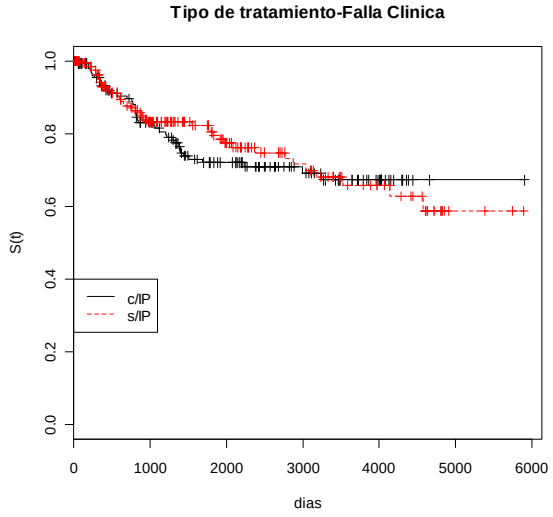
Profilaxis	**Si**
	No

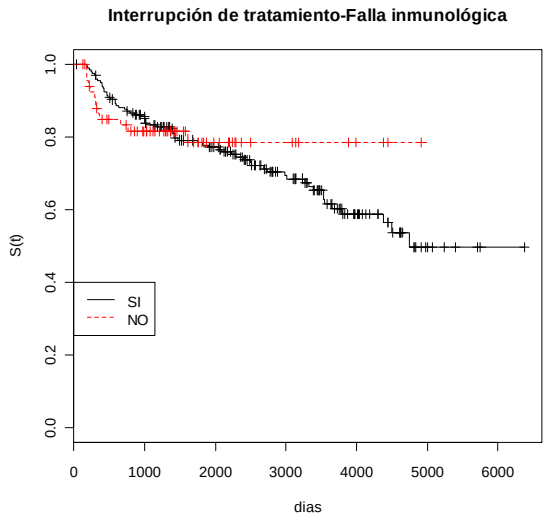
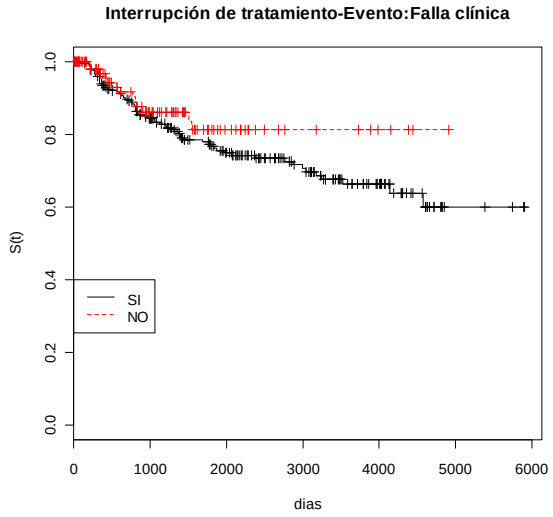
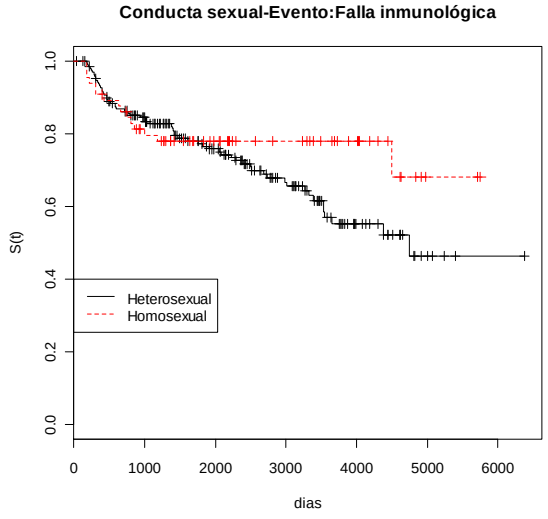
Enfermedades relacionadas	**Fecha de diagnóstico**
Angiomatosis bacilar	
Candidiasis orofaríngea.	
Candidiasis vulvovaginal persist.	
Displasia cervical severa o carcinoma “in situ”	
Síntomas constitucionales	
Leucoplasia oral vellosa	
Dos episodios de herpes zoster	
Listeriosis.	
Enf. inflamatoria pélvica aguda	
Neuropatía periférica	

