

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“SOBREVIDA DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE
LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA –VIH- DURANTE EL PRIMER
AÑO DEL DIAGNÓSTICO”**

Análisis de sobrevida realizado con expedientes de la Clínica Familiar
Luis Ángel García del Hospital General San Juan de Dios, enero 2014 a diciembre 2015

julio-agosto 2016

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

LUIS BENJAMÍN GODÍNEZ CÓRDOVA

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2016

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

El estudiante:

Luis Benjamín Godínez Córdova 200817469

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

“SOBREVIDA DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA –VIH- DURANTE EL PRIMER AÑO DEL DIAGNÓSTICO”

Análisis de sobrevida realizado con expedientes de la Clínica Familiar Luis Ángel García del Hospital General San Juan de Dios, enero 2014 a diciembre 2015

julio-agosto 2016

Trabajo asesorado por la Dra. Blanca Elizabeth Samayoa Herrera y revisado por la Dra. Karin Danna Casasola Mazariegos, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el diez de octubre del dos mil dieciséis


DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS
DECANO



El infrascrito Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que el estudiante:

Luis Benjamín Godínez Córdova 200817469

Presentó el trabajo de graduación titulado:

**“SOBREVIDA DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA –VIH- DURANTE EL PRIMER
AÑO DEL DIAGNÓSTICO”**

Análisis de sobrevida realizado con expedientes de la Clínica Familiar
Luis Ángel García del Hospital General San Juan de Dios, enero 2014 a diciembre 2015

julio-agosto 2016

El cual ha sido revisado por el Dr. José Pablo de León Linares y, al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Coordinación, se le autoriza continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala el diez de octubre del dos mil dieciséis.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador



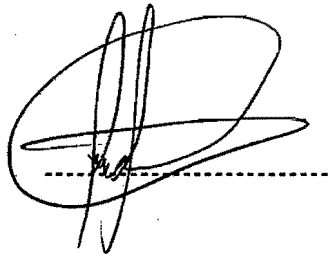
Guatemala, 10 de octubre del 2016

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinación de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informo que yo:

Luis Benjamín Godínez Córdova



Presenté el trabajo de graduación titulado:

**“SOBREVIDA DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA -VIH- DURANTE EL PRIMER
AÑO DEL DIAGNÓSTICO”**

Análisis de sobrevida realizado con expedientes de la Clínica Familiar
Luis Ángel García del Hospital General San Juan de Dios, enero 2014 a diciembre 2015

julio-agosto 2016

Del cual la asesora y la revisora se responsabilizan de la metodología,
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de
la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

Firmas y sellos

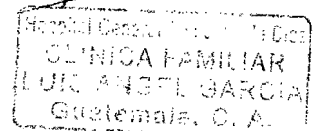
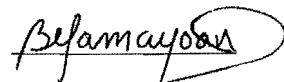
Revisora: Dra. Karin Danna Casasola Mazariegos

No. de registro de personal 16524



**DRA. KARIN CASASOLA
MÉDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 6030**

Asesora: Dra. Blanca Elizabeth Samayoa Herrera



Hospital General San Juan de Dios
**CLÍNICA FAMILIAR
LUIS ÁNGEL GARCÍA
Guatemala, C. A.**

Acto que dedico:

A mis padres, a quiénes les debo todo. A mi papá Luis Godínez por ser mi compañero de entrenamiento, por todos los kilómetros que hemos recorrido uno al lado del otro, o más bien, uno de tras del otro. A mi mamá Inés Córdova por todo su apoyo, porque sin ella nunca hubiera llegado tan lejos.

Mis hermanos, a Inés por ser la mejor hermana mayor que alguien puede pedir, por compartir toda su sabiduría conmigo, a Lorena por todos los buenos momentos que hemos compartido a lo largo de esta carrera, a Roberto y a Flavio porque con ustedes siempre me sentí feliz.

Mis abuelos, Inés Adelina Juárez, porque es para mí una segunda mamá, a Flavio Manuel Córdova por enseñarme a siempre detenerme a admirar el cielo, la naturaleza y toda la obra de Dios, a Luis Pablo Godínez por enseñarme el valor de la puntualidad y un trabajo bien hecho, a Virginia Mazariegos, a quien recuerdo con mucho cariño.

A mi sobrino Leonel Benjamín, para quién espero ser un gran ejemplo.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a mis profesores.

A mis compañeros, Jorge, Pablo, Cesar, Herberth, Vielka, Kenneth, Charlie y Willy.

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la sobrevida de los pacientes durante el primer año del diagnóstico de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana –VIH–, en la Clínica Familiar Luis Ángel García del Hospital General San Juan de Dios del 2014 al 2015. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Análisis de sobrevida realizado con 66 expedientes clínicos mediante una revisión sistemática utilizando un instrumento diseñado por el investigador. **RESULTADOS:** De los sujetos de estudio: 45 (70%) fueron de sexo masculino; 53 (80.3%) ladinos; con un promedio de edad de (μ) 43.56 años; 25 (37.9%) sin escolaridad; 29(49.9%) solteros; 41 (62.1%) residentes del departamento de Guatemala y 42 (63.6%) heterosexuales. Características clínicas: carga viral basal μ : 5.3 \log_{10}/mm^3 , hemoglobina μ : 10.8 g/dl; CD4 basal μ : 73.8 cel/mm^3 ; glóbulos blancos μ : 7.4 cel/mm^3 . A 12 días de seguimiento el 50% de la población continuaba con vida, a los 90 días el 19% continuaba con vida. Cuarenta muertes estuvieron relacionadas directamente con el VIH. La toxoplasmosis cerebral fue la causa de muerte más frecuente. El inicio de terapia antirretroviral de alta actividad disminuyó el riesgo instantáneo de morir en un 88% p : <0.001; IC95% 0.057–0.293. **CONCLUSIONES:** La sobrevida de la población estudiada fue inferior a la reportada en la literatura, la mitad de la población había muerto a los 12 días después del diagnóstico, y tres cuartas partes lo habían hecho a los 90 días de seguimiento, ocho de cada diez muertes fueron relacionadas al VIH, el inicio de terapia antirretroviral constituye un factor protector de muerte asociada al VIH.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, Infecciones por el VIH, primer año del diagnóstico.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2. OBJETIVOS | 3 |
| 2.1. General..... | 3 |
| 2.2. Específicos | 3 |
| 3. MARCO TEÓRICO | 5 |
| 3.1. Epidemiología del VIH | 5 |
| 3.1.1. Epidemiología del VIH en Guatemala | 7 |
| 3.2. Dinámica de la propagación del Virus de Inmunodeficiencia Humana | 8 |
| 3.2.1. Mecanismos de transmisión | 8 |
| 3.3. Determinantes que influyen la propagación del Virus de la Inmunodeficiencia Humana | 9 |
| 3.3.1. Comportamiento sexual..... | 9 |
| 3.4. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida e infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana | 10 |
| 3.4.1. Definición del caso..... | 10 |
| 3.4.2. Descripción general de las etapas de la infección por el VIH..... | 11 |
| 3.4.3. SIDA e infección por el VIH avanzada | 18 |
| 3.5. Principales causas de muerte en pacientes con el VIH/SIDA | 20 |
| 3.5.1. Toxoplasmosis cerebral | 20 |
| 3.5.2. Criptococosis extrapulmonar | 24 |
| 3.5.3. Tuberculosis | 28 |
| 3.6. Antecedentes..... | 36 |
| 3.7. Contextualización del área de estudio | 37 |
| 3.7.1. Generalidades del departamento de Guatemala..... | 37 |
| 3.7.2. Clínica Familiar Luis Ángel García..... | 38 |
| 4. POBLACIÓN Y MÉTODOS | 39 |
| 4.5. Tipo y diseño de la investigación | 39 |
| 4.6. Unidad de análisis | 39 |
| 4.6.1. Unidad primaria de muestreo..... | 39 |
| 4.6.2. Unidad de análisis | 39 |
| 4.6.3. Unidad de información..... | 39 |
| 4.7. Población y métodos | 39 |
| 4.7.1. Población..... | 39 |
| 4.7.2. Marco muestral..... | 39 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.7.3. | Muestra | 39 |
| 4.8. | Selección de los sujetos a estudio | 40 |
| 4.8.1. | Criterios de inclusión | 40 |
| 4.8.2. | Criterios de exclusión | 40 |
| 4.9. | Definición y operacionalización de variables..... | 41 |
| 4.10. | Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos | 43 |
| 4.10.1. | Técnica de recolección de datos | 43 |
| 4.10.2. | Procedimiento | 44 |
| 4.10.3. | Instrumento | 44 |
| 4.10.4. | Formulario de recolección de datos | 44 |
| 4.11. | Procesamiento y análisis de datos | 44 |
| 4.11.1. | Procesamiento | 44 |
| 4.11.2. | Análisis | 46 |
| 4.12. | Alcances y límites | 47 |
| 4.12.1. | Límites de la investigación | 47 |
| 4.12.2. | Alcances | 48 |
| 4.13. | Aspectos éticos de la investigación | 48 |
| 4.13.1. | Principios éticos generales..... | 48 |
| 4.13.2. | Categoría de riesgo..... | 49 |
| 5. | RESULTADOS | 51 |
| 6. | DISCUSIÓN..... | 61 |
| 7. | CONCLUSIONES..... | 65 |
| 8. | RECOMENDACIONES..... | 67 |
| 9. | APORTES | 69 |
| 10. | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 71 |
| 11. | ANEXOS | 85 |
| 11.1 | Anexo marco teórico | 85 |
| 11.2 | Formulario de recolección de datos..... | 93 |
| 11.3 | Anexo análisis estadístico | 96 |

1. INTRODUCCIÓN

La infección por el VIH/SIDA es una pandemia mundial, con casos notificados en prácticamente todos los países. A finales del 2014, se estimaba que 36,9 millones de personas estaban viviendo con la infección por el VIH de las cuales solo el 48% sabían que estaban infectadas. Ese mismo año se produjeron aproximadamente 2.1 millones de nuevas infecciones, de los cuales 240,000 fueron en niños. Anualmente 1.6 millones de muertes son relacionadas con el VIH/SIDA y se estima que el 95% de las personas que viven con el VIH/SIDA residen en países de bajos y medianos ingresos.¹⁻³ El VIH es la primera causa de muerte en el mundo como resultado de un único agente infeccioso.⁴

Aunque la epidemia del VIH en América Latina y el Caribe se ha visto ensombrecida por el cuadro más dramático en el África subsahariana y en Asia, se estima que 1,7 millones de personas están viviendo con el VIH en esta región, 5,7% del total de personas infectadas en todo el mundo.^{1,2} Para el 2011 en América Latina y el Caribe 521,000 personas en la región estaban recibiendo Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA)^{1,3,5,6} lo que la convierte en la región con la tasa más alta de cobertura con un 64% de los elegibles para el tratamiento de acuerdo con las directrices actuales del tratamiento del VIH de la OMS,⁶ además, cinco naciones latinoamericanas que ya han alcanzado el 80% de la cobertura.^{3,4} En contraste con una cobertura de sólo el 31% en la mayor parte del mundo en desarrollo.⁶ A pesar de los avances, en América Latina y el Caribe alrededor de 41,000 personas mueren anualmente a causa del VIH/SIDA.^{1,3,5}

La situación en Guatemala es menos alentadora, para el año 2013 se estimó que 62,000 personas mayores de 15 años estaban infectadas con el VIH, de las cuales un 40% eran mujeres, lo que coincide con el cambio sociodemográfico observado en otros países subdesarrollados.^{8,9} El 87% de los pacientes se presentaron en estadíos avanzados de la infección, lo que refleja una mala captación por parte de los centros especializados, al igual que una mala prevención y educación. Debido a que el estadio de la infección en el que son diagnosticados influye negativamente en el pronóstico, a pesar de recibir el tratamiento y la atención adecuadas, las muertes relacionadas con el VIH/SIDA continúan aumentando, aunque esto quizás es reflejo de una mejoría en los sistemas de notificación. Aun así, se estima que en el 2013 unos 16,000 pacientes recibieron TARAA, lo que representa una cobertura del 75% de los pacientes elegibles para recibirlo, y de éstos, según estimaciones del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), alrededor del 73% continuaron con el tratamiento durante los 12 meses siguientes. Sin embargo, se estima que el sub-registro asciende al 50%.^{1,2,6,10,11}

En el año 2013 se reportaron alrededor de 3,600 nuevas infecciones, lo que representa una reducción aproximada del 20% con respecto al 2005. Pero en ese mismo año, aproximadamente 2,600 personas murieron a causa del VIH/SIDA, el doble que en el 2005.^{1,2,6,10,11} A diferencia de los países desarrollados en donde los pacientes que recibieron TARAA, ahora tienen una mortalidad y casusas de muerte similares a las de la población general, en Guatemala la mortalidad en pacientes con infección por el VIH/SIDA continúan siendo mayor que la de la población no infectada. Aunque las causas específicas continúan siendo subregistradas debido a la falta de un sistema de reporte vinculado.

La cohorte MANGUA con 21,697 pacientes, es el grupo más grande de personas VIH-positivas compilados en América Central, y esta tiene una amplia representación de la población total del VIH registrada en toda Guatemala.⁸ Sin embargo, debido a que no existe un sistema de notificación vinculado, se dificultó la recolección de información y la confiabilidad de los datos. Además, debido a que aproximadamente un 76% de los pacientes que son captados por el sistema de salud, se presentan en estadíos avanzados de la infección por el VIH/SIDA, la mortalidad continúa siendo alta. Existe una importante necesidad de describir las causas de muerte en los pacientes con infección por el VIH durante el primer año del diagnóstico, que es donde la mortalidad es más alta.^{21,22} Una mejor comprensión de los patrones y factores de riesgo para la mortalidad por causas específicas en la era de la TARAA, puede ayudar en el desarrollo de una atención adecuada a las personas infectadas por el VIH e informar a las directrices para la gestión de los factores de riesgo.²²

Los estudios recientes se han enfocado en su mayoría en la respuesta al tratamiento, los esquemas más efectivos, seguros y con mejor apego, y el momento ideal para iniciarlo. Lo que genera una brecha en el conocimiento, sobre todo en entornos en donde la red de servicios públicos no es capaz de captar a todos los pacientes y generalmente los capta en estadíos muy avanzados. Un estudio realizado en la Clínica Familiar Luis Ángel García (CFLAG) analizó la causa de muerte en 471 pacientes entre los años 2006 y 2013. Los investigadores determinaron que las infecciones oportunistas, representaban el 48.2% de todas las muertes y de estas, la histoplasmosis diseminada fue responsable del 31.7% de las muertes. En base a estos resultados se estudiaron las causas de muerte durante el primer año de diagnóstico de la infección por el VIH durante el 2014 al 2015.

2. OBJETIVOS

2.1 General

- 2.1.1** Determinar la sobrevida de los pacientes durante el primer año del diagnóstico de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana –VIH-, en la Clínica Familiar Luis Ángel García del Hospital General San Juan de Dios del 2014 al 2015.

2.2 Específicos

- 2.2.1** Identificar las características epidemiológicas de la población a estudio, según: Edad, sexo, etnia, escolaridad, estado civil, lugar de residencia, procedencia, grupo de vulnerabilidad, tiempo de seguimiento hasta el evento de interés (muerte), defunción relacionada al VIH y a la causa de la muerte.
- 2.2.2** Identificar las características clínicas de la población a estudio según: Recuento de CD4+ basal, carga viral basal, nivel de hemoglobina, recuento de glóbulos blancos e inicio de TARA.
- 2.2.3** Comparar las características epidemiológicas y clínicas (carga viral basal, nivel de CD4 basal y nivel de hemoglobina) según la causa de muerte.
- 2.2.4** Establecer que características epidemiológicas y clínicas constituyeron factores predictores de la mortalidad durante el primer año del diagnóstico en la población a estudio.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Epidemiología del VIH

A finales del año 2013, el número estimado de personas infectadas con el VIH en todo el mundo era de 35,0 millones.¹ A escala mundial, la epidemia del VIH está disminuyendo, aunque aún persisten niveles elevados de nuevas infecciones por el VIH y muertes por el VIH/SIDA. 2,1 millones de personas, entre ellas 240.000 niños, habían sido recientemente infectadas con el VIH, y 1,5 millones murieron de SIDA en el 2013, sobre todo debido a un acceso inadecuado a la prevención y el tratamiento de la infección.¹

África continúa soportando una desproporcionada parte de la carga mundial del VIH: El 27% de las personas que viven con la infección por el VIH se encuentran en África meridional, y alrededor del 25% de las muertes por el SIDA en el 2011 ocurrieron en esta subregión. La mayoría de las nuevas infecciones por el VIH se producen en el África subsahariana, Asia y Europa del Este. Se estima que el 45% de las personas que actualmente viven con la infección por el VIH están entre las edades de 15 y 24 años de edad.¹

Las mujeres representan ahora casi la mitad (49%) de todas las personas infectadas por el VIH en todo el mundo,⁸ y en las regiones más afectadas, como África y el Caribe casi el 60% de las personas que tienen la infección por el VIH son mujeres. Las tasas de infección por el VIH de las mujeres jóvenes (15 a 24 años) son el doble que las de los hombres jóvenes, con aumentos sustanciales en el África subsahariana, con 3,1% de las mujeres jóvenes viviendo con la infección por el VIH frente al 1,3% de los hombres jóvenes.⁸ En los Estados Unidos y Europa occidental, a pesar de la reducción en el número de nuevos casos del SIDA como consecuencia de los avances en el tratamiento antirretroviral, un número constante de nuevas infecciones por el VIH se producen cada año, con evidencia de que, entre los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), el comportamiento de alto riesgo ha aumentado.¹⁴ Las tendencias indican que los esfuerzos de prevención del VIH están teniendo un impacto en varios de los países más afectados. Países de África Oriental y Occidental, Costa de Marfil, varios países del Caribe, la mayoría de los países del sudeste asiático, y del sur de la India, han reducido las tendencias en los porcentajes nacionales de prevalencia del VIH. En el 2011 en todo el mundo hubo más de 700.000 nuevas infecciones por el VIH menos que en el 2001.¹