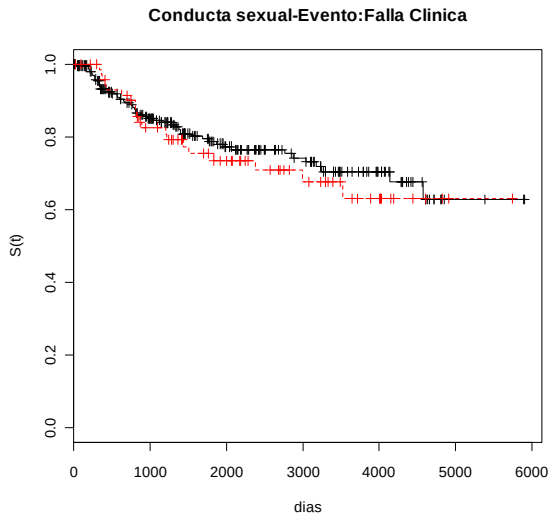
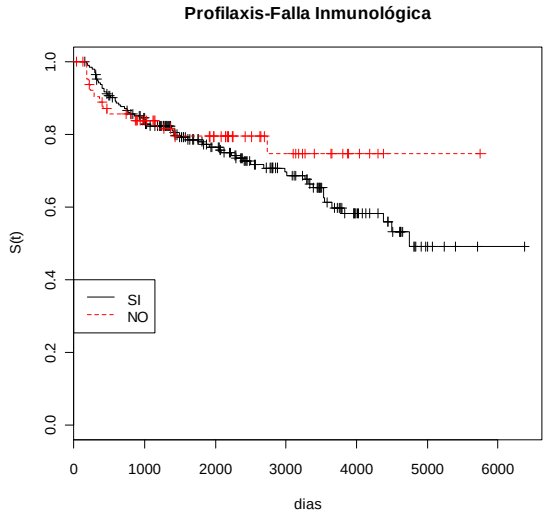
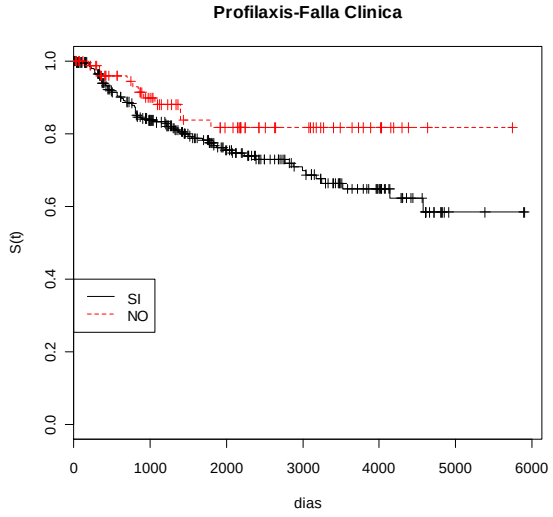
Anexo2

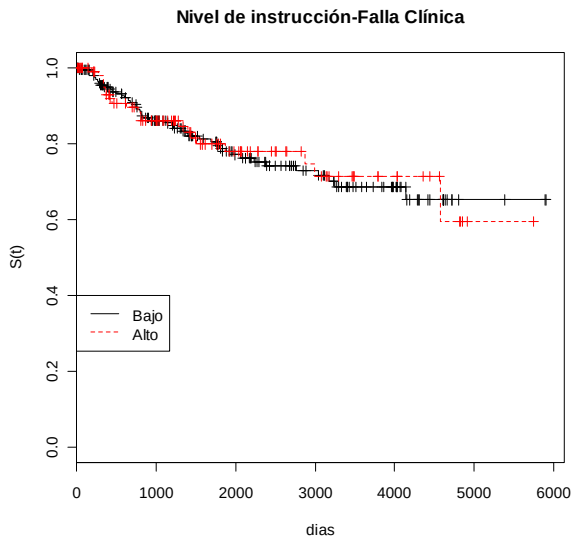
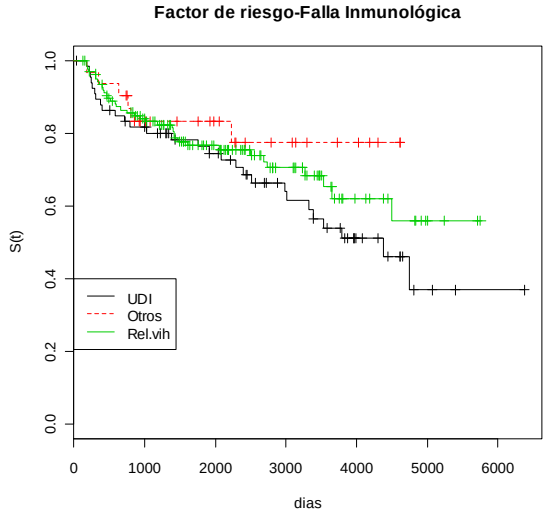
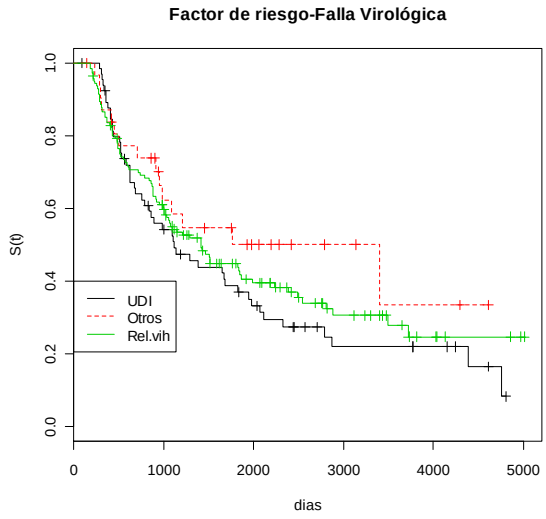
Curvas de Kaplan Meier para las variables incluidas en el estudio

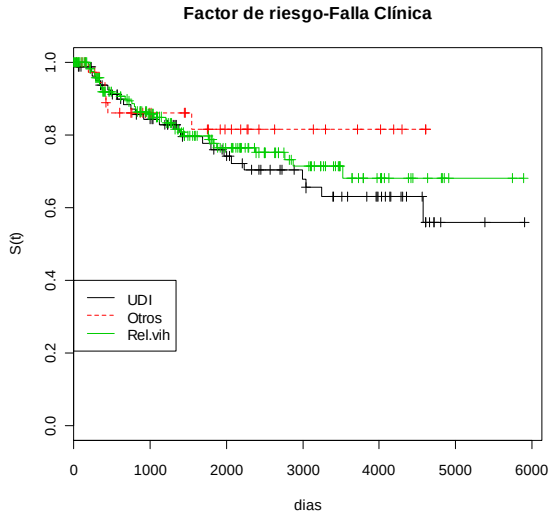
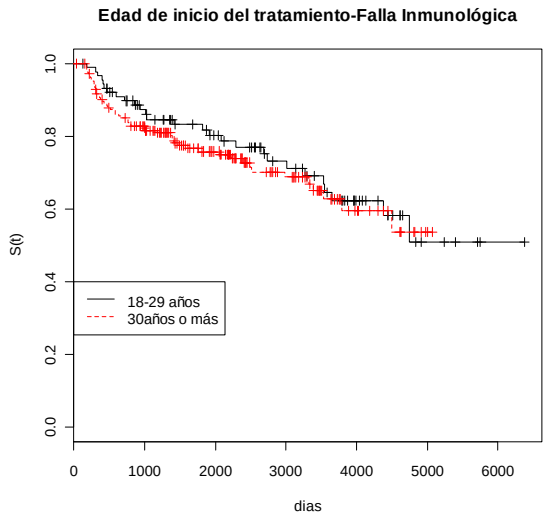
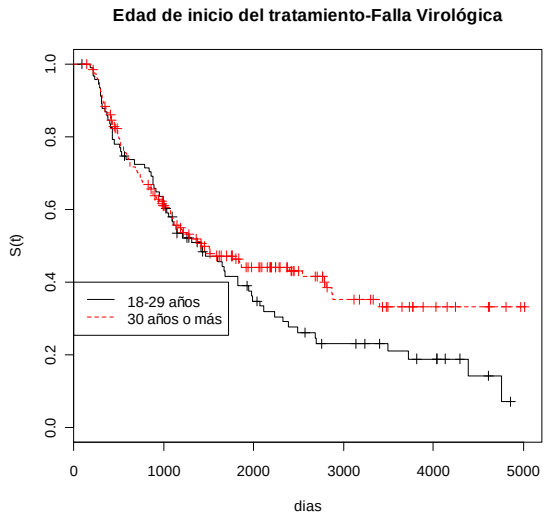
Curvas de Kaplan Meier para las variables incluidas en el estudio	N	p- valor de log-rank test
	275	1
	361	p= 0.802