Con un estimado de 83.000 nuevas infecciones por el VIH en el 2011, la tasa de prevalencia del VIH en América Latina sigue siendo en general baja y estable. El número total de personas que se estima están infectadas con el VIH es de 1,4 millones. Sin embargo, la transmisión del VIH sigue produciéndose entre las poblaciones en mayor riesgo de exposición, incluidos los trabajadores del sexo, sus clientes, usuarios de drogas inyectables, y en particular los HSH. La epidemia en América Latina fue similar inicialmente a la de América del Norte y Europa, con la mayoría de los casos ocurrieron entre los consumidores de drogas inyectadas y los HSH.¹

La vigilancia sistemática de la región es limitada, y la imagen es compleja, con el predominio de la transmisión de hombre a hombre en las principales ciudades de los países con niveles de infección por el VIH que varían entre el 10% y el 17% (México, Chile, Ecuador y Perú y varios países de América Central); en otros países (Argentina y Brasil), la inyección de drogas representa aproximadamente la mitad de todas las infecciones. En América Latina, la prevalencia del VIH se redujo en casi un 20% entre los jóvenes en el 2011, con una disminución mayor en los hombres jóvenes, el grupo en el que la mayoría de las infecciones por el VIH se producen en América Latina. Una gran proporción de los HSH a menudo también tienen relaciones sexuales con mujeres, lo que conduce a un aumento del número de infecciones por el VIH entre las mujeres.⁸ El comportamiento bisexual de parejas masculinas es una fuente importante de infección por el VIH para las mujeres en varios países de América Latina. Las tasas del VIH en mujeres embarazadas son generalmente bajas, aunque se encuentran estimaciones de las tasas de prevalencia superiores al 1% en Belice (2.3%), Guyana (1,1%), y las áreas urbanas de Brasil y Argentina. Alrededor de un tercio de todas las personas con el VIH en América Latina residen en Brasil.¹

De los países de América Central, especialmente Honduras ha sido ampliamente afectada por la transmisión heterosexual. Sin embargo, en general, las infecciones por el VIH son más altas entre los trabajadores sexuales y sus clientes, y entre los HSH. En el Caribe, la tasa de prevalencia del VIH en adultos se estima en un 1,0%. La prevalencia del VIH es más alta en la República Dominicana y Haití, que en conjunto representan casi tres cuartas partes de las 230.000 personas infectadas con el VIH en el Caribe.¹ Las tasas de prevalencia del VIH muestran claros signos de disminución de estos dos países, pero el SIDA sigue siendo una de las principales causas de muerte

entre los adultos. La disminución de las tasas del VIH también están documentadas en las Bahamas, Barbados y Cuba. La infección por el VIH en el Caribe es un verdadero mosaico de diferentes patrones epidemiológicos determinados por la interacción local de diversos factores determinantes de riesgo de transmisión del VIH. En el 2013, las tasas de prevalencia del VIH entre los HSH eran el 37,6% en Trinidad y Tobago, el 19,4% en Guyana, y el 18,6% en Haití.¹ El uso de drogas y sexo por drogas (principalmente cocaína y crack) son los principales factores de riesgo en las Bahamas, Bermudas, Puerto Rico y Trinidad y Tobago. Por último, la transmisión heterosexual es la predominante en Haití y en la vecina República Dominicana. Entre las profesionales del sexo, una tasa de prevalencia del VIH del 8,4% se ha encontrado en Haití, con 4,6% en Jamaica y 16,6% en Guyana.¹

3.1.1 Epidemiología del VIH en Guatemala

En Guatemala se estima que existen 63,000 personas mayores de 15 años infectadas con el VIH, de las cuales el 40% son mujeres, a diferencia de las naciones más ricas de América Latina como Argentina y Brasil, en donde la transmisión por drogas inyectables representa una importante fuente de contagio, la transmisión sexual heterosexual continúa siendo la mayor fuente de propagación del virus con aproximadamente el 92% de los pacientes infectados reportando el contacto sexual como su fuente de contagio.^{1,11} Mientras que la transmisión vertical representa poco más del 3%, la transmisión por uso de drogas representa menos del 1% y en el 3% de los casos reportados la fuente de contagio no se pudo determinar.¹⁰ La prevalencia entre mujeres embarazadas, al igual que la mayoría de países de América Latina, es inferior al 1% (0.53%) y la tasa de prevalencia general es del 11.9 por 100,000 habitantes.¹⁰ Se han hecho grandes avances para disminuir la transmisión en los trabajadores sexuales y sus usuarios, en el 2013, por ejemplo, el 98% de los trabajadores sexuales reportó haber utilizado un condón en su último encuentro sexual.¹ El avance ha sido menos alentador en los HSH, otro grupo de riesgo, en donde, también en el 2013, solo el 61% de los hombres reportaron el uso de condón en su último encuentro sexual anal, una reducción del 15% con respecto al 2009.¹

3.2 Dinámica de la propagación del Virus de Inmunodeficiencia Humana

3.2.1 Mecanismos de transmisión

A nivel mundial, la infección por el VIH se transmite predominante por vía sexual. El coito heterosexual sin protección representa la mayoría de los casos de infección por el VIH en el África subsahariana y algunos países del Caribe y Asia, pero la situación es algo diferente en el resto del mundo. La eficiencia media baja de la penetración vaginal para la transmisión del VIH en ausencia de factores de amplificación ahora ha sido bien documentada, especialmente para la transmisión de mujer a hombre.¹⁵ Una epidemia heterosexual sostenida y fulminante, sólo se explica por una ocurrencia común de factores que amplifican la transmisión heterosexual, probablemente, además de patrones de alto riesgo en el comportamiento sexual.¹⁶

Los factores que pueden aumentar la eficiencia de la transmisión heterosexual del VIH incluyen una mayor viremia o inmunodeficiencia más avanzada en la pareja infectante, una infección primaria aguda, el coito anal receptivo, el sexo durante la menstruación, la falta de circuncisión masculina y la presencia de otras enfermedades transmitidas sexualmente. La carga viral del VIH-1 se ha demostrado que es el principal determinante del riesgo de transmisión en parejas serodiscordantes.¹⁷

En contraste con los de los países de ingresos altos, la mayoría de mujeres embarazadas en la mayoría de los países en desarrollo todavía no tienen acceso a intervenciones para prevenir la transmisión del VIH de madre a hijo, aunque la situación ha mejorado mucho en numerosos países, desde el 10% de las mujeres embarazadas con el VIH en el 2004, a más del 30% a finales del año 2007 y al 61% en el 2011.¹

La inyección de drogas se calcula que representa aproximadamente un tercio de las nuevas infecciones fuera de África.¹⁸ El VIH se ha propagado considerablemente entre los usuarios de drogas inyectables en partes de Asia, Europa del Este, América Latina y el Caribe; esta extensión se ha producido a

medida que las drogas inyectadas ha reemplazado el tabaquismo y la inhalación como una forma más rentable de administración de las drogas.¹⁴

La transfusión de sangre contaminada por el VIH, sigue siendo una fuente de infección por el VIH en algunas partes del mundo en desarrollo, como consecuencia de la falta de aplicación de las políticas nacionales para la transfusión, el reclutamiento de donantes voluntarios y no remunerados, la adecuada selección de la sangre recogida, y estrategia para su uso racional. Las indicaciones clínicas para las transfusiones de sangre apropiadas a menudo no se cumplen fuera de las grandes ciudades de los países de bajos ingresos.^{14,19}

3.3 Determinantes que influyen la propagación del Virus de la Inmunodeficiencia Humana

La epidemia del VIH se encuentra todavía en una fase temprana en la mayoría de las partes del mundo en desarrollo, con la continuación de la distribución geográfica y el cambio de los patrones epidemiológicos. Una multitud de variables influye en la propagación del VIH y la prevención en estas regiones resulta particularmente difícil.²⁰ Es la compleja combinación e interacción de estos factores de riesgo directos (comportamiento) e indirectos, y las vulnerabilidades, los que determinan cómo y cuándo el VIH se propaga en la población.^{14,20}

3.3.1 Comportamiento sexual

El comportamiento sexual es el determinante más importante de la propagación del VIH en la mayoría de las partes del mundo: Alrededor del 85% de la transmisión del VIH es sexual, ya sea a través del pene-vagina o anal.¹ Tal comportamiento es heterogéneo entre y dentro de poblaciones. El comportamiento de la propia pareja es tan relevante para el riesgo de infección por el VIH como el comportamiento propio. En algunas partes de África subsahariana, en parejas discordantes, muchas parejas tienen tanto mujeres con el VIH como también hombres con el VIH.¹⁵ Sin embargo, fuera de África, en la mayoría de los escenarios, hasta el 80% de las mujeres con el VIH en relaciones estables a largo plazo han sido infectadas por su pareja. Los datos sugieren que una proporción creciente de mujeres con infección por el VIH en América Latina y la mayor parte de Asia tienen a sus propios maridos, como su único contacto sexual.¹

3.4 Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida e Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

El Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida es la manifestación más grave de un espectro clínico de la enfermedad causada por la infección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. El síndrome se define por la aparición de infecciones oportunistas graves, neoplasias u otras manifestaciones que amenazan la vida, que resultan de la inmunosupresión progresiva inducida por el VIH.¹⁴ El SIDA fue reconocido por primera vez a mediados de 1981, cuando se reportaron casos inusuales de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y sarcoma de Kaposi en hombres homosexuales jóvenes, previamente sanos en las ciudades de Nueva York, Los Ángeles y San Francisco.^{21,22} La documentación posterior de casos entre las personas con hemofilia, receptores de transfusiones de sangre y entre los usuarios de drogas inyectables (UDI) heterosexuales y sus parejas sexuales, sugirió que, un agente transmisible era la probable causa de los defectos inmunológicos característicos del SIDA.¹⁴ En 1983, dos años después de los primeros informes del SIDA, un retrovirus citopático fue aislado en las personas con el SIDA.^{23,24}

3.4.1 Definición del caso

Aclarar la definición del caso de la infección por el VIH es importante para fines de vigilancia epidemiológica y de salud pública. Organizaciones tales como el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud (OMS), han establecido definiciones para estandarizar la descripción de los casos de infección por el VIH. A pesar de que reflejan la evaluación diagnóstica clínica para la infección por el VIH, estas definiciones de los casos no tienen la intención de servir como base para las decisiones clínicas en pacientes individuales.²⁵

3.4.1.1 Clasificación del CDC

Los criterios de laboratorio del CDC para la definición de casos de infección por el VIH incluyen un resultado positivo en un algoritmo multitest o una prueba serológica para el VIH positiva (tabla 1, anexo 11.1).²⁶ Esta definición de caso es inclusiva de algoritmos de pruebas que no incorporan ensayos de Western blot o de inmunofluorescencia.²⁵

La definición del caso del CDC también clasifica la infección por el VIH, basada en el recuento absoluto de células CD4 como estadio uno (recuento de células CD4 >500 células/microlitro), estadio dos (recuento de células CD4 de 200 a 499 células/microlitro), o estadio tres (recuento de células CD4 <200 células/microlitro). Los criterios para el estadio tres también se cumplen por la presencia de una enfermedad oportunista de estadio tres (es decir, SIDA) (tabla 2, anexo 11.1). El sistema de clasificación también incluye el estadio de infección 0, que se define como infección temprana (con un resultado negativo o indeterminado para el VIH dentro de los 180 días antes de la primera prueba positiva confirmada), independientemente del recuento de las células CD4 o la presencia de enfermedades oportunistas.²⁵

3.4.1.2 Clasificación de la OMS

La definición del caso de infección por el VIH de la OMS incluye: 1) un resultado positivo en una prueba de anticuerpos del VIH confirmada por un resultado positivo en una segunda prueba de anticuerpos del VIH diferente y/o 2) una prueba virológica positiva confirmada por una segunda prueba virológica.²⁷ El sistema de clasificación de la OMS para la estadificación de la infección establecida por el VIH utiliza criterios tanto inmunológicos (tabla 3, anexo 11.1) como clínicos (tabla 4, anexo 11.1).

3.4.2 Descripción general de las etapas de la infección por el VIH

La infección por el VIH se puede dividir en las siguientes etapas:

- Transmisión viral
- Infección aguda por el VIH (también llamada infección por el VIH primaria aguda o síndrome de seroconversión)
 - Seroconversión
 - Establecimiento del punto de equilibrio viral
- Infección crónica por el VIH
 - Asintomática
 - Infección temprana por el VIH sintomática
 - SIDA caracterizado por las células CD4 <200 células/microlitro o la presencia de cualquier condición que define el SIDA (tabla 5, anexo 11.1)
 - Infección por el VIH avanzada caracterizada por un recuento de células CD4 <50 células/microlitro.

3.4.2.1 Transmisión viral

3.4.2.1.1 **Modo de adquisición** — La infección por el VIH por lo general se adquiere a través de las relaciones sexuales, la exposición a sangre infectada, o transmisión perinatal. La distribución de las formas de transmisión de la infección por el VIH varía en los diferentes países. Mientras que, en áreas con recursos limitados, el sexo vaginal es responsable de hasta un 70 al 80 por ciento de las infecciones por el VIH, y la transmisión perinatal, y el UDI de 5 a 10 por ciento cada una.¹ En contraste, en entornos con disponibilidad de recursos, el contacto sexual de varón a varón y el UDI pueden llegar a representar alrededor de la mitad de los casos.²⁵

3.4.2.2 **Infección temprana y aguda por el VIH**— En la literatura se han utilizado diferentes términos para referirse a intervalos variables después de la infección inicial con el virus, incluyendo aguda, reciente, primaria, e infección temprana por el VIH. Es recomendable utilizar el término "infección temprana por el VIH" para referirse al periodo aproximado de seis meses después de la adquisición del VIH y utilizar el término "infección aguda por el VIH" para referirse a la infección sintomática temprana.²⁵

Etapas de la infección temprana— La dinámica viral e inmunológica después de la transmisión del VIH se pueden caracterizar utilizando la clasificación Fiebig, que consta de seis etapas (tabla 6, anexo 11.1).²⁸ Aunque la clasificación de Fiebig se utiliza normalmente para fines de investigación, cada vez es más relevante para la práctica clínica debido a la creciente conciencia de las ventajas del reconocimiento de la infección temprana y aguda por el VIH con el fin de permitir la iniciación de la terapia antirretroviral temprana, que tiene varios beneficios conocidos y potenciales.²⁵

Presentación clínica — El síndrome retroviral agudo se caracteriza por fiebre, linfadenopatía, dolor de garganta, sarpullido, mialgias/artralgias y dolor de cabeza, a pesar de que una proporción de pacientes con infección por el VIH temprana será asintomática.²⁵ En la infección temprana por el VIH, que es un período de replicación viral rápida e infección de las células CD4, el nivel de

ARN viral es normalmente muy alto (por ejemplo, >100.000 copias/ml) y el recuento de células CD4 puede caer transitoriamente. La presencia de síntomas y enfermedad prolongada (>14 días) durante la infección temprana parece estar correlacionada con una progresión más rápida hacia el SIDA.²⁹ Existe evidencia para concluir que el riesgo de progresión a un diagnóstico definitorio del SIDA es sustancialmente mayor en aquellos con síntomas agudos que en los que sintomáticos o sintomáticos leves.^{25,30}

3.4.2.2.1 Seroconversión— La seroconversión se refiere al desarrollo de los anticuerpos detectables contra antígenos del VIH. El momento de la seroconversión después de la infección con el VIH depende de la sensibilidad de la prueba serológica (tabla 7, anexo 11.1). Como las pruebas serológicas son cada vez más sensibles, en la mayoría de los pacientes infectados por el VIH se ha documentado la seroconversión durante la infección temprana, es decir, dentro de los primeros seis meses después de la infección.²⁵

3.4.2.2.2 Establecimiento del punto de equilibrio viral — Aproximadamente seis meses después de la infección, la viremia plasmática alcanza un nivel estacionario (punto de equilibrio viral); las células citotóxicas CD8 desempeñan un papel fundamental en lograr ese equilibrio y evitar una mayor caída en las reservas de las células CD4. Los niveles del punto de equilibrio viral están estrechamente relacionados con la tasa de progresión de la enfermedad en ausencia de terapia antirretroviral, que es marcadamente variable. Una pequeña proporción de seroconvertidores demuestran control virológico temprano en la infección sin terapia antirretroviral.^{14,25}

3.4.2.3 Infección por el VIH crónica sin SIDA

El período de la infección crónica por el VIH, después de la infección temprana, la seroconversión y el establecimiento del punto de equilibrio viral, pero antes del desarrollo de la inmunosupresión severa, se caracteriza por la estabilización de la carga viral y una disminución progresiva del conteo de células CD4. El tiempo medio desde la adquisición del VIH hasta un recuento de las células CD4 <200 células/microlitro es de aproximadamente ocho a diez años.²⁵

3.4.2.3.1 **Infección asintomática**— Durante esta etapa, la mayoría de los pacientes infectados por el VIH son asintomáticos. Sin embargo, incluso en ausencia de los principales signos o síntomas, muchos pacientes infectados tienen linfadenopatía generalizada al examen físico.²⁵ La linfadenopatía generalizada persistente (LGP) se define como ganglios linfáticos agrandados que involucran al menos dos sitios no contiguos distintos de los ganglios inguinales, por más de tres a seis meses sin una explicación alternativa.³¹ Los ganglios linfáticos de estos pacientes son generalmente simétricos, ligeramente agrandados, móviles, indoloros, de consistencia gomosa, y situado en las cadenas cervicales, submandibulares, occipitales, y axilares.¹⁴ En el paciente infectado por el VIH sin inmunosupresión severa u otros síntomas clínicos, generalmente la etiología de la linfadenopatía simétrica. no amerita más estudio.²⁵

3.4.2.3.2 **Infección sintomática**— La mayoría de pacientes infectados por el VIH permanecen asintomáticos, aparte de la posible linfadenopatía generalizada, durante la infección crónica antes del desarrollo de la inmunosupresión severa (por ejemplo, recuento de las células CD4 <200 células/microlitro). Sin embargo, ciertos síndromes clínicos se observan con mayor frecuencia y gravedad en el contexto de la infección por el VIH, particularmente cuando el recuento de las células CD4 disminuye (tabla 8, anexo 11.1).