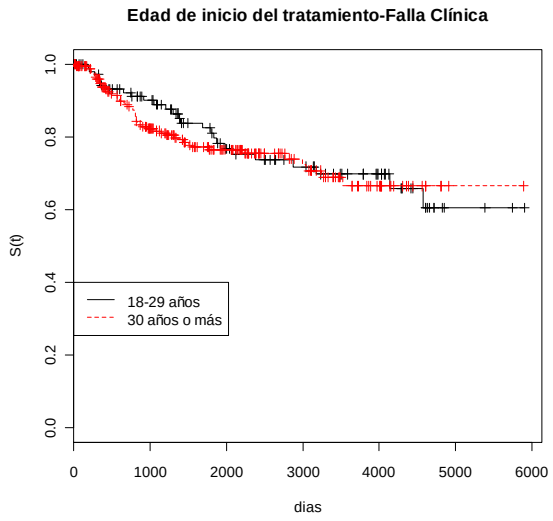
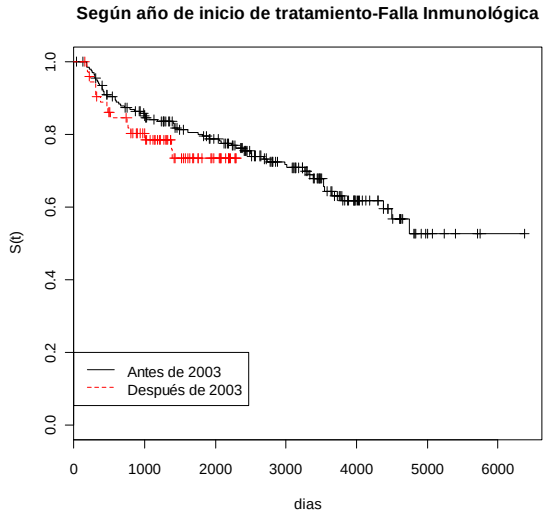
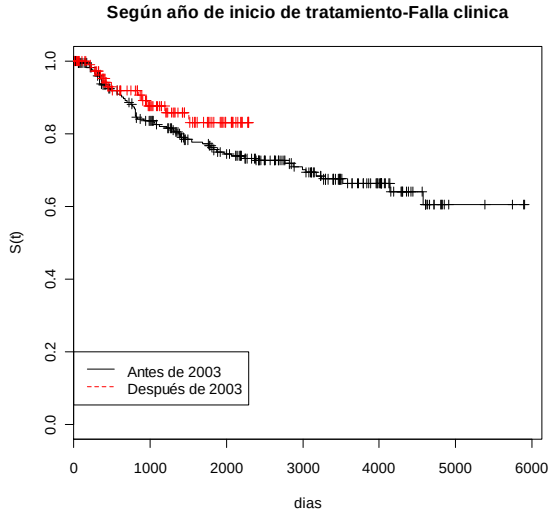
	275	p= 0.973
	281	p= 0.338
	361	p= 0.315