Aunque la mayoría de complicaciones asociadas al VIH ocurren o empeoran con la inmunosupresión severa, muchas pueden ocurrir con recuentos de las células CD4 >200 células/microlitro. Muchos de los signos y síntomas que se describen en la infección por el VIH sin inmunosupresión severa, afectar la piel o las membranas mucosas. Además de candidiasis orofaríngea o vulvovaginal recurrente o persistente y leucoplasia vellosa oral, la dermatitis seborreica es un hallazgo inicial de la infección por el VIH. La foliculitis bacteriana, en particular debido a *Staphylococcus aureus*, también es común. La aparición de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) adquirido en la comunidad ha afectado de manera desproporcionada a las personas infectadas por el VIH, que parecen tener una mayor colonización por SARM en comparación con los no infectados.³² Además, las manifestaciones del virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela zoster (VVZ), y las infecciones por virus del papiloma humano (VPH) a menudo son más graves (por ejemplo, con

recurrencias o una progresión más rápida) en el ámbito de la infección por el VIH.¹⁴

Otras infecciones también se producen con mayor frecuencia en el contexto de la infección por el VIH, incluso en ausencia del SIDA, incluyendo la infección por *Streptococcus pneumoniae*. infecciones de transmisión sexual, como la sífilis y las infecciones por los virus de la hepatitis B y C también son comunes debido a las rutas comunes de transmisión, y tienen consecuencias más graves en las personas infectadas por el VIH que no reciben terapia antirretroviral.^{14,25,33}

Algunos pacientes pueden tener síntomas constitucionales inespecíficos, como fiebre de bajo grado, fatiga y sudores nocturnos ocasionales antes de la aparición de la inmunosupresión severa. Algunos síntomas pueden ser atribuibles a complicaciones no infecciosas de la infección por el VIH. Estos incluyen complicaciones cardiovasculares, endocrinas, neuropsiquiátricas, hematológicas, y oncológicas.

Las enfermedades definitorias del SIDA (tabla 4 y tabla 5, anexo 11.1) en ocasiones puede ocurrir en recuentos de las células CD4 >200 células/microlitro; sin embargo, su presencia, por definición, clasificaría a un individuo como con el SIDA.^{14,25}

Dinámica viral y latencia — El análisis virológico en pacientes con infección asintomática por el VIH que no están en tratamiento antirretroviral muestran altas tasas de replicación del VIH y la destrucción de un promedio de 109 células CD4 diariamente.^{14,34} Sin embargo, la muerte celular y la sustitución están cercanas al equilibrio durante esta fase de la enfermedad; por lo tanto, la disminución en el recuento de las células CD4 es normalmente lenta y se logra un estado relativamente estable a pesar de haber tasas de recambio de la carga viral del VIH y las células CD4 notablemente altas. Como un ejemplo, los niveles del ARN del VIH por lo general se mantienen estables en el tiempo con sólo raros cambios excediendo a un 1 log.³⁵

La vida media del VIH en el suero es de aproximadamente 1,2 días, cerca de 24 horas intracelularmente, y cerca de 6 horas como virus extracelular.³⁴ Alrededor del 30 por ciento del total de la carga viral del cuerpo cambia a diario. Además, cada día se cambian de un 6 a un 7 por ciento del total de las células CD4, y todas las células CD4 del cuerpo cambian cada 15 días. A partir de estas observaciones se puede concluir que el SIDA es principalmente una consecuencia de la replicación continua y de alto nivel del VIH, y que eventualmente lleva a la destrucción de las células CD4, ya sea por daño directo por el virus, o por mecanismos mediados por el sistema inmune.³⁶

El tejido linfoide sirve como el principal reservorio para el VIH. Los estudios de los nódulos linfáticos en etapas tempranas de la infección revelan altas concentraciones extracelulares del VIH en los procesos foliculares de las células dendríticas dentro de los centros germinales y predominantemente del VIH intracelular en su forma latente. La carga viral en las células mononucleares de la sangre periférica es relativamente baja en las etapas iniciales de la infección. La arquitectura de los ganglios linfáticos se altera y más copias del VIH se liberan en el torrente sanguíneo conforme la enfermedad progresa.²⁵

La erradicación de este reservorio latente del VIH ha sido un foco de nuevas intervenciones dirigidas a la curación de la infección. Sin embargo, las técnicas de diagnóstico todavía no son lo suficientemente sensibles para confirmar con precisión la eliminación del depósito viral. Esto fue ilustrado por un estudio de dos pacientes infectados por el VIH en TARAA que fueron sometidos a trasplantes de células madre por enfermedades malignas hematológicas.³⁷ Después de los trasplantes, mientras que los pacientes continuaron con la TARAA, tenían niveles virales en plasma indetectables en ensayos de reacción en cadena de polimerasa cuantitativa sensible (PCR) y de cultivos mononucleares de sangre periférica o en tejido linfoide asociado al intestino, y ni el ARN viral ni el ADN proviral fueron detectables en las células. Sin embargo, después de la interrupción de la TARAA, ambos pacientes experimentaron viremia sintomática de rebote varios meses después. El análisis filogenético de las secuencias virales en

cada paciente sugirió que sólo unas pocas células infectadas de forma latente contribuyeron al rebote viral.^{14,25,37}

Disminución del recuento de células CD4— La información disponible a partir de los estudios clínicos muestra una considerable variación entre el recuento de células CD4 de los pacientes durante las etapas iniciales de la infección, pero se sabe que la gran mayoría de los pacientes experimentan una disminución progresiva en el recuento total de las células CD4. También se ha observado que la tasa de disminución de las células CD4 se correlaciona con la carga viral. En un estudio el recuento de las células CD4 disminuyó en un promedio de 4 por ciento al año por 1 log de copias/ml de ARN del VIH.³⁸ Otros factores, tales como el subtipo del VIH o el fondo genético del anfitrión, también están asociados con el ritmo de disminución del CD4 recuento de las células.²⁵

Los estudios de la historia natural de la infección por el VIH basados en poblaciones de HSH han sugerido que el recuento medio de las células CD4 es de aproximadamente 1000 células/microlitro antes de la seroconversión y disminuye a 780 células/microlitro en los seis meses siguientes a la seroconversión, y es de 670 células/microlitro al año.³⁹ En un gran estudio prospectivo de pacientes con fechas de infección por el VIH bien estimadas, el tiempo medio estimado desde la infección a la disminución del recuento de las células CD4 <500 células/microlitro fue de 1,19 años.⁴⁰

La rápida disminución de las células CD4 periféricas en las primeras etapas de la infección por el VIH puede reflejar la destrucción de las células CD4 o un desplazamiento éstas desde la sangre periférica hacia el tejido linfático. Después de un año, el ritmo de descenso de las células CD4 disminuye, en promedio 50 células/microlitro por año, con un rango de disminución por año de 30 a 90 células/ microlitro.^{14,25,39,40} En consecuencia, existe un amplio periodo de tiempo de progresión a la inmunosupresión avanzada (es decir, recuento de las células CD4 <200 células/microlitro).

La inmunidad humoral disminuye con el tiempo. Las células B presentan un aumento de la expresión de marcadores de activación y proliferación. Además, en la infección por el VIH avanzada, las células B se someten a diferenciación terminal que conduce a un aumento de la secreción de inmunoglobulinas, aunque muchos de estos anticuerpos no son específicos. Un subgrupo de pacientes mantiene el recuento de las células CD4 alto y a menudo se conocen como no progresores a largo plazo.²⁵

3.4.3 SIDA e Infección por VIH avanzada

3.4.3.1 Definición

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida es el resultado de la infección crónica por el VIH y la consiguiente reducción de las células CD4. Se define como un recuento de las células CD4 <200 células/microlitro o la presencia de cualquier condición definitoria del SIDA (tabla 5, anexo 11.1), independientemente del recuento de las células CD4. El término infección avanzada por el VIH a menudo se utiliza para referirse a la infección cuando el recuento de las células CD4 es inferior a 50 células/microlitro.¹⁴

3.4.3.2 Condiciones definitorias de SIDA

Estas incluyen infecciones oportunistas principalmente, pero también ciertas enfermedades malignas, así como condiciones sin clara etiología alternativa que se piensa están relacionadas con la infección por el VIH no controlada, tales como el síndrome de desgaste o la encefalopatía. Los criterios para condiciones definitorias del SIDA enumerados por el CDC (tabla 5, anexo 11.1) y la OMS (Tabla 4, anexo 11.1) varían ligeramente.

Antes de la introducción y el uso generalizado de la terapia antirretroviral, las enfermedades asociadas con el SIDA eran la causa principal de morbilidad y mortalidad asociada con la infección por el VIH. En un estudio de personas infectadas por el VIH atendidas en sitios seleccionados en los Estados Unidos, las enfermedades oportunistas, definitorias de SIDA fueron diagnosticados en 10,658 hombres y 2,324 mujeres entre 1992 y 1997.⁴¹ La neumonía por *Pneumocystis*

jiroveci fue la enfermedad oportunista inicial más común, que se produjo en el 35,9 por ciento, seguida de la candidiasis esofágica, el sarcoma de Kaposi, el síndrome de desgaste, y la infección diseminada por *Mycobacterium avium* (12.4, 11.6, 7.8, y 6.4 por ciento, respectivamente).

Estas enfermedades oportunistas suelen producirse cuando el recuento de las células CD4 ha disminuido a <200 células/microlitro⁴² En un análisis de datos de una cohorte bien descrita de HSH infectados por el VIH en los EE.UU., el conteo promedio de las células CD4 al momento del diagnóstico de una complicación definitoria del SIDA fue de 67 células/microlitro, con aproximadamente el 10 por ciento de los pacientes desarrollando un diagnóstico definitorio del SIDA con un recuento de las células CD4 ≥ 200 células/microlitro.⁴³ Ciertas infecciones oportunistas, como la infección diseminada por *M. avium* y la enfermedad por CMV, se presentan predominantemente con un recuento de las células CD4 <50 células/microlitro. En ausencia de la terapia antirretroviral, el tiempo medio de una afección característica del SIDA una vez que el recuento de las células CD4 fue inferior a 200 células/microlitro se estima en 12 a 18 meses.⁴⁴

3.4.3.3 Hallazgos adicionales Más allá de las enfermedades oportunistas clásicas que se clasifican como condiciones definitorias del SIDA (tabla 5 y tabla 4, anexo 11.1), un sinnúmero de otros hallazgos son comunes en el ámbito de la inmunosupresión severa de la infección por el VIH. Los hallazgos que se pueden presentar con recuentos altos de las células CD4, tales como candidiasis mucocutánea, leucoplasia vellosa oral, dermatitis seborreica e infecciones herpéticas, se producen con mayor frecuencia cuando el recuento de las células CD4 es inferior a 200 células/microlitro. El molusco contagioso, la angiomatosis bacilar, la exacerbación de la psoriasis e infecciones graves por sarna también son más frecuentes con la inmunosupresión severa.^{14,25}

Las aberraciones hematológicas son también muy comunes en el entorno del SIDA. La Anemia, la leucopenia, la linfopenia, o la trombocitopenia se encuentran en más del 40 por ciento de los pacientes que se presentan con un recuento de las células CD4 <200 células/microlitro. La linfopenia significativa puede ser un indicador de un bajo recuento de las células CD4 en el contexto de una infección por el VIH cuando la prueba no está disponible. Con frecuencia se observa

hipergammaglobulinemia policlonal. Muchos de estos anticuerpos no son específicos, lo que puede explicar en parte la paradoja entre los altos niveles circulantes de inmunoglobulinas y un mayor riesgo de infecciones bacterianas que se produce en la fase final del SIDA.

3.4.3.4 El pronóstico

La supervivencia mediana de los pacientes con infección por VIH avanzada (recuento de células CD4 <50 células/microlitro) es de 12 a 18 meses en ausencia de terapia antirretroviral. La mayoría de los pacientes que mueren de complicaciones relacionadas con el SIDA tienen un recuento de células CD4 en este rango.²⁵

3.5 Principales causas de muerte en pacientes con el VIH/SIDA

3.5.1 Toxoplasmosis Cerebral

La toxoplasmosis es la infección del sistema nervioso central más común en pacientes con el SIDA que no están recibiendo la profilaxis adecuada.^{45,46} Esta infección tiene una distribución mundial y es causada por el parásito protozoo intracelular, *Toxoplasma gondii*. Las personas inmunocompetentes con toxoplasmosis primaria son generalmente asintomáticos, y la infección latente pueden persistir durante la vida del hospedador. En pacientes inmunodeprimidos, especialmente los pacientes con el SIDA, el parásito puede reactivarse y causar la enfermedad, por lo general cuando el recuento de las células CD4 es inferior a 100 células/microlitro.^{45,47}

3.5.1.1 Epidemiología

La probabilidad de desarrollar toxoplasmosis reactivada es tan alta como el 30 por ciento entre los pacientes de SIDA con un recuento de las células CD4 <100 células/microlitro que son seropositivos para el toxoplasma y que no están recibiendo profilaxis eficaz o la TARAA.^{48,49} El sitio más común de reactivación es el sistema nervioso central (SNC).⁵⁰ El factor de riesgo más importante para el desarrollo de toxoplasmosis extracerebral es la inmunosupresión avanzada (por ejemplo, recuento de las células CD4 <100 células/microlitro).^{50,51}

3.5.1.2 Transmisión

En los seres humanos, la toxoplasmosis se adquiere normalmente a través de la ingestión de los ooquistes infecciosos, por lo general de tierra o arena para gatos contaminados con heces felinas, o carne poco cocida de un animal infectado. Cuando los seres humanos ingieren los ooquistes del *T. gondii*, los microorganismos invaden el epitelio intestinal y difunden por todo el cuerpo. A continuación, se enquistan en cualquier tipo de células nucleadas y puede permanecer en estado latente dentro de los tejidos del hospedador durante la vida de este.⁵⁰

La prevalencia de la infección por el *T. gondii* varía sustancialmente entre los distintos países y oscila entre aproximadamente el 11 por ciento en Estados Unidos a más del 80 por ciento en algunos países europeos, latinoamericanos, y países africanos.⁵² En general, la seroprevalencia de anticuerpos contra el *T. gondii* en los pacientes infectados por el VIH refleja la tasa de seropositividad en la población general y no está relacionado con tener un gato.⁵³ Sin embargo, la prevalencia puede estar asociada con la edad más que con cualquier otro factor de riesgo.⁵⁴

Antes de la introducción de la TARAA, la incidencia de la encefalitis toxoplásmica (ET) en pacientes con el SIDA reflejaba las tasas de seropositividad en esta población. Sin embargo, el uso generalizado de la terapia antirretroviral ha disminuido la incidencia de la ET. Entre los pacientes infectados por el VIH en los Estados Unidos, el número anual de hospitalizaciones relacionadas con la toxoplasmosis alcanzó un máximo de más de 10,000 en el 1995, se redujo drásticamente a 3,643 en el 2001, y luego disminuyó a 2,985 en el 2008.⁵⁵ La toxoplasmosis extracerebral es mucho menos común que la enfermedad del SNC.⁵¹

3.5.1.3 Presentación clínica

La reactivación de la toxoplasmosis se presenta con mayor frecuencia con signos y síntomas de enfermedad del sistema nervioso central en pacientes infectados por el VIH con un recuento de las células CD4 <100 células/microlitro. La enfermedad extracerebral también puede ocurrir, y puede estar presente en más de un sitio. No hay hallazgos de laboratorio de rutina que sean específicos para la

toxoplasmosis. Sin embargo, la LDH puede estar notablemente aumentada en pacientes con toxoplasmosis diseminada y con enfermedad pulmonar. La evaluación del líquido cefalorraquídeo (LCR) por lo general revela una pleocitosis mononuclear moderada y proteínas aumentadas.^{50,56}

3.5.1.3.1 Encefalitis Toxoplásmica — Los pacientes con encefalitis por toxoplasma típicamente se presentan con dolor de cabeza y/u otros síntomas neurológicos. La fiebre generalmente esta, pero no de forma fiable, presente. Los déficits neurológicos focales o las convulsiones también son comunes. Los cambios en el estado mental van desde aburrimiento a estupor y coma, y puede ser el resultado de la encefalitis global y/o aumento de la presión intracraneal.⁴⁵

3.5.1.4 Enfoque de diagnóstico

En la mayoría de los pacientes, la terapia se inicia después de hacer un diagnóstico de la encefalitis toxoplásmica (ET) presunto, en lugar de definitivo. Un diagnóstico definitivo de ET requiere un síndrome clínico compatible (por ejemplo, dolor de cabeza, síntomas neurológicos, fiebre), la identificación de una o más lesiones masivas de imágenes del cerebro, y la detección del organismo en una muestra de biopsia.⁵² Sin embargo, para la mayoría de pacientes que presentan enfermedad del sistema nervioso central (SNC), un diagnóstico presuntivo de ET se hace con el fin de evitar una biopsia cerebral, dada la morbilidad y mortalidad asociadas del procedimiento.⁵⁰

Un diagnóstico presuntivo puede hacerse si el paciente tiene un recuento de las células CD4 <100 células/microlitro, no ha estado recibiendo profilaxis eficaz para prevenir la toxoplasmosis, y tiene todas las características siguientes:

- Un síndrome clínico compatible
- Un anticuerpo IgG positivo para *T. gondii*
- Imágenes cerebrales (imágenes por resonancia magnética preferentemente) que demuestra un aspecto típico radiográfica (por ejemplo, múltiples lesiones realzadas en forma de anillo)

Si estos criterios están presentes, hay una probabilidad del 90 por ciento que el diagnóstico sea ET.⁴⁷ Para los pacientes que pueden someterse de forma segura a una punción lumbar, el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) también se debe

realizar para evaluar la evidencia de *T. gondii*, así como otras causas infecciosas y no infecciosas de las lesiones del SNC. Si la toxoplasmosis se identifica mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el diagnóstico de ET es aún más probable.^{50,57}

3.5.1.5 Tratamiento

El tratamiento de la toxoplasmosis en pacientes infectados por el VIH incluye el tratamiento antimicrobiano dirigido contra el *T. gondii*, así como la TARAA para la recuperación inmune.