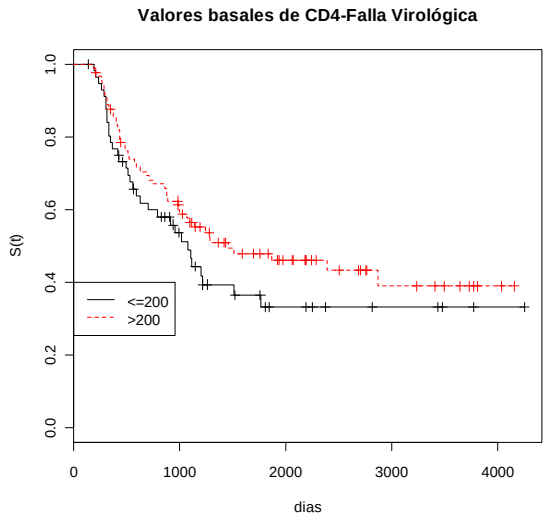
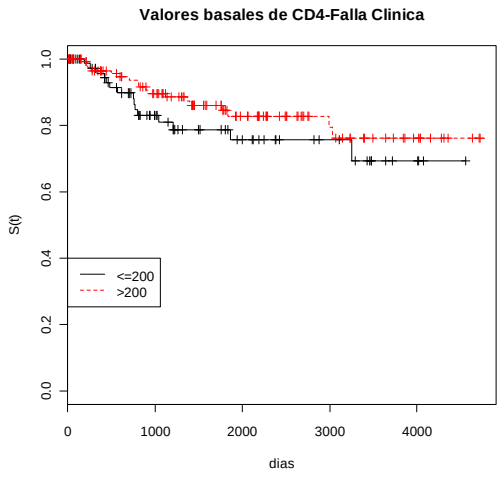
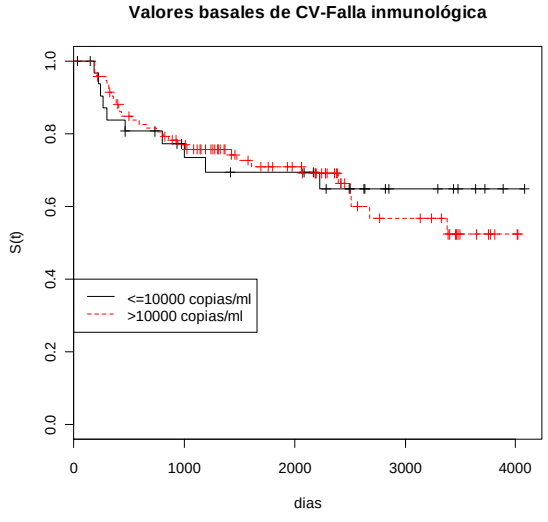
	266 (sobre 275)	p= 0.711
	349(sobre 361)	p= 0.238
	259(sobre 275)	p= 0.187

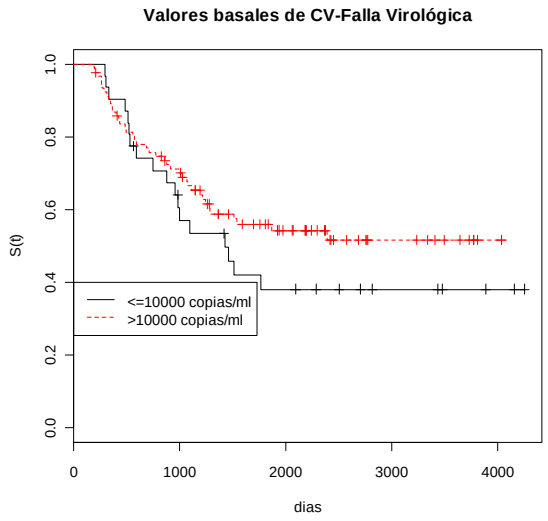
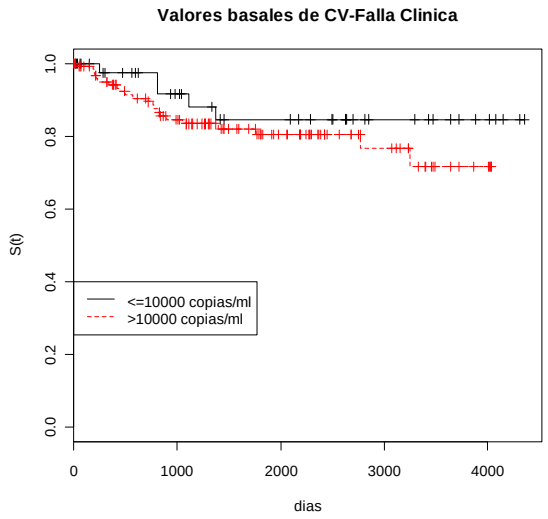
	336(sobre 361)	p= 0.589
	269(sobre 275)	p= 0.39
	355 (sobre 361)	p= 0.0744