El tratamiento antimicrobiano dirigido contra el *T. gondii* implica una fase inicial para tratar los síntomas agudos, seguido de tratamiento de mantenimiento para reducir el riesgo de recurrencia. La toxoplasmosis extracerebral se trata con los mismos regímenes que la ET, aunque la respuesta puede no ser tan favorable. Para algunos pacientes (por ejemplo, los que reciben TARAA con recuperación inmunológica), la terapia de mantenimiento puede ser interrumpida.⁵⁰

3.5.1.5.1 Tratamiento inicial — Se prefiere un régimen inicial que contiene sulfadiazina y pirimetamina. Este régimen es más eficaz en comparación con las opciones alternativas (por ejemplo, pirimetamina más clindamicina); sin embargo, se asocia con una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad cutánea. Los pacientes que reciben terapia de sulfadiazina no requieren trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) adicional para la profilaxis contra las infecciones por *P. jiroveci*. El régimen inicial de fármaco se administra por vía oral y debe ser dosificado de la siguiente manera:^{47,50,52}

- Sulfadiazina (1000 mg cuatro veces al día en los pacientes <60 kg o 1500 mg cuatro veces al día en pacientes ≥60 kg). Si existen dudas acerca de la falta de adherencia, 2000 mg de sulfadiazina pueden ser administradas dos veces al día; Un estudio documentó parámetros farmacocinéticos equivalentes de este esquema de dosificación en comparación con 1000 mg, administrados cuatro veces al día.
- Pirimetamina (dosis de carga de 200 mg seguida de 50 mg al día en pacientes <60 kg o 75 mg al día en pacientes ≥60 kg).
- Leucovorina (10 a 25 mg al día). Este medicamento debe administrarse para prevenir la toxicidad hematológica inducida por pirimetamina.

3.5.1.6 Cuando iniciar la terapia antirretroviral

La mayoría de los pacientes con toxoplasmosis no están recibiendo la TAR en el momento del diagnóstico. Se debe iniciar la TAR después de dos semanas de haber iniciado el tratamiento para la toxoplasmosis, por lo general, tan pronto como es evidente que el paciente tolera la terapia de la toxoplasmosis. Aunque no hay estudios definitivos sobre el momento óptimo para iniciar la terapia antirretroviral en pacientes con toxoplasmosis, los beneficios de la TAR temprano (por ejemplo, la reducción de la progresión de la enfermedad y la muerte) se han demostrado en pacientes con una variedad de infecciones oportunistas, incluyendo algunos con toxoplasmosis.^{50,52}

3.5.2 Criptococosis extrapulmonar

La infección por *Cryptococcus neoformans* diseminada es una infección oportunista grave que se produce en los pacientes con el SIDA no tratado.⁵⁸ Aunque la infección criptocócica comienza en los pulmones, la meningitis es la manifestación más frecuente de la criptococosis encontrado entre las personas con inmunosupresión avanzada. Sin embargo, la infección se caracteriza más adecuadamente como "meningoencefalitis" en lugar de la meningitis ya que el parénquima cerebral es casi siempre implicado en el estudio histológico.⁵⁹

3.5.2.1 Epidemiología

A nivel mundial, se estima que aproximadamente 957,900 casos de meningoencefalitis criptocócica se producen cada año, lo que resulta en más de 600,000 muertes.^{60,61} La gran mayoría de los casos ocurren en los pacientes con el SIDA y un recuento de las células CD4 <100 células/microlitro. La región con el mayor número de casos estimados en el 2006 fue el África subsahariana (720,000 casos), seguida de Asia del Sur y del Sudeste (120,000 casos).⁶⁰ Aunque la incidencia de meningoencefalitis criptocócica ha disminuido en los pacientes que tienen acceso a la TAR,⁶² la criptococosis sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en el mundo en desarrollo, donde el acceso a la terapia antirretroviral es limitado y la prevalencia del VIH sigue siendo elevada.⁶³

El diagnóstico y tratamiento tempranos pueden ayudar a reducir la mortalidad relacionada con la meningitis criptocócica. Una forma de diagnosticar la infección

criptocócica temprano en el curso de la enfermedad es a través de la detección del antígeno criptocócico en el suero (CrAg), que se puede detectar al menos tres semanas antes de la aparición de síntomas neurológicos. La prevalencia de la antigenemia varía dependiendo de la zona geográfica. En los Estados Unidos, la prevalencia de antigenemia criptocócica entre los pacientes con un recuento de las células CD4 <100 células/microlitro fue del 3 por ciento, mientras que en Uganda la prevalencia entre estos pacientes fue del 13,5 por ciento.^{64,65}

3.5.2.2 Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la meningoencefalitis criptocócica típicamente comienzan con indolencia en un período de una a dos semanas. Los síntomas más comunes son fiebre, malestar general y dolor de cabeza. Se ven rigidez del cuello, fotofobia y vómitos en un cuarto a un tercio de los pacientes. Los pacientes rara vez se presentan con coma y muerte fulminante. Otros síntomas que sugieran enfermedad diseminada incluyen tos, disnea y erupción de la piel.⁶⁶ La pérdida visual y auditiva también han sido reportadas.⁵⁹

El examen físico inicial puede ser notable por el letargo o confusión en asociación con fiebre. En un informe, el 24 por ciento de los pacientes había alteración mental en la presentación, y el 6 por ciento se presentó con déficits neurológicos focales. Otras manifestaciones de la enfermedad diseminada pueden ser evidentes, incluyendo lesiones de la piel que se asemejan al molusco contagioso⁶⁶ y taquipnea. El aumento de la hipertensión diastólica puede ser el reflejo de un aumento de la presión intracraneal.⁶⁷ Los estudios generales de laboratorio son inespecíficos. Los pacientes con inmunosupresión avanzada pueden presentar leucopenia, anemia, hipoalbuminemia, y una fracción de anticuerpos gammaglobulina aumentado.⁶³

3.5.2.3 Diagnóstico

Se debe tener un alto índice de sospecha de meningitis criptocócica en pacientes con infección por VIH avanzada (recuento de células CD4 <100 células/microlitro) que presentan fiebre aislada y dolor de cabeza. La evaluación inicial incluye una historia clínica cuidadosa, examen neurológico, y el antígeno del criptococo en suero. La evaluación también debe incluir una punción lumbar para evaluar el aumento de la presión intracraneal y el cultivo del líquido cefalorraquídeo para

confirmar el diagnóstico en los pacientes con síntomas y/o un antígeno criptocócico en suero positivo (CrAg).⁵⁹

3.5.2.4 Tratamiento

Los agentes antifúngicos primarios utilizados para el tratamiento de la meningoencefalitis criptocócica incluyen desoxicolato de anfotericina B intravenosa o sus formulaciones lipídicas, flucitosina oral, y fluconazol oral. Para la mayoría de los pacientes, se prefieren las preparaciones liposómicas de la anfotericina B para reducir al mínimo el riesgo de toxicidad y mejorar la capacidad de dar un período de inducción sin interrupción del tratamiento. Los antifúngicos de equinocandina no tienen una actividad significativa frente a *C. neoformans* y no deben ser utilizados para tratar esta infección.⁶⁸

La terapia de combinación con anfotericina B y flucitosina es fungicida, mientras que el fluconazol por sí solo es solamente fungistático. Es importante destacar que el uso de un régimen de fungicida durante la fase inicial de la terapia se ha asociado con mejores resultados clínicos.⁶⁹

3.5.2.4.1 Principios generales— El paciente infectado por el VIH con inmunosupresión avanzada (recuento de las células CD4 <50 células/microlitro) está en riesgo de meningoencefalitis criptocócica severa, la cual es uniformemente fatal en aproximadamente dos semanas si no se trata.⁷⁰ Los síntomas de presentación más comunes incluyen fiebre, dolor de cabeza, fotofobia, náuseas y vómitos; los pacientes con enfermedad aguda grave pueden presentar coma. Los predictores de mal pronóstico incluyen niveles del antígeno criptocócico en el líquido cefalorraquídeo altas (título >1: 1024), bajo peso corporal, pobre respuesta inflamatoria en el LCR (<20 células/ μ l de LCR), y un estado mental alterado a la presentación.⁷¹

3.5.2.5 Enfoque del tratamiento antifúngico

3.5.2.5.1 Inducción y consolidación — El enfoque preferido inicial al paciente con meningoencefalitis criptocócica incluye el tratamiento antimicótico combinado para la fase de inducción del tratamiento seguido de terapia de consolidación con fluconazol solo.⁶⁷

Para la mayoría de los pacientes, se recomienda la terapia de inducción con anfotericina B liposomal (3 a 4 mg/kg por vía intravenosa al día) más flucitosina (100 mg/kg por día por vía oral en cuatro dosis divididas) por un mínimo de dos semanas,⁶⁷ seguido de la terapia de consolidación con fluconazol en una dosis de 400 mg por vía oral una vez al día durante un mínimo de ocho semanas. Si la flucitosina no está disponible, se recomienda la anfotericina B liposomal (3 a 4 mg/kg IV al día) o el desoxicolato de anfotericina B (0,7 mg/kg IV al día) más fluconazol (800 mg al día por vía oral) durante un mínimo de dos semanas, seguido por tratamiento de consolidación con fluconazol en una dosis de 800 mg por vía oral diariamente durante un mínimo de ocho semanas.⁶⁷

La terapia de inducción se debe continuar, si aún no se observa una mejoría clínica o si aún no se ha conseguido una muestra de líquido cefalorraquídeo estéril en dos semanas. El régimen y la longitud de re-inducción serán guiados por la respuesta clínica y microbiológica. No se aconseja el uso de anfotericina B intratecal o intraventricular ya que la administración sistémica demuestra buena eficacia y estas otras rutas directas puede estar asociada con aracnoiditis.⁶⁷ Tales pacientes deben ser tratados en consulta con un médico de enfermedades infecciosas que tenga experiencia en el tratamiento de la criptococosis.

No hay un papel para los glucocorticoides empíricos durante la terapia de inducción. Esto es en contraste a otras condiciones (por ejemplo, meningitis tuberculosa) en el que se administran de manera rutinaria como parte del tratamiento inicial.⁶⁷

3.5.2.5.2 Mantenimiento — Después de ocho semanas, la terapia de mantenimiento con fluconazol en dosis bajas (200 mg al día) se debe continuar para la supresión a largo plazo (mínimo de un año). La terapia de mantenimiento puede interrumpirse si el paciente ha alcanzado la suficiente recuperación inmunológica (es decir, recuento de las células CD4 > 100 células/microlitro) con la terapia antirretroviral eficaz.⁶⁷

3.5.3 Tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis es la segunda causa infecciosa más común de muerte en adultos en todo el mundo.⁷² El hospedador humano sirve como depósito natural para el *M. tuberculosis*. La capacidad del organismo para establecer eficazmente la infección latente ha permitido que se propague a casi un tercio de los individuos en todo el mundo. Aproximadamente 9 millones de nuevos casos de la enfermedad activa se producen cada año, lo que lleva a alrededor de 1,5 millones de muertes. La incidencia de la enfermedad se ve magnificado por la epidemia simultánea de la infección por el VIH. El factor del hospedador más importante que determina la susceptibilidad a la tuberculosis es la co-infección por el VIH.⁷³

Después de la infección primaria, el 90 por ciento de los individuos con inmunidad intacta ejercer un control sobre la replicación de los bacilos, que puede entonces entrar en una fase "latente". El 10 por ciento restante de los individuos desarrollan una neumonía tuberculosa con expansión de los infiltrados en el lugar de la inoculación inicial o cerca del hilio, y pueden tener linfadenopatía hilar o presentar la enfermedad en sitios más lejanos, comúnmente con linfadenopatía cervical, meningitis, pericarditis, o diseminación miliar. La progresión de la enfermedad o la diseminación local se produce con más frecuencia en los pacientes con respuestas inmunes pobres, como en los pacientes con infección por el VIH, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus mal controlada, y en aquellos que reciben medicamentos inmunosupresores (incluyendo los receptores de trasplantes) y adultos mayores.⁷⁴

La intersección de la epidemia de tuberculosis (TB) y el VIH resultó en un dramático aumento en la incidencia mundial de TB, que alcanzó su punto máximo alrededor del 2005. La mayor carga de tuberculosis asociada al VIH está soportada por el África subsahariana.⁷⁵

En los países de ingresos altos, todas las formas de TB son considerados como condiciones que definen el SIDA.⁷⁶ Por el contrario, el sistema de estadificación de la OMS, que se utiliza en la mayoría de los países de ingresos bajos o medios, separa la tuberculosis pulmonar (estadío 3) de la tuberculosis extrapulmonar (estadío 4 o SIDA).²⁷ El recuento de las células CD4 determina la incidencia, así como las presentaciones clínicas y radiográficas de la tuberculosis.^{77,78}

3.5.3.1 Epidemiología

La OMS estimó 9 millones de casos nuevos de tuberculosis en el 2013, 1,1 millones de los cuales fueron infectados por el VIH con 360.000 muertes.⁷⁹ Entre las personas con VIH, la incidencia global de nuevos casos de tuberculosis ha disminuido marginalmente desde el 2005, mientras que las muertes han disminuido desde un máximo de poco más de 500.000 en el 2004 a 320.000 en el 2012, en gran parte debido al aumento del acceso a la terapia antirretroviral. La incidencia estimada de TB según el país para el 2013 y la prevalencia del VIH en los casos de tuberculosis por país se resumen en las figuras (Figura 1 y Figura 2, anexo 11.1). Una gran proporción de la carga mundial de la TB asociada al VIH se produce en el África subsahariana, con un 79 por ciento de los nuevos casos de tuberculosis y el 83 por ciento de las muertes. La carga es especialmente elevada en el sur de África, donde algunos países tienen tasas de incidencia anual de tuberculosis superiores a 1000 por cada 100.000 habitantes.⁸⁰

3.5.3.2 Efecto del VIH en la TB

El riesgo de la tuberculosis aumenta después de la seroconversión del VIH, duplicándose dentro del primer año debido al rápido agotamiento de las células T colaboradoras (TH) específicas para la TB, que se produce poco después de la infección por el VIH.⁸¹ Después de ello, el riesgo de la TB aumenta progresivamente con la disminución de la inmunidad.^{82,83} Los pacientes infectados por el VIH tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar la TB activa, de la infección latente reactivada. La infección por el VIH es también un factor de riesgo para la progresión acelerada de la TB después de la exposición, lo que ha dado lugar a brotes de cepas resistente a múltiples fármacos (MDR) y extremadamente resistente (XDR). Los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de la TB recurrente después de una terapia exitosa, por lo general debido a la reinfección exógena.⁸⁰

3.5.3.3 Efecto de la TB en el VIH

Del mismo modo, la TB parece tener un impacto negativo sobre la enfermedad del VIH, lo que aumenta el riesgo de progresión al SIDA o muerte después de tratamiento de la TB.^{84,85} La aceleración de la enfermedad del VIH por la TB puede resultar de uno o más de los siguientes mecanismos.⁸⁰

- La infección por la TB se asocia con un aumento significativo de la viremia plasmática del VIH.⁸⁶ La viremia del VIH suele disminuir tras el inicio del tratamiento de la TB con éxito.⁸⁰
- Activación inmunitaria generalizada, debido a la infección de la TB, puede que aumente la proporción de las células CD4 que son objetivos preferentes para el VIH.⁸⁷
- Un aumento de la expresión de los co-receptores CCR5 y CXCR4 en pacientes infectados por el VIH con co-infección por la TB.⁸⁸

3.5.3.4 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis en el paciente infectado por el VIH están muy influenciadas por el grado de inmunosupresión y se discuten a continuación.^{78,89}

3.5.3.4.1 **Tuberculosis pulmonar** — Los pacientes con TB y enfermedad temprana del VIH se presentan en forma similar a los pacientes no infectados por el VIH, con cavitación en las zonas pulmonares apicales. Los síntomas de la TB pulmonar incluyen fiebre, tos, pérdida de peso, sudores nocturnos, y malestar general. A medida que la inmunidad disminuye, la frecuencia de la cavitación pulmonar, que es el sello de la TB pulmonar en adultos, se vuelve cada vez menos común. Una consecuencia de la menor frecuencia de cavitación pulmonar en la infección por el VIH es que la hemoptisis se produce con frecuencia más baja.⁸⁰

3.5.3.4.2 **Enfermedad extrapulmonar** — El riesgo de TB diseminada y extrapulmonar es mayor en los pacientes infectados por el VIH con inmunosupresión avanzada. Los sitios más comunes de afectación extrapulmonar son los ganglios linfáticos y la pleura, pero prácticamente cualquier sitio pueden estar involucrados.^{77,83,90}

3.5.3.5 Diagnóstico

En los pacientes infectados por el VIH con sospecha de TB, las pruebas de diagnóstico más importantes son las muestras seriadas de esputo para frotis y cultivo, y la aspiración de los ganglios linfáticos cuando sea posible. A medida que los recuentos de las células CD4 descienden, el rendimiento del frotis de esputo disminuye. Una radiografía de tórax normal no elimina la posibilidad de TB

pulmonar, por lo que las muestras de esputo para el diagnóstico microbiológico todavía deben ser obtenidos en pacientes sintomáticos.⁸⁰

En los pacientes con signos de enfermedad extrapulmonar, las muestras de líquido cefalorraquídeo, los ganglios linfáticos, o líquido de serositis (ascitis, pleural o pericárdico) deben ser enviados para microbiología de diagnóstico, dependiendo de la presentación clínica. En los pacientes con recuentos de las células CD4 bajos (especialmente <100 células/mm³), la tuberculosis diseminada es común, y cultivos de sangre y orina también debe ser realizado ya que estos tienen un buen rendimiento en este entorno. Sin embargo, hay que señalar que el rendimiento incremental de las muestras que no son de esputo en pacientes infectados por el VIH para TB es bajo.⁸⁰

3.5.3.6 Tratamiento

El enfoque para el tratamiento de la TB en el paciente infectado por el VIH es complejo y debe hacer frente a los requerimientos del paciente para la terapia antirretroviral, reacciones farmacológicas potenciales, y las complicaciones relacionadas con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. El médico que se ocupa del paciente infectado por el VIH con tuberculosis debe ser experto en la gestión y el tratamiento clínico del VIH.^{57,91}

El tratamiento de la TB en el paciente infectado por el VIH implica tres componentes básicos:⁹¹

- La administración de un régimen de múltiples fármacos de quimioterapia apropiada. Mientras que el régimen inicial de la TB es empírico, la terapia debe adaptarse posteriormente al perfil de resistencia a fármacos del aislado, cuando esté disponible.⁹²
- Asesorar al paciente sobre la necesidad de la terapia antirretroviral, ya que la TB es una enfermedad que define el SIDA.
- Una estrecha monitorización de la respuesta al tratamiento y el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune, este último sobre todo en el hospedador inmunodeprimido (por ejemplo, recuento de las células CD4 <50 células/mm³).

La Iniciación o revisión de la TARAA deben hacerse con mucha atención a las posibles interacciones farmacológicas con medicamentos para la TB. La terapia

directamente observada (TDO) facilita la adherencia y ayuda a prevenir el desarrollo de resistencia a los medicamentos.⁹¹

Las recomendaciones para la selección de los regímenes de tratamiento antituberculoso en adultos infectados por el VIH siguen el mismo enfoque general que para los adultos sin infección por el VIH, como veremos más adelante. Sin embargo, la dosificación muy intermitente de estos medicamentos antituberculosos no se recomienda para los pacientes infectados por el VIH, particularmente aquellos con las células CD4+ <100/mm.^{3,91}

3.5.3.6.1 Terapia empírica — En la espera de los resultados de resistencia a las drogas, el tratamiento inicial de la TB debe incluir isoniazida (INH), una rifamicina (por ejemplo, rifampicina o rifabutina), pirazinamida y etambutol durante dos meses seguido por isoniazida y una rifamicina por un periodo adicional de cuatro meses (tabla 9, anexo 11.1). La terapia de combinación promueve la muerte rápida del bacilo de la TB, impide la aparición de resistencia a los medicamentos, y disminuye el período de contagio.⁹¹

La fase de inducción inicial de dos meses se puede administrar tanto los siete días a la semana (es decir, 56 dosis) o cinco días a la semana (es decir, 40 dosis) por TDO.⁹³ En la fase de continuación de cuatro meses del tratamiento para la enfermedad sensible a los medicamentos, INH y una rifamicina deben administrarse diariamente (de cinco a siete días) o tres veces por semana.⁹¹

Todos los pacientes infectados por el VIH que toman isoniacida también deben tomar los suplementos de piridoxina (50 mg/día) para reducir el riesgo de neuropatía periférica, que también se asocia con ciertos medicamentos antirretrovirales (por ejemplo, estavudina). La estavudina ya no se recomienda como tratamiento de primera línea en los Estados Unidos y Europa, pero se puede utilizar en entornos con recursos limitados donde la tuberculosis es endémica.⁹¹

Una rifamicina se considera un componente clave del tratamiento de la tuberculosis; los regímenes que no incluyen una rifamicina son menos eficaces. Tanto rifampicina y rifabutina se consideran comparables en términos de actividad contra *M. tuberculosis*. En los pacientes infectados por el VIH, la

elección del agente se regirá por la interacción con otros medicamentos contra el VIH y las consideraciones de costo.⁹¹

3.5.3.6.2 Sospecha de resistencia a los medicamentos — La terapia empírica inicial para pacientes en áreas con una alta prevalencia conocida de tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB), o para pacientes que contraen la TB después del contacto con un paciente cuando se conoce la MDR-TB, deben incluir los cuatro fármacos del régimen estándar de tratamiento más dos fármacos adicionales para asegurar que se incluyen en el régimen al menos cuatro fármacos activos eficaces contra las cepas resistentes a fármacos más prevalentes. Un posible enfoque es el uso de una fluoroquinolona (por ejemplo, moxifloxacina o levofloxacino), además de un agente inyectable (por ejemplo, capreomicina). Cuando estén disponibles, se deben realizar las pruebas rápidas de sensibilidad de drogas para orientar la elección del tratamiento. Esto también incluye a las personas que requieren repetición del tratamiento, en el que se incrementa el riesgo de resistencia a los medicamentos.⁹⁴

3.5.3.7 Elección de la terapia antirretroviral

El médico que se ocupa del paciente infectado por el VIH con co-infección por la TB debe ser experto en la gestión y el tratamiento clínico del VIH. Los regímenes de terapia antirretroviral se describen como teniendo una "columna vertebral" y una "base". La *columna vertebral* consiste típicamente en dos análogos de nucleósidos. La *base* ha incluido tradicionalmente un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la proteasa o un inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa. La elección de los agentes dependerá de múltiples factores, entre ellos las comorbilidades del paciente, resistencia a los medicamentos, y el costo.⁹¹

3.5.3.8 Eficacia

3.5.3.8.1 Tratamiento de la tuberculosis — La terapia para la tuberculosis sensible parece ser tan eficaz en pacientes infectados por el VIH, ya que es en los pacientes no infectados por VIH, sobre la base de parámetros tales como la conversión del cultivo y la finalización de la terapia.^{93,95} Sin embargo, las tasas de mortalidad son más altas entre los infectados por el VIH que los pacientes

no infectados por el VIH. La terapia para la tuberculosis sensible parece ser igualmente eficaz en los pacientes infectados por el VIH y la población en general.⁹⁶ La terapia efectiva para la TB también conduce a la reducción en los marcadores de activación de las células T y la estabilización de los recuentos de las células T CD4+.⁹¹

3.5.3.8.2 Tratamiento del VIH — El tratamiento de la infección por el VIH parece ser tan eficaz en el paciente coinfectado por VIH/TB, ya que es en pacientes con el VIH solo cuando se presta atención a las posibles interacciones entre medicamentos.⁹¹

3.5.3.8.3 Síndrome de reconstitución inmune — El término "Síndrome de Reconstitución Inmune" (SRI) describe un empeoramiento paradójico de un proceso infeccioso preexistente después de la terapia antirretroviral asociado a la recuperación inmunológica. Esta reacción inflamatoria es generalmente autolimitada, aunque se pueden producir morbilidad y mortalidad significativas.^{97,98} La restauración funcional de las células T CD4+ puede dar lugar a un amplio espectro de manifestaciones clínicas en función de la infección subyacente. Las manifestaciones clínicas en el paciente infectado por el VIH con tuberculosis pueden incluir ganglios linfáticos nuevos o en expansión, tuberculomas intracraneales agrandados, fiebre persistente, empeoramiento en los infiltrados pulmonares, y serositis nueva.⁹⁷ El riesgo del SRI parece depender del recuento base de las células CD4 y el momento de inicio del TARAA en relación con los medicamentos para la TB (es decir, menos de ocho semanas). La morbilidad observada en relación con SRI llevó a la preocupación por la gestión óptima de los pacientes infectados por el VIH con co-infección por la TB y si las intervenciones de ambas terapias deben superponerse.⁹¹

3.5.3.8.4 La TARAA en el paciente sin tratamiento previo— El diagnóstico de la enfermedad de la TB es una indicación para la pronta iniciación de medicamentos antituberculosos y las pruebas del VIH. Si el paciente se encuentra infectado por el VIH, se justifica la iniciación de la terapia antirretroviral, independientemente del recuento de las células CD4+.⁹³

3.5.3.9 Enfoque clínico La OMS recomienda la TARAA en todos los pacientes infectados por el VIH con TB activa, independientemente del recuento de las células CD4.⁹³

El momento óptimo para la terapia integrada del VIH y la TB depende del estado inmunológico del paciente:^{91,93}

- Para los pacientes con TB pulmonar y recuentos de las células CD4 <50 células/mm³, La TARAA debe iniciarse dentro de dos semanas después del inicio del tratamiento de la TB. Este enfoque reduce el riesgo combinado de una enfermedad que define el SIDA, y la muerte, a pesar de un mayor riesgo de TB-SRI.
- Para los pacientes con TB pulmonar y recuentos de las células CD4 ≥50, La TARAA debe iniciarse dentro de las 8 a 12 semanas después del inicio del tratamiento de la TB. En ausencia de una enfermedad grave, La TARAA temprana no está asociado con un menor riesgo del SIDA o muerte, y luego iniciar el tratamiento antirretroviral (por ejemplo, de 8 a 12 semanas) se asocia con un menor riesgo de SRI independientemente del recuento basal de las células CD4.

Otras consideraciones clínicas (aparte del estado inmune) pueden influir en las decisiones clínicas en relación al tiempo de la terapia antirretroviral. Puede preferirse iniciar el tratamiento antirretroviral más tarde (por ejemplo, de 8 a 12 semanas) basado en la tolerancia del paciente de medicamentos para la TB y la capacidad de tragar píldoras múltiples, mientras que un inicio más temprano del tratamiento antirretroviral (por ejemplo, de 2 a 4 semanas) puede ser considerada en un paciente con desnutrición o desgaste, independientemente del recuento de las células CD4. Los medicamentos para la tuberculosis y la TARAA no se debe iniciar de forma simultánea.⁹¹

Los pacientes que desarrollan síntomas relacionados con SRI pueden requerir la iniciación de un agente antiinflamatorio (por ejemplo, agentes no esteroideos o esteroideos) para el manejo sintomático. En el momento de la iniciación de la terapia para la TB, la resistencia del VIH a las drogas se debe realizar en la preparación para la selección la TARAA. La elección de la terapia antirretroviral depende de las comorbilidades del paciente, los patrones de resistencia a los medicamentos contra el VIH, y las consideraciones de costo.⁹¹

3.6 Antecedentes

El tratamiento de la infección por el VIH ha sufrido cambios considerables en las últimas décadas.⁹⁹ La introducción de los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogo no nucleósidos, cuando se utiliza como parte de regímenes de medicamentos combinados, puede suprimir la replicación viral profundamente, con la consiguiente reposición del recuento de las células CD4+. Adicionalmente el uso de profilácticos y un mejor entendimiento de la historia natural de la infección por el VIH han llevado a mejorar considerablemente la supervivencia de los individuos que viven con la infección. El aumento de la cobertura de la TARAA redujo la mortalidad relacionada con el VIH a mediados y finales de la década de 1990 en E.E.U.U. y Europa.^{100,101}

Un diagnóstico tardío de la infección por el VIH se produce normalmente cuando los pacientes desarrollan síntomas relacionados con el VIH, o que sus sistemas inmunes están dañados de forma permanente con un bajo recuento de las células CD4. Por otra parte, muchos sin querer infectan a sus parejas sin el conocimiento de su estado serológico VIH-positivo. Debido a la etapa avanzada de la enfermedad, el diagnóstico tardío del VIH aumenta el riesgo de mortalidad a corto plazo (muerte dentro de 1 año de diagnóstico) y la mortalidad en general. La Enfermedad por el VIH Avanzada (EVA) se define como: Un primer recuento de las células CD4 <200 células/microlitro reportado o un Evento Definitorio del SIDA (EDS) en un plazo de 1 mes después del diagnóstico del VIH, y la presentación tardía se definen como: Un primer reportado recuento de las células CD4 <350 células/ microlitro o un EDS en un plazo de 1 mes después del diagnóstico del VIH.

El inicio retardado de la TARAA ha sido reportado como la principal causa de muerte y morbilidad en pacientes con el VIH/SIDA.¹⁰² A manera de ejemplo: En la cohorte MANAGUA, un estudio observacional multicéntrico de las personas que viven con el VIH/SIDA en Guatemala,¹¹ la cual cuenta con 21,697 pacientes de 14 Unidades de Atención Integral (UIA), de las 16 que existen en Guatemala, el 74% de los pacientes tenían signos de la infección por el VIH avanzada (recuentos de las células CD4 <350 células/mm³ o estadios clínicos de la OMS 3 o 4). De los pacientes que iniciaron la TARAA el 20% murieron durante los primeros 12 meses de tratamiento.

Un estudio realizado en Latinoamérica y El Caribe con una población de 5,152 adultos infectados por el VIH sin tratamiento antirretroviral previo de clínicas en Argentina, Brasil, Chile, Haití, Honduras, México, y Perú que iniciaron la TARAA durante 1996 al 2007,¹⁰³ reportó una tasa de mortalidad al primer año del tratamiento del 8.3% (IC 95% 7.6% a 9.1%), con el 80% de las muertes durante los primeros tres meses de tratamiento. Las tasas de mortalidad fueron similares a los reportados en otros lugares para entornos con recursos limitados.

Un metaanálisis de 50 artículos de países con bajos y medianos ingresos, de los cuales el 10% eran de América Central y El Caribe, también reportó que la mayoría de las muertes ocurrieron en los primeros 12 meses del tratamiento.¹² Siendo la tuberculosis, la infección por el VIH avanzada y síndrome de desgaste las principales causas de muerte. Hay evidencia que sugiere que la mortalidad durante el primer año tiene un comportamiento similar en países con altos ingresos, por ejemplo: Un estudio de 16 cohortes de Europa y Norte América¹³ de 65,121 pacientes, reportó que el 6.5% murió al finalizar el estudio y el 28.9% de las muertes se produjeron en el primer año del tratamiento. Los autores concluyeron que las tasas de mortalidad por el SIDA disminuyeron sustancialmente con el tiempo desde el inicio del TARAA.

3.7 Contextualización del Área de Estudio

3.7.1 Generalidades del Departamento de Guatemala

El departamento de Guatemala se encuentra situado en la región I o región metropolitana, su cabecera departamental es Guatemala, limita al norte con el departamento de Baja Verapaz; al sur con los departamentos de Escuintla y Santa Rosa; al este con los departamentos de El Progreso, Jalapa y Santa Rosa; y al oeste con los departamentos de Sacatepéquez y Chimaltenango. cuenta con una extensión territorial de 2,253 kilómetros cuadrados, y se ubica en la latitud 14° 38' 29" y longitud 90° 30' 47".¹⁰⁴

El departamento de Guatemala posee 17 municipios y cuenta con 3,134,276 habitantes. Se encuentra situado sobre la cordillera de los Andes, con profundos barrancos y montañas de mediana altitud. Tiene además grandes valles planos y feraces. Por el sur se encuentra el volcán de Pacaya, en constante actividad, que está situado en el límite con Escuintla y el de Agua por cuya cumbre pasan los límites de Guatemala, Sacatepéquez y Escuintla. La mayor parte de la industria

del país se encuentra en la capital. Los principales productos industriales son: alimentos procesados productos lácteos, textiles, vestuario, productos de cuero, madera y papel, imprentas, materiales de construcción como tubos, ladrillo y cemento, vidrio, químicos, aceites, jabón, ensamble de automóviles y electrodomésticos, aguas gaseosas, licores, cerveza, concentrados para animales, gases industriales, estructuras metálicas, etc. En todo el departamento se habla español.¹⁰⁴

3.7.2 Clínica Familiar Luis Ángel García

La Clínica Familiar de Luis Ángel García es un proyecto de la organización sin ánimo de lucro, Asociación de Salud Integral, que se encuentra en el hospital público más grande en Guatemala, el Hospital San Juan de Dios. Establecido en respuesta a la discriminación y la falta de acceso a los servicios que las personas que viven con el VIH y el SIDA (PVVS) recibían en el sistema de hospitales públicos en Guatemala, La CFLAG ha estado proporcionando servicios a personas viviendo con SIDA desde 1988. Los servicios prestados por la CFLAG incluyen asesoramiento y pruebas para el VIH, atención médica hospitalaria y ambulatoria, prevención de la transmisión maternoinfantil (PTMI), procedimientos de diagnóstico clínico, y acceso a la terapia antirretroviral para pacientes adultos y pediátricos.

4 POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de la investigación

Análisis de sobrevivencia

4.2 Unidad de análisis

4.2.1 Unidad primaria de muestreo

Pacientes con infección por VIH de la Clínica Familiar Luis Ángel García del Hospital General San Juan de Dios que fallecieron durante el primer año de tratamiento antirretroviral del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015.

4.2.2 Unidad de análisis

Datos obtenidos con el instrumento de recolección diseñado para ese fin.

4.2.3 Unidad de información

Registro digital de los pacientes de la Clínica Familiar Luis Ángel García del Hospital General San Juan de Dios que fallecieron durante el primer año de diagnóstico de VIH del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015.

4.3 Población y métodos

4.3.1 Población

Pacientes con infección por el VIH de la Clínica Familiar Luis Ángel García del Hospital General San Juan de Dios que fallecieron durante el primer año de diagnóstico durante 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015.

4.3.2 Marco muestral

Los sujetos de estudio se eligieron a partir de la base de datos MANGUA de la Clínica Familiar Luis Ángel García del Hospital General San Juan de Dios.

4.3.3 Muestra

Debido a que no se espera que la población supere los 200 pacientes se utilizará la población total de pacientes que fallecieron durante el primer año del diagnóstico de infección por VIH de la Clínica Familiar Luis Ángel García del

Hospital General San Juan de Dios del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015.

4.4 Selección de los sujetos a estudio

4.4.1 Criterios de inclusión

Registros médicos de pacientes adultos con infección por el VIH que hayan fallecido durante el primer año de diagnóstico de la infección por VIH/SIDA del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015.

4.4.2 Criterios de exclusión

Registros médicos de pacientes en la base de datos de la CFLAG que no especifiquen la causa de muerte, o que no contengan la información necesaria para llenar el formulario de recolección de datos.