	321(sobre 361)	p= 0.882
	236 (sobre 275)	p= 0.253
	239 (sobre 281)	p= 0.311

	306 (sobre 361)	p= 0.535
	275	p= 0.518
	281	p= 0.106

	361	p= 0.671
	275	p= 0.285
	361	p= 0.197

	147 (sobre 281)	p= 0.201
	211(de 361)	p= 0.24
	127 (de 275)	p= 0.824

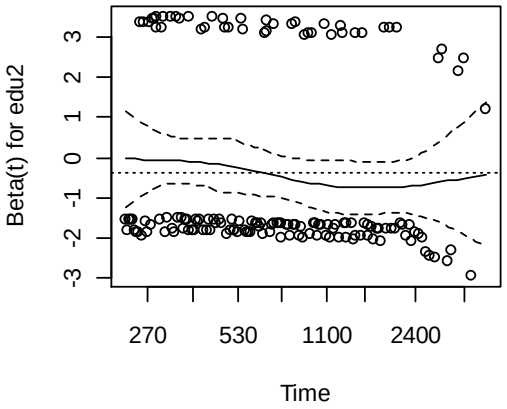
	123 (de 281)	p= 0.255
	176 (de 361)	p= 0.296

Anexo3

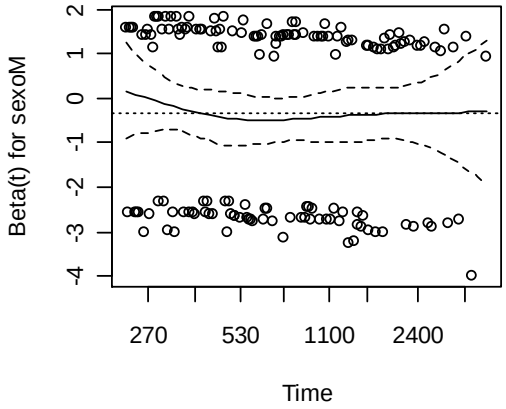
Gráficos de residuos de Schoenfeld y Martingale

Gráficos de residuos de Schoenfeld (a, b y c) y Martingale (d) para el modelo propuesto para falla virológica (mV)