4.5 Definición y operacionalización de variables

| Macro Variable | Variable | Definición Conceptual | Definición Operacional | Tipo de Variable | Escala | Clasificación |
|--------------------------------------|--|---|--|------------------------|---------------|--|
| Características Epidemiología | Edad | Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento de una persona. | Edad en años documentada en el expediente | Cuantitativa Discreta | Razón | Edad en años |
| | Sexo | Condición orgánica, masculina o femenina. | Sexo documentado en el expediente | Cualitativa Dicotómica | Nominal | 1 – Femenino 2 – Masculino |
| | Etnia | Conjunto de personas que pertenece a una misma raza y a una misma comunidad lingüística y cultural. | Comunidad lingüística y cultural a la que pertenece el paciente. | Cualitativa | Nominal | 1 – Indígena 2 – Ladino 3 – Otra 4 – Desconocida |
| | Escolaridad | Tiempo durante el que un individuo asiste a la escuela o a cualquier centro de enseñanza. | Escolaridad alcanzada por el paciente. | Cualitativa | Ordinal | 1– Ninguna 2– Primaria 3– Básica 4– Media 5– Universitaria |
| | Estado civil | Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto. | Estado civil según el expediente | Cualitativa | Nominal | 1 – Soltero 2– Casado 3– Unido 4 – Desconocido |
| | Lugar de residencia | Ubicación geográfica de la residencia de un individuo | Lugar en donde vive el paciente | Cualitativa | Nominal | 1 - Guatemala 2 – Departamental |
| | Procedencia | Lugar de origen o de nacimiento de un individuo. | Departamento del cual es originario el paciente | Cualitativa | Nominal | 1 – Guatemala 2 – Departamental |
| | Grupo de vulnerabilidad | Grupo de individuos cuyas conductas los predisponen a adquirir una condición. | Datos documentados en los expedientes | Cualitativa | Nominal | 1 –Población general 2 - Hombres que tienen sexo con hombres (HSH) 3 –Personas privadas de libertad (PPL) 4 - Trabajador sexual (TS) 5 – Desconocido |
| | Grupo de transmisión | Grupo de individuos cuyas conductas incrementan el riesgo a adquirir una condición | Datos documentados en los expedientes | Cualitativa | Nominal | 1 – Heterosexual 2 – Homosexual 3 – Bisexual 4 – Desconocido |
| Tiempo de | Tiempo transcurrido entre el diagnóstico | Días transcurridos desde el | Cuantitativa | Discreta | Días hasta el | |

| | | | | | | |
|---------------------------------|--|---|--|------------------------|---------|--|
| | seguimiento | de VIH y el evento de interés. | diagnóstico hasta el fallecimiento. | | | fallecimiento |
| | Defunción relacionada al VIH/SIDA | La causa subyacente de la muerte es una enfermedad relacionada con el VIH (CIE – código B20-24). | Además de basarse en la codificación CIE-10, se clasificará como causa relacionada a VIH/SIDA utilizando la versión modificada de la definición de caso de la CDC para SIDA, excluyendo conteo de CD4 menor a 200 cel/ml. | Cualitativa Dicotómica | Nominal | 1 – Si 2 – No |
| | Causa de muerte | Estado morbozo que causó directamente la muerte. | Causa de muerte documentada en el expediente. Los pacientes que hayan fallecido antes de poder realizar un diagnóstico específico se clasificaron como causa indeterminada, según los síntomas, hallazgos anormales clínicos y de laboratorio. | Cualitativa | Nominal | Causa de defunción según el CIE-10 Causa Indeterminada |
| Características Clínicas | Recuento CD4+ basal | Número de linfocitos T CD4+ séricos durante los primeros seis meses de diagnóstico de VIH o durante los primeros 30 días de tratamiento. | Primer recuento de CD4+ documentados en el expediente. | Cuantitativa Continua | Razón | 1. <50 cel/microL 2. 50-99 cel/microL 3. 100-199 cel/microL 4. ≥ 200 cel/microL 5. Desconocido |
| | Carga viral plasmática del VIH-1 basal | Número de copias de ARN del VIH-1 durante los primeros seis meses de diagnóstico de VIH o durante los primeros 30 días de tratamiento. | Recuento de copias de ARN del VIH-1 documentado en el expediente. | Cuantitativa Continua | Razón | Log10/mm ³ |
| | Nivel de hemoglobina | Contenido de los hematíes de la sangre de los vertebrados. | Niveles de hemoglobina reportados en el expediente | Cuantitativa Continua | Razón | Niveles de hemoglobina en gramos por decilitro (g/dL) |
| | Recuento de células blancas | Cantidad de células blancas presentes en un microlitro | Recuento de células blancas documentadas en el expediente | Cuantitativa Continua | Razón | Expresadas en células/microlitro (cel/microL) |
| | TARAA | Terapia antirretroviral con una combinación de al menos tres fármacos, incluyendo inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI) e inhibidores de la proteasa (IP). | Información sobre si el paciente recibió TARAA | Cualitativa Dicotómica | Nominal | 1 – Si 2 – No |

4.6 Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

4.6.1 Técnica de recolección de datos

Se codificó a los pacientes según el año de diagnóstico (2014, 2015), esto con el fin de guardar la confidencialidad de los datos, se tomaron en cuenta el mes en que fueron diagnosticados, el motivo de muerte (relacionada al VIH, no relacionada al VIH, desconocida) y el número correlativo de expediente, como sigue:

Primer carácter (letra):

| Año | Letra asignada |
|------|----------------|
| 2014 | A |
| 2015 | B |

Segundo carácter (número):

| Mes | Número asignado |
|------------|-----------------|
| Enero | 1 |
| Febrero | 2 |
| Marzo | 3 |
| Abril | 4 |
| Mayo | 5 |
| Junio | 6 |
| Julio | 7 |
| Agosto | 8 |
| Septiembre | 9 |
| Octubre | 10 |
| Noviembre | 11 |
| Diciembre | 12 |

Tercer carácter (letra): Causa de muerte

| Causa de muerte | Letra |
|---------------------------|-------|
| Relacionada a VIH/SIDA | R |
| No relacionada a VIH/SIDA | N |
| Desconocida | D |

Cuarto carácter (guion): Separará los primeros 3 caracteres de la serie de números según el orden cronológico del formulario.

Número de formulario: Establecerá el orden cronológico del formulario según la serie de tiempo, iniciando con el número 1 y continuando ininterrumpidamente hasta el último formulario dentro de la serie de tiempo.

Ejemplos:

A7N-215: Año 2014, mes de julio, muerte no relacionada a VIH y número de formulario 215.

B5D-8: Año 2015, mes de mayo, causa de muerte desconocida y número de formulario 8.

4.6.2 Procedimiento

Se obtuvo previa autorización por parte de la Asociación de Salud Integral por medio de la firma de un acuerdo de confidencialidad por ambas partes para obtener acceso a los expedientes electrónicos de los pacientes de la base de datos MANGUA.

Se realizó una reunión con el personal de informática para extraer de la base de datos las variables necesarias de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, la cual se llevó a cabo en el mes de julio.

4.6.3 Instrumento

4.6.4 Formulario de recolección de datos

El instrumento de recolección de datos fue un documento que contenía los logos de la Universidad de San Carlos de Guatemala y la Facultad de Ciencias Médicas (Anexo 11.1), conformado por espacios para llenar la información de los datos requeridos para cada una de las variables y su codificación. Cada formulario contenía además en la parte superior 3 espacios, para identificar el formulario, con el número de historia clínica del paciente, caracteres de codificación, además del correlativo del formulario.

4.7 Procesamiento y análisis de datos

4.7.1 Procesamiento

Se realizó la base de datos en el programa Excel (versión 2016), obteniendo los datos a partir del formulario de recolección de datos, se ingresó la información según fue siendo obtenida y no se siguió un orden cronológico. Las variables que se analizaron fueron:

4.7.1.1 Macro variable características epidemiológicas

- Edad
- Sexo
- Etnia
- Escolaridad
- Estado civil
- Departamento de residencia
- Departamento de procedencia
- Grupo de vulnerabilidad
- Grupo de transmisión
- Tiempo de seguimiento

4.7.1.2 Causas de muerte, según la clasificación internacional de enfermedades CIE

10

4.7.1.3 Causa de muerte relacionada al VIH

- Si
- No

4.7.1.4 Macro variable características clínicas

- Recuento de CD4+ basal
- Carga viral basal
- Nivel de hemoglobina
- Recuento de glóbulos blancos

Al finalizar la recolección y tabulación de los datos, se procedió a realizar el consolidado general y los datos fueron importados al programa SPSS (versión 23). En el cual se realizaron todas las tablas, gráficas y cálculos estadísticos. Se realizó una tabla de mediana y cuartil superior e inferior para edad, y se realizaron tablas de media y frecuencia para sexo, etnia, escolaridad, estado civil, departamento de residencia, departamento de procedencia, grupo de vulnerabilidad, grupo de transmisión y la TARA, así mismo se realizaron tablas de media y desviación estándar para tiempo de seguimiento, carga viral basal, conteo de CD4 basal, recuento de glóbulos blancos y nivel de hemoglobina.

4.7.2 Análisis

Se compararon las características clínicas de los pacientes que fallecieron de causas relacionadas y no relacionadas al VIH utilizando la prueba T de Student para muestras independientes. Se compararon las variables: recuento de CD4+ basal, carga viral basal, nivel de hemoglobina y recuento de glóbulos blancos, tiempo de seguimiento y los días hasta el inicio del tratamiento. Se consideró significativo el valor de p igual o menor a 0.05.

4.7.2.1 Análisis de supervivencia

Para el análisis de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan- Meier (Collet, 1994), que obtiene la supervivencia de forma recursiva mediante la siguiente expresión

$$S(t_i) = \frac{r_i - m_i}{r_i} S(t_{i-1})$$

donde r_i son los individuos a riesgo en el instante i y m_i son los individuos que han presentado el evento en el instante de tiempo i . Se seleccionó este método para comparar la supervivencia de los pacientes de la CFLAG durante el primer año de diagnóstico, de acuerdo a si la causa de muerte fue o no relacionada con VIH, ya que una de las grandes ventajas de éste método, es que no importa en qué momento es incorporado el paciente al estudio, ya que se asume que el riesgo de que ocurra el suceso, en este caso la muerte durante el primer año, es el mismo.

4.7.2.2 Análisis de riesgo proporcional de Cox

Por lo tanto, se utilizó el método de riesgos proporcionales de Cox (Cox, 1984). Ya que se pretende calcular la tasa de mortalidad como una función del tiempo y de las variables pronóstico, es decir, se quiere comparar los grupos que tuvieron variables diferentes y así determinar cuáles de ellas se asocian a una mayor supervivencia.

La función de riesgo para el modelo de Cox viene dada por la ecuación

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t)e^{X_i(t)\beta}$$

donde $\lambda_0(t)$ es una función no negativa y sin especificar, común a todos los sujetos del estudio, llamada función de riesgo base; y β es el vector de coeficientes del modelo. La estimación de β se basa en la función de verosimilitud parcial introducida por Cox (1972). El estimador obtenido, $\hat{\beta}$, es consistente y tiene distribución asintótica normal con media el verdadero vector de parámetros, β , y varianza la inversa de la matriz de información esperada.

4.7.2.3 Análisis univariante

Mediante el análisis univariante se representaron las curvas de Kaplan-Meier para comprobar si había diferencia en la supervivencia entre las distintas categorías de cada variable que interviene en el modelo. Las diferentes curvas de supervivencia fueron obtenidas mediante el estadístico de Kaplan-Meier, que dio la información sobre el valor medio de supervivencia de los sujetos.

4.7.2.4 Análisis multivariante

La prueba que se utilizó, para analizar las variables epidemiológicas y clínicas de los pacientes diagnosticados con VIH en la CFLAG, fue la comparación de medias independientes por la prueba T de Student. Y se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox para determinar que variables aumentaban el riesgo inmediato de morir y cuales lo disminuían. Para estudiar si había diferencias en la supervivencia entre los distintos departamentos se considerará al Departamento de Guatemala como la categoría de referencia, en el caso del grupo de riesgo, se tomó heterosexual como valor de referencia.

4.8 Alcances y límites

4.8.1 Límites de la investigación

4.8.1.1 Obstáculos

- Falta de información necesaria en algunos expedientes digitales de los pacientes.

- La frecuencia de muertes no relacionadas al VIH fue considerablemente menor que las muertes relacionadas al VIH por lo que la dificultó la comparación de medias.

4.8.2 Alcances

- Se describieron las causas de muerte de los pacientes con infección por el VIH de la Clínica Familiar Luis Ángel García del Hospital General San Juan de Dios durante el primer año de diagnóstico del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015.
- Se describieron las características epidemiológicas de la población a estudio según: edad, sexo, etnia, escolaridad, estado civil, departamento de residencia, departamento de procedencia, grupo de vulnerabilidad, grupo de transmisión tiempo de seguimiento y defunción relacionada o no a VIH.
- Se describieron las características clínicas de la población a estudio según: recuento de CD4+ basal, carga viral basal, nivel de hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, y la TARA.
- Se determinó la sobrevivencia en relación a la causa de muerte durante el primer año de diagnóstico de la población a estudio.
- Se estableció que características epidemiológicas y clínicas constituyeron factores predictores independientes de la mortalidad asociada a VIH durante el primer año de diagnóstico en la población a estudio.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

4.9.1 Principios éticos generales

Los principios éticos utilizados en esta investigación fueron:

- Autonomía: Respetando a cada una de los pacientes no modificando los datos obtenidos en la forma de recolección de datos, por medio de la utilización de un sistema de codificación que garantizó el anonimato y

evitó confusión y pérdida de información en la tabulación y en el análisis de los datos.

- **Beneficencia:** Se generó conocimiento que ayudará a enfocar en puntos débiles los recursos y los esfuerzos por disminuir la mortalidad en los pacientes que acudan a la CFLAG
- **No maleficencia:** No se documentó información personal de los pacientes de la CFLAG la cual los pudiese perjudicar con su divulgación. Se utilizó un código de identificación único para cada paciente con el cual se evitó la pérdida de información y se garantizó el anonimato. Toda la información que se encontró durante la investigación fue sujeta a la confidencialidad médico-paciente.
- **Justicia:** Tratando a cada una de los expedientes como una extensión del propio paciente y brindándole el mismo respeto.

4.9.2 Categoría de riesgo

Riesgo categoría I

5 RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados del estudio titulado Sobrevida de Pacientes con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana durante el primer Año de diagnóstico, los cuales se presentan en el siguiente orden:

- Características epidemiológicas
- Causas de muerte de específicas
- Características clínicas
- Comparación entre las características epidemiológicas y clínicas según si la causa de muerte
- Sobrevida general, específica y factores pronósticos

Tabla 5.1
Características epidemiológicas de la población

| Característica epidemiológica | Frecuencia | Porcentaje |
|--|---------------|------------|
| Edad, media (DE) | 43.56 (13.64) | |
| Sexo | | |
| • Masculino | 45 | 68.2 |
| • Femenino | 21 | 31.8 |
| Etnia | | |
| • Ladina | 53 | 80.3 |
| • Indígena | 5 | 7.6 |
| • Desconocida | 8 | 12.1 |
| Escolaridad | | |
| • Ninguna | 25 | 37.9 |
| • Primaria | 12 | 18.2 |
| • Básicos | 6 | 9.1 |
| • Diversificada | 5 | 7.6 |
| • Desconocida | 18 | 27.3 |
| Estado civil | | |
| • Casado | 15 | 22.7 |
| • Unido | 11 | 16.7 |
| • Soltero | 29 | 43.9 |
| • Desconocido | 11 | 16.7 |
| Residencia | | |
| • Departamento de Guatemala | 41 | 62.1 |
| • Otro departamento | 22 | 33.3 |
| • Desconocido | 3 | 4.6 |
| Procedencia | | |
| • Departamento de Guatemala | 23 | 34.8 |
| • Otro departamento | 39 | 59.1 |
| • Desconocido | 4 | 6.1 |
| Grupo de vulnerabilidad | | |
| • Heterosexual | 42 | 63.6 |
| • HSH | 6 | 9.1 |
| • PPL | 2 | 3 |
| • TS | 1 | 1.5 |
| • Desconocido | 15 | 22.7 |
| Tiempo de seguimiento en días, media (DE) | 45.9 (72.5) | |
| Causa de muerte relacionada al VIH | | |
| • Si | 46 | 70 |
| • No | 20 | 30 |

N = 66, HSH; hombres que tienen sexo con hombres, PPL; personas privadas de libertad), TS; (trabajador sexual), DE; desviación estándar, VIH virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla 5.2
Causa de muerte

| Causas de Muerte | Frecuencia | Porcentaje |
|--|-------------------|-------------------|
| Causas asociadas a VIH + | | |
| • Criptococosis extrapulmonar | 6 | 9 |
| • Histoplasmosis diseminada (además de pulmón y ganglios) | 5 | 7 |
| • M.tuberculosis, extrapulmonar o diseminada | 6 | 9 |
| • M.tuberculosis, pulmonar | 5 | 7 |
| • Neumonía por Pneumocystis carinii (P.jiroveci) | 4 | 6 |
| • Toxoplasmosis cerebral | 8 | 12 |
| • Enfermedad por VIH, resultante en enfermedad por citomegalovirus | 1 | 1.5 |
| • Síndrome de desgaste | 2 | 3 |
| Infecciones bacterianas | | |
| • Meningitis bacteriana + | 4 | 6 |
| • Neumonía + | 1 | 1.5 |
| Cardiovasculares y pulmonares | | |
| • Para cardiorespiratorio | 2 | 3 |
| • Choque + | 3 | 4.5 |
| • Insuficiencia Respiratoria Aguda | 1 | 1.5 |
| Gastrointestinales | | |
| • Hemorragia gastrointestinal | 3 | 4.5 |
| • Cirrosis hepática alcohólica | 1 | 1.5 |
| • Diarrea crónica + | 1 | 1.5 |
| • Colelitiasis | 1 | 1.5 |
| Complicaciones quirúrgicas | | |
| • Apendicitis aguda | 1 | 1.5 |
| • Abdomen agudo | 1 | 1.5 |
| • Hemorragia y hematoma que complican un procedimiento | 1 | 1.5 |
| Renales | | |
| • Insuficiencia renal aguda | 1 | 1.5 |
| Neurológicas | | |
| • Radiculopatía | 1 | 1.5 |
| Metabólicas | | |
| • Diabetes Mellitus | 1 | 1.5 |
| Neoplásicas | | |
| • Carcinoma in situ del ano y del conducto anal | 1 | 1.5 |
| Causas desconocidas atribuibles al VIH | 4 | 6.1 |
| Causas desconocidas no atribuibles al VIH | 1 | 1.5 |

N: 66

+ : Causa de muerte asociada a VIH

Tabla 5.3
Características clínicas de la población

| Característica clínica | Media | Desviación Estándar |
|--|-------|---------------------|
| Carga viral basal (log10/mm ³) | 5.3 | 0.75 |
| Hemoglobina (g/dl) | 10.8 | 2.1 |
| Conteo de CD4 basal (cel/mm ³) | 73.9 | 68.2 |
| Glóbulos blancos(cel/mm ³) | 7.4 | 4.7 |

Tabla 5.4
Comparación de las características epidemiológicas según la causa de muerte

| Características epidemiológicas | Relacionada al VIH f (%) | No Relacionada al VIH f (%) |
|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Sexo | | |
| • Masculino | 36 (69.2) | 9 (64.3) |
| • Femenino | 16 (30.8) | 5 (35.7) |
| Etnia | | |
| • Ladina | 40 (60.6) | 13 (92.9) |
| • Indígena | 4 (6.1) | 1 (7.1) |
| • Desconocida | 8 (12.1) | 0 (0) |
| Escolaridad | | |
| • Ninguna | 18 (36.6) | 7 (50) |
| • Primaria | 10 (19.2) | 2 (14.3) |
| • Básicos | 5 (9.6) | 1 (7.1) |
| • Diversificado | 5 (9.6) | 0 (0) |
| • Desconocida | 14 (26.9) | 4 (28.6) |
| Estado civil | | |
| • Casado | 13 (25) | 2 (14.3) |
| • Unido | 8 (15.4) | 3 (21.4) |
| • Soltero | 22 (42.3) | 7 (50) |
| • Desconocido | 9 (17.3) | 2 (14.3) |
| Residencia | | |
| • Departamento de Guatemala | 28 (56) | 13 (81.2) |
| • Otro departamento | 19 (38) | 3 (18.8) |
| • Desconocido | 3 (6) | 0 (0) |
| Procedencia | | |
| • Departamento de Guatemala | 17 (32.7) | 6 (23.1) |
| • Otro departamento | 31 (59.7) | 8 (20.6) |
| • Desconocido | 4 (7.6) | 0 (0) |
| Grupo de vulnerabilidad | | |
| • Heterosexual | 31 (59.6) | 11 (78.6) |
| • HSH | 6 (11.5) | 0 (0) |
| • PPL | 2 (3.8) | 0 (0) |
| • TS | 1 (1.9) | 0 (0) |
| • Desconocido | 12 (23.1) | 3 (21.4) |

N: 66, HSH; hombres que tienen sexo con hombres, PPL; personas privadas de libertad), TS; (trabajador sexual), DE; desviación estándar, VIH virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 5.5
Comparación de las características clínicas según la causa de muerte

| Característica clínica | Relacionada a VIH | No relacionada a VIH | Diferencia de medias | *p |
|---|-------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| Carga viral basal (log ₁₀ /mm ³) | 5.3 (±0.73) | 4.9 (±1.22) | -0.57 (-1.05 - -0.94) | 0.020 |
| Hemoglobina (g/dl) | 10.7 (±2.1) | 10.7 (±2.2) | 0.02 (-1.46 - 1.41) | 0.974 |
| Conteo de CD4 basal (cel/mm ³), media | 58.3 (±55.5) | 117.7 (±83.1) | 59.3 (16.3 - 102.4) | 0.008 |
| Glóbulos blancos | 7.6 (±4.4) | 7.1 (±5.6) | -0.52 (-3.74 - 2.69) | 0.743 |

N: 66, p: t de Student

Tabla 5.6
Sobrevida según la causa de muerte

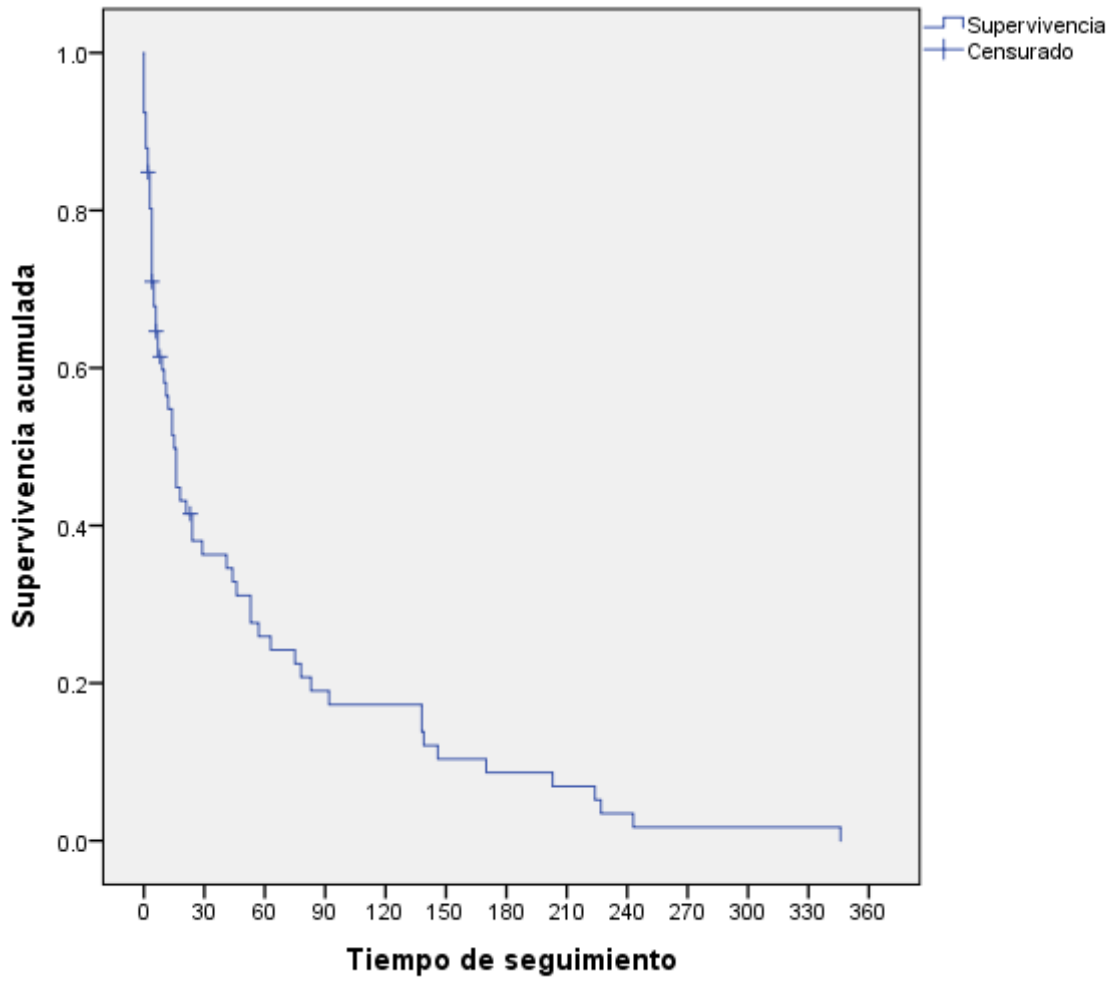
| Causa de Muerte | Sobrevida, días |
|--|-----------------|
| Criptococosis extrapulmonar + | 88 |
| Histoplasmosis diseminada (además de pulmón y ganglios) + | 7 |
| M.tuberculosis, extrapulmonar o diseminada + | 50 |
| M.tuberculosis, pulmonar + | 125 |
| Neumonía por Pneumocystis carinii (P.jiroveci) + | 8 |
| Toxoplasmosis cerebral + | 49 |
| Enfermedad por VIH, resultante en enfermedad por citomegalovirus + | 243 |
| Síndrome de desgaste + | 23 |
| Meningitis bacteriana + | 3 |
| Neumonía + | 18 |
| Para cardiorespiratorio | 1 |
| Choque + | 7 |
| Insuficiencia Respiratoria Aguda | 0 |
| Hemorragia gastrointestinal | 74 |
| Cirrosis hepática alcohólica | 24 |
| Diarrea crónica + | 3 |
| Colelitiasis | 41 |
| Apendicitis aguda | 1 |
| Abdomen agudo | 14 |
| Hemorragia y hematoma que complican un procedimiento | 7 |
| Insuficiencia renal aguda | 15 |
| Radiculopatía | 63 |
| Diabetes Mellitus | 139 |
| Carcinoma in situ del ano y del conducto anal | 57 |
| Causas desconocidas atribuibles al VIH | 9 |
| Causas desconocidas no atribuibles al VIH | 9 |

N: 66

+: Causa de muerte asociada a VIH

Gráfica 5.1

Curva de supervivencia general de la población

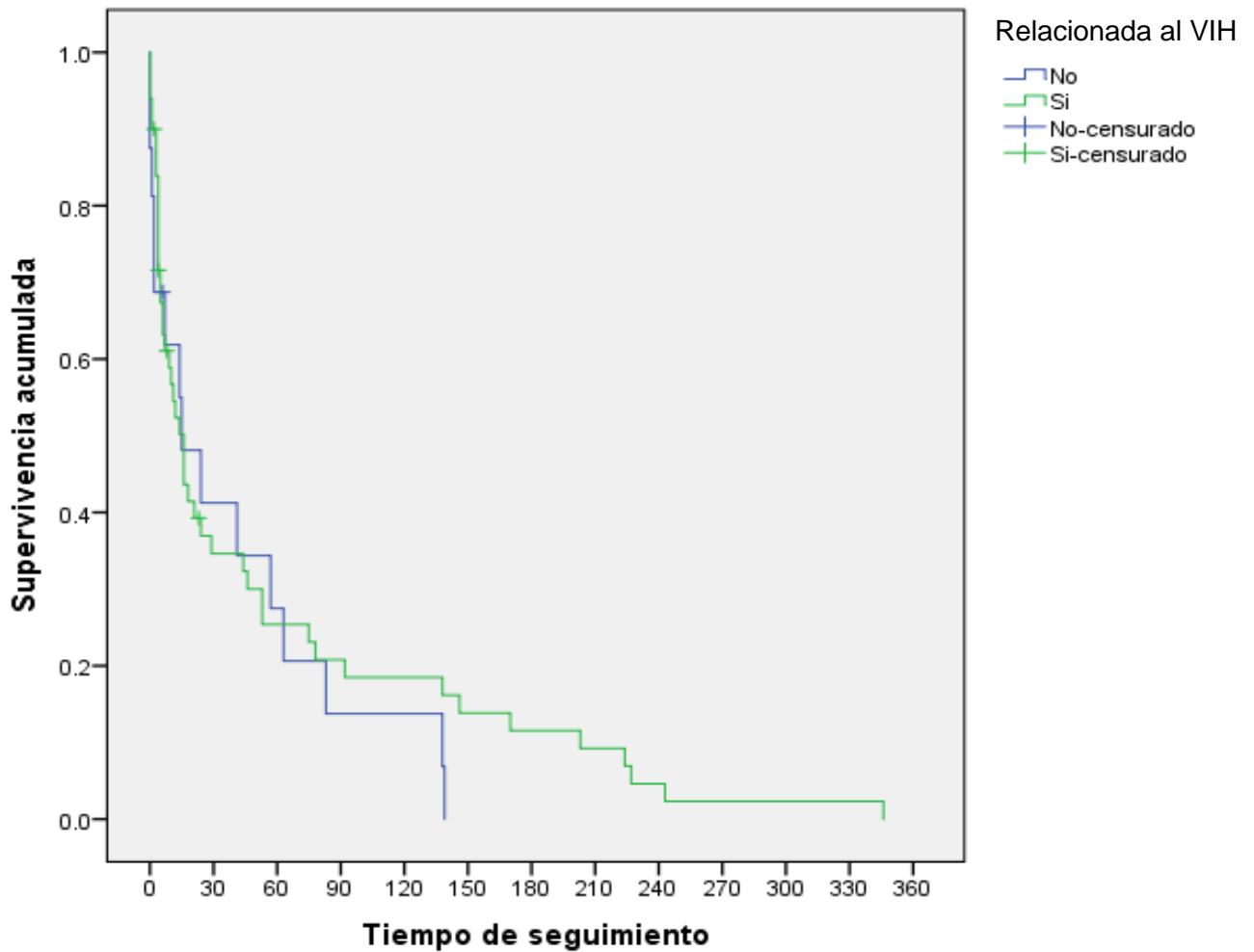


(N = 66)

En la curva de supervivencia se puede observar claramente la baja sobrevida de los pacientes representada en una curva de supervivencia casi vertical, obsérvese que la sobrevida en los primeros 30 días del diagnóstico fue inferior al 50% y a los 90 días fue de alrededor de 20%

Gráfica 5.2

Curva de supervivencia según la causa de muerte

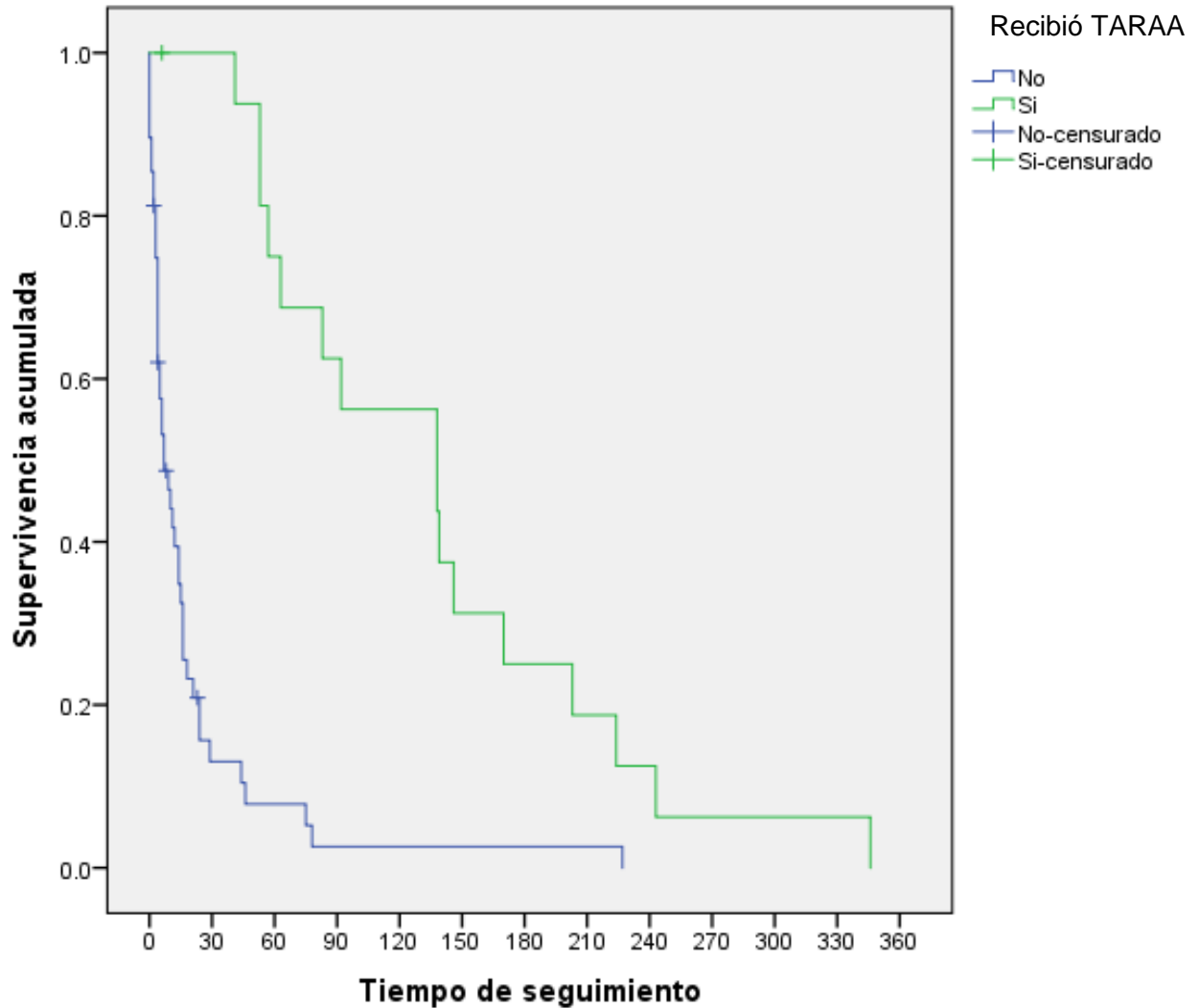


(N = 66)

En esta gráfica se puede observar que las causas no relacionadas a el VIH tuvieron una supervivencia muy similar durante los primeros 90 días, y que la supervivencia de las causas no relacionadas al VIH fue superior a partir de ese periodo de tiempo. Principalmente debido a la TARAA.