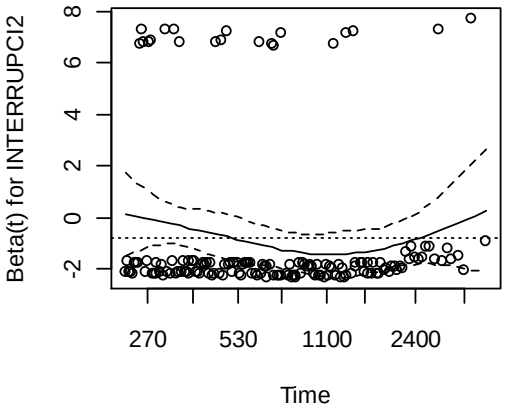
a)Modelo:mV.Nivel de instrucción



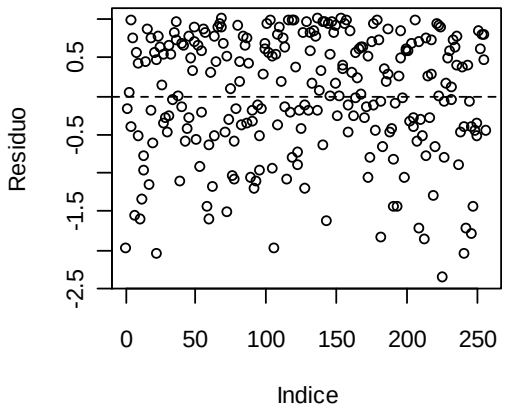
b)Modelo:mV.Sexo



c)Modelo:mV.Interrupción

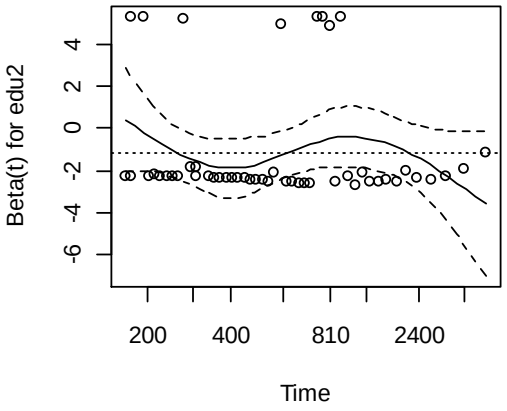


d)Residuos Martingale. Modelo:mV

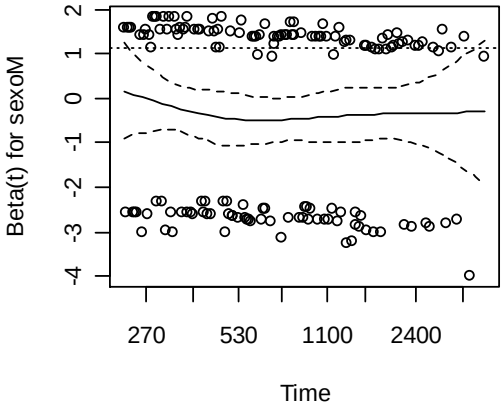


Gráficos de residuos de Schoenfeld (a, b) y Martingale (c) para el modelo propuesto para falla inmunológica (mI)

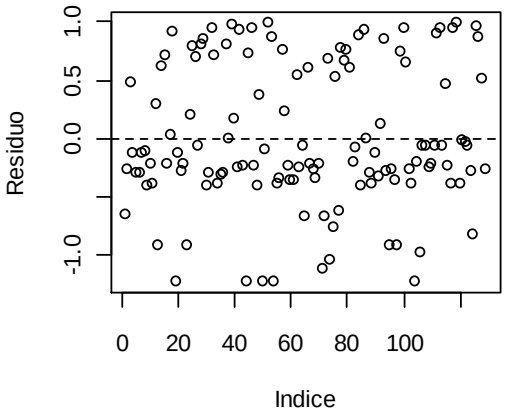
a)Modelo:ml.Nivel de instrucción



b)Modelo:ml. Valores basales de CD4

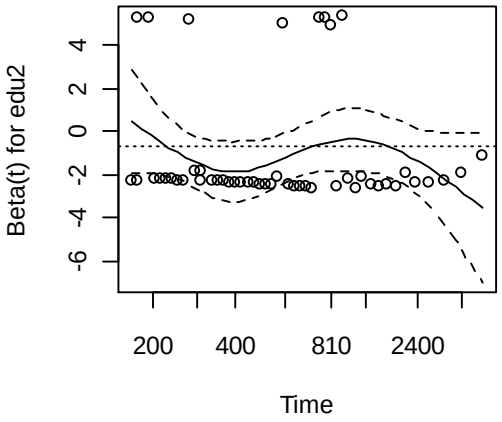


c)Residuos Martingale. Modelo:ml

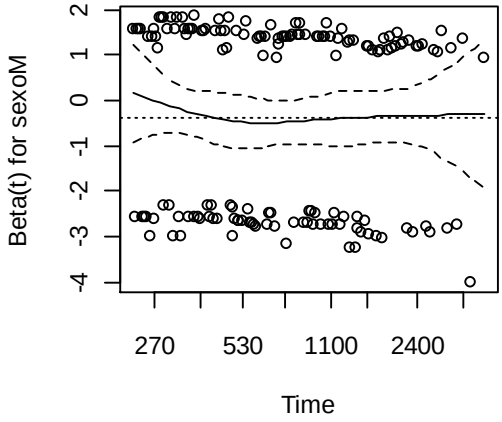
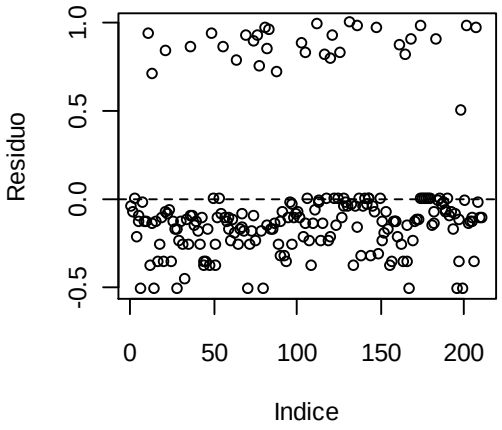


Gráficos de residuos de Schoenfeld (a, b) y Martingale (c) para el modelo propuesto para falla clínica (mC)

a)Modelo:mC.Tipo de tratamiento



b)Modelo:mC. Valores basales de CD



c)Residuos Martingale. Modelo:mC