Gráfica 5.3

Curva de supervivencia de los pacientes que recibieron la TARAA en comparación de los que no la recibieron

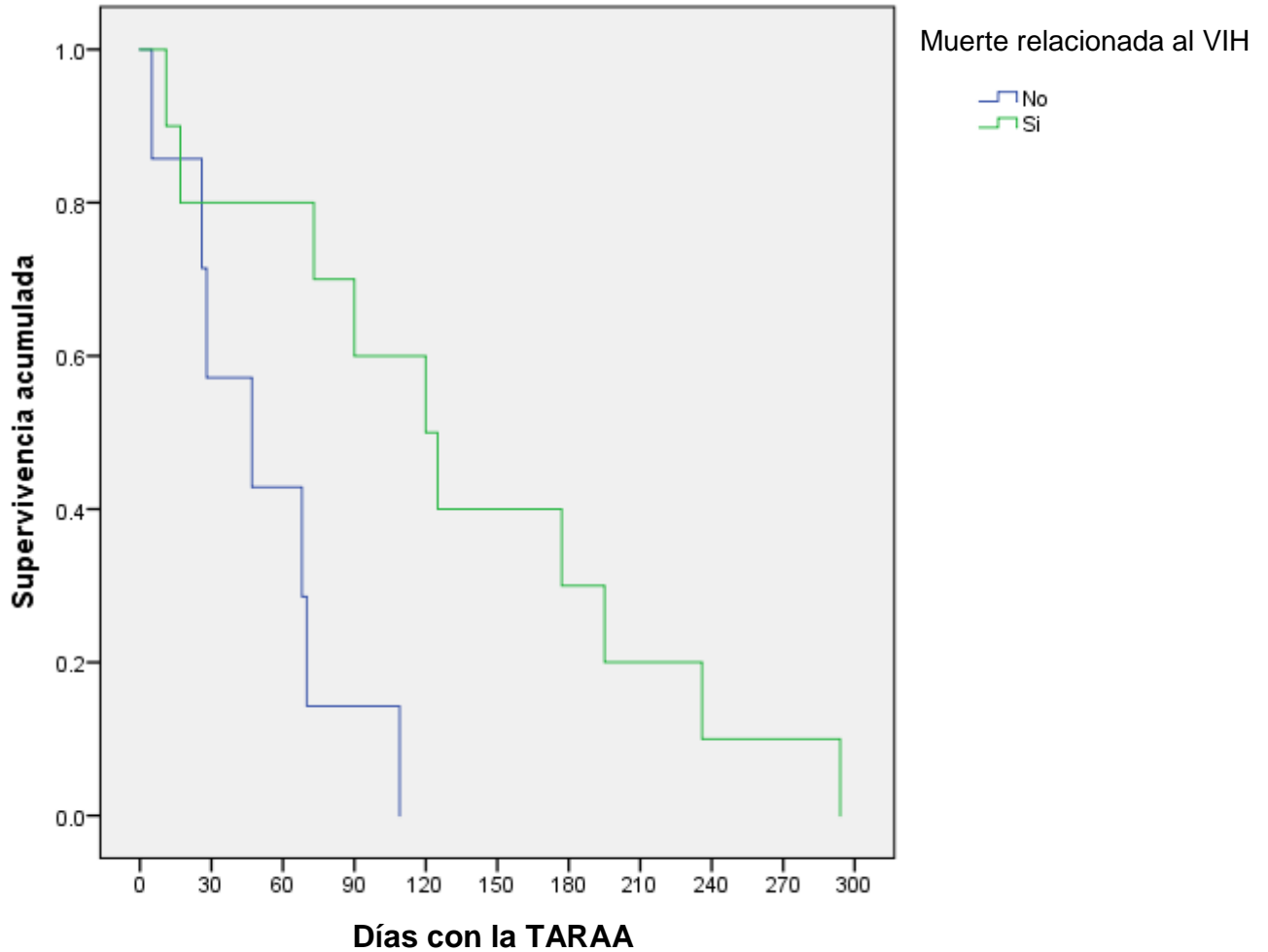


(N = 66)

En esta gráfica se puede observar el impacto de la TARAA en la supervivencia, debe de tomarse en cuenta que existe sesgo de inmortalidad al inicio de la curva, ya que los pacientes no iniciaron en el estudio al momento de haber iniciado la TARAA y el tiempo de inicio medio de dicha terapia sobrepasa la supervivencia media de la población. Aun así, se puede observar que la curva de estos pacientes tiende a la horizontalidad.

Gráfica 5.4

Curva de supervivencia de los pacientes que recibieron la TARAA según si la muerte estuvo o no relacionada al VIH



(N = 17)

En esta gráfica se puede observar que la curva de supervivencia de las causas de muerte no relacionadas al VIH tiene un comportamiento muy similar al resto de la población. Sin embargo, la curva de supervivencia de las causas de muerte relacionadas con el VIH muestra una curva menos vertical, es decir, la supervivencia fue mayor.

Tabla 5.6**Factores pronósticos de muerte**

| Variable de prueba | B | Significancia | Exp(B) | IC de 95% para Exp(B) | |
|--|--------|---------------|--------|-----------------------|----------|
| | | | | Inferior | Superior |
| Pacientes que recibieron TARAA | -2.049 | 0.000001 | 0.129 | 0.057 | 0.293 |
| Residencia en el departamento de Guatemala | 0.570 | 0.021 | 1.769 | 1.089 | 2.871 |
| Nacimiento en el departamento de Guatemala | 0.477 | 0.054 | 1.611 | 0.992 | 2.617 |

TARAA terapia antirretroviral de alta actividad, B coeficiente *Beta*, Exp(B) coeficiente de riesgo, IC intervalo de confianza.

El inicio de la TARAA disminuyó el riesgo instantáneo de morir en 88% con un valor de p estadísticamente significativo, mientras que el ser originario o residente del departamento de Guatemala fue un factor de riesgo asociado a muerte. Ambas con un valor de p significativo.

6 DISCUSIÓN

La edad media fue de cuarenta y cuatro años, lo cual representa una población bastante joven. Seis de cada diez pacientes eran de sexo masculino. La etnia ladina fue la predominante y ocho de cada diez pacientes pertenecían a este grupo. Un tercio de los pacientes no tenían ningún grado de escolaridad y solamente una minoría había finalizado la primaria. Casi la mitad eran solteros. Poco más del cincuenta por ciento eran originarios de un departamento diferente del departamento de Guatemala. Seis de cada diez pacientes eran heterosexuales y uno de cada diez era homosexual. El tiempo de seguimiento medio fue de cuarenta y seis días.

En la población estudiada, los individuos que murieron por causas relacionadas a la infección por el VIH tuvieron una mayor sobrevivencia que los que fallecieron por causas no relacionadas al VIH, aunque esta diferencia fue por un pequeño margen. Independientemente de la causa de muerte la sobrevivencia de la población estudiada fue considerablemente baja. La mitad de la población había muerto a los doce días de seguimiento y tres cuartas partes lo había hecho a los ochenta y tres días de seguimiento.

Nueve de cada diez pacientes murieron en los primeros seis meses del diagnóstico (Gráfica 5.1). Otros estudios en entornos similares han reportado que hasta el cincuenta por ciento de la población estudiada había muerto en los primeros noventa días de seguimiento. Sin embargo, la mayoría de pacientes en estos estudios fueron incluidos después de haber iniciado la TARAA y al haber sido diagnosticados.^{12,105,106}

De cada diez muertes, ocho estuvieron relacionadas con la infección del VIH y la mitad de estas fueron a causa de una condición definitoria de SIDA. La toxoplasmosis cerebral fue la causa de muerte más frecuente, uno de cada diez pacientes murió a causa de esta condición, la toxoplasmosis fue seguida por criptococosis extrapulmonar y Mycobacterium Tuberculosis extrapulmonar. La causa de muerte no relacionada a VIH más frecuente fue la hemorragia gastrointestinal.

Con respecto a las características clínicas, la carga viral basal media fue de 5.3 \log_{10}/mm^3 . Es decir 1,2 millones de copias del virus por milimetrocubico. El valor de hemoglobina medio fue de 10.8 g/dl y no mostro mucha diferencia en los dos grupos. El

conteo de CD4 basal medio fue de 73.9 cel/mm³. Además, el conteo de CD4 se subclasificó en menor a 50.

El tiempo medio desde el diagnóstico hasta el inicio de la TARAA fue de treinta días. Al comparar las características clínicas de los pacientes que murieron por causas relacionadas con VIH y los que murieron por otras causas; El conteo de CD4 basal y la carga viral basal fueron las variables que mostraron una diferencia estadística significativa. El tiempo de seguimiento de los pacientes que recibieron la TARAA fue mucho mayor que aquellos que no recibieron la TARAA con una diferencia casi 7 veces mayor.

En el caso de las muertes no relacionadas al VIH, el tiempo de seguimiento tan bajo se debe en parte a que las muertes en su mayoría fueron secundarias a procesos agudos. En estos pacientes el VIH podría haber sido detectado con otra patología de base, que fue la desencadenante de la muerte. Por ejemplo; en el caso de pacientes que requieren hemodiálisis, los que serán sometidos a una cirugía o los que requieren hemoderivados, Las causas mencionadas anteriormente englobarían 9 de las 14 causas de muerte que no se relacionaron a la infección por VIH. Las muertes restantes fueron causadas por trastornos más súbitos, como paro cardiorrespiratorio e insuficiencia respiratoria aguda, así como causas crónicas como diabetes mellitus.

La toxoplasmosis cerebral se presentó casi exclusivamente en pacientes que no recibieron tratamiento antirretroviral. A su vez los pacientes que fallecieron por esta causa fueron los que presentaron los niveles más bajos de células CD4 con una media de 22.8. Un tercio de la media observada en el resto de la población estudiada. La sobrevida fue de 48 días, resultados que son comparables a los obtenidos por otros estudios donde reportan que los pacientes con niveles de CD4 inferiores a 100 cel/mm³ son los que se encuentran en mayor riesgo de presentar esta enfermedad y la sobrevida sin tratamiento es baja.^{45,47,50}

La histoplasmosis diseminada fue la causa de muerte definitiva del SIDA que mostró una menor sobrevida, con una media de 7 días de seguimiento. Le siguió la neumonía por *Pneumocystis carinii* (*P.jiroveci*) con un tiempo medio de seguimiento de 8 días. Ninguno de estos pacientes recibió tratamiento antirretroviral. La criptococosis extrapulmonar mostró una sobrevida generalmente mala con una sobrevida de 88 días en los pacientes

que no recibieron la TARAA. Sin embargo, también fue la causa de muerte del paciente que tuvo el mayor tiempo de seguimiento. La tuberculosis pulmonar se presentó mayormente en pacientes que si recibieron la TARAA y fue la principal causa de muerte en este grupo.

En relación a la TARAA, esta fue la variable independiente que más influyó en la sobrevivencia de los pacientes. Los pacientes que recibieron la TARAA vivieron 7 veces más que los que no la recibieron. El tiempo medio de inicio del tratamiento fue de 30 días.

Los pacientes que residían en el departamento de Guatemala tuvieron un riesgo instantáneo de morir por una causa relacionada al VIH 177% mayor que los que residían en un departamento diferente al de Guatemala. Igualmente, los pacientes originarios del departamento de Guatemala tuvieron un riesgo instantáneo de morir por una causa relacionada al VIH 161% mayor que los que eran originarios de otros departamentos. Sin embargo, no fue estadísticamente significativo. Probablemente debido a que las personas que viven en grandes ciudades presentan conductas de mayor riesgo.

El inicio de la TARAA disminuyó en 87% el riesgo instantáneo de morir por una causa relacionada al VIH. A pesar de que existe un riesgo de caer en un sesgo de inmortalidad al momento considerar variables de intervención (como inicio de la TARAA) en pacientes en los cuales el inicio de tratamiento no fue el motivo de ser incluido al estudio, lo cual es cierto para este estudio, el tiempo de inicio de tratamiento en la población estudiada fue de 19 días en promedio, además, las principales causas de muerte en este grupo fueron, de hecho, relacionadas al VIH, por lo cual los resultados pueden ser considerados confiables.

7 CONCLUSIONES

- 7.1. La edad media de la población es de 44 años, la mayoría de los pacientes son de sexo masculino, ocho de cada diez pertenece a la etnia ladina, un tercio de los pacientes no tiene ningún grado de escolaridad, casi la mitad son solteros, seis de cada diez residen en el departamento de Guatemala, dos terceras partes son heterosexuales, el tiempo de seguimiento medio desde el diagnóstico hasta la muerte es de 46 días, ocho de cada diez muertes son relacionadas con la infección por VIH y más de la mitad de estas son por causada por una condición definitiva de SIDA.
- 7.2. El conteo de CD4 basal medio es de 73.9 cel/mm³, la carga viral basal media es de 5.3 log₁₀/mm³, el valor de hemoglobina medio es de 10.8 g/dl y el recuento de glóbulos blancos es de 7.4 cel/mm³.
- 7.3. Las variables epidemiológicas sexo masculino, etnia ladina, ningún grado de escolaridad y grupo de vulnerabilidad heterosexual, y las variables clínicas carga viral basal y conteo de las células CD4 basales, así como el inicio de la TARAA son las variables que muestran diferencia estadística significancia en las causas de muerte relacionadas al VIH con respecto a las no relacionadas con el VIH.
- 7.4. La mitad de la población había muerto a los 12 días después del diagnóstico, y tres cuartas partes lo habían hecho a los 90 días de seguimiento. El inicio de la TARAA es la variable independiente que más influye positivamente en la sobrevida de los pacientes. Mientras que, tener residencia en el departamento de Guatemala, ser originario del departamento de Guatemala, y el conteo basal de CD4+ inferior a 100 cel/mm³ influyen negativamente en la sobrevida de la población estudiada.

8. RECOMENDACIONES

8.1. A la Clínica Familiar Luis Ángel García

- 8.1.1.** Fomentar los estudios de sobrevida y de características epidemiológicas para mejorar el entendimiento del perfil epidemiológico de los pacientes que acuden a esta institución.

- 8.1.2.** Enfatizar en el inicio temprano de la Terapia Antirretroviral de Alta Actividad para mejorar la sobrevida de los pacientes.

9. APORTES

Se hizo entrega de los resultados obtenidos en esta investigación a la Directora de Investigación y Desarrollo de la Clínica Familiar Luis Ángel García del Hospital General San Juan de Dios. Con la cual se reforzará el entendimiento del perfil epidemiológico de los pacientes que acuden a dicha entidad.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic [en línea]. Geneva: UNAIDS; 2013. [citado 15 Abr 2016]; Disponible en: <https://goo.gl/A2MgoQ>
2. ----- . The Gap Report [en línea]. Geneva: UNAIDS; 2014. [citado 15 Abr 2016] Disponible en: <https://goo.gl/1xJE9Q>
3. ----- . AIDS by the numbers 2015 [en línea]. Geneva: UNAIDS; 2015. [citado 15 Abr 2016] Disponible en: <https://goo.gl/iv81Zk>
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet [en línea]. 2012 Dic 15 [citado 15 Abr 2016];380(9859):2095-128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
5. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Fact sheet 2015 UNAIDS [en línea]. Geneva: UNAIDS; 2015. [citado 15 Abr 2016] Disponible en: <https://goo.gl/l7fOMs>
6. WHO, unicef, UNAIDS. Global HIV/AIDS response: epidemic update and health sector progress towards universal access: progress report 2011 [en línea]. Geneva: UNAIDS; 2011 [citado 9 Jul 2016] Disponible en: <https://goo.gl/sMGt0G>
7. WHO report in partnership with UNICEF and UNAIDS. Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities [en línea]. Geneva: UNAIDS; 2013 [citado 15 Abr 2016] Disponible en: <https://goo.gl/n8KrSY>
8. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Women out loud: how women living with HIV will help the world end AIDS [en línea]. Geneva: UNAIDS; 2012 [citado 8 Jul 2016]. Disponible en: <https://goo.gl/h6MiD2>
9. Haidong W, Wolock TM, Carter A, Nguyen G, Kyu HH, Gakidou E, et al. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet [en línea]. 2015 Ene 15 [citado 15 Abr 2016]; 385(9963):117-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
10. Guatemala. Ministerio De Salud Pública y Asistencia Social. Informe nacional sobre

los progresos realizados en la lucha contra el VIH y el SIDA [en línea]. MSPAS; 2014 [citado 8 Ago 2016]; Disponible en: <https://goo.gl/jkYNVH>

11. García JI, Samayoa B, Sabidó M, Prieto LA, Nikiforov M, Pinzón R, et al. The MANGUA project: A population-based HIV cohort in Guatemala. *AIDS Res Treat* [en línea]. 2015 [citado 15 Abr 2016];2015:3-15. doi: 10.1155/2015/372816
12. Gupta A, Nadkarni G, Yang W-T, Chandrasekhar A, Gupte N, Bisson GP, et al. Early mortality in adults initiating antiretroviral therapy (ART) in low- and middle-income countries (LMIC): asystematic review and meta-analysis. *PLoS One* [en línea]. 2011 Dic 29 [citado 20 Abr 2016];6(12):e28691. doi:10.1371/journal.pone.0028691
13. Ingle SM, May MT, Gill MJ, Mugavero MJ, Lewden C, Abgrall S, et al. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2014 Jul 15 [citado 20 Abr 2016];59(2):287-97. doi: 10.1093/cid/ciu261
14. Piot P, Legido-Quigley H. Global perspectives on human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. En: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2015 [citado 20 Abr 2016]. p. 1469-1482.e3.
15. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, Sewankambo NK, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* [en línea]. 2001 Abr 14 [citado 23 Abr 2016];357(9263):1149-53. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04331-2
16. Powers KA, Poole C, Pettifor AE, Cohen MS. Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [en línea]. 2008 Sep [citado 23 Abr 2016];8(9):553-63. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70156-7
17. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1: Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* [en línea]. 2000 Mar 30 [citado 23 Abr 2016];342(13):921-9. doi: 10.1056/NEJM200003303421303
18. Beyrer C, Malinowska-Sempruch K, Kamarulzaman A, Kazatchkine M, Sidibe M,

- Strathdee SA. Time to act: a call for comprehensive responses to HIV in people who use drugs. *Lancet* [en línea]. 2010 Ago 14 [citado 23 Abr 2016];376(9740):551-63. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60928-2
19. Tagny CT, Mbanya D, Tapko J-BB, Lefrère J-JJ. Blood safety in Sub-Saharan Africa: A multi-factorial problem. *Transfusion* [en línea]. 2008 Jun [citado 23 Abr 2016];48(6):1256-61. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01697.x
 20. Piot P, Bartos M, Larson H, Zewdie D, Mane P. Coming to terms with complexity: a call to action for HIV prevention. *Lancet* [en línea]. 2008 Sep 6 [citado 23 Abr 2016];372(9641):845-59. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60888-0
 21. Centers for Disease Control. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR* [en línea]. 1981 Jun 5 [citado 1 Mayo 2016];30(21):250-2. Disponible en: <https://goo.gl/G9mZF4>
 22. Centers for Disease Control. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR* [en línea]. 1981 Jul 3 [citado 1 Mayo 2016];30(25):305-8. Disponible en: <https://goo.gl/j2elr0>
 23. Barre-Sinoussi F, Chermann J, Rey F, Nugeyre M, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* [en línea]. 1983 Mayo 20 [citado 1 Mayo 2016];220(4599):868-71. doi: 10.1126/science.6189183
 24. Gallo R, Sarin P, Gelmann E, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman V, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* [en línea]. 1983 Mayo 20 [citado 1 Mayo 2016];220(4599):865-7. doi: 10.1126/science.6601823
 25. Bartlett JG, Hirsch MS, Bloom A. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents [en línea]. [s.l.] UpToDate. 2015 [citado 10 Abr 2016]. Disponible en: <https://goo.gl/ir7mcS>
 26. Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR* [en línea]. 2014 Abr 11 [citado 1 Mayo 2016];63(RR-03):1-10. Disponible en: <https://goo.gl/U9rAxB>
 27. World Health Organization. HIV/AIDS Programme: WHO case definitions of HIV for

surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children [en línea]. WHO. Geneva; 2007 [citado 1 Mayo 2016]; Disponible en: <https://goo.gl/VJKhGc>

28. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* [en línea]. 2003 Sep 5 [citado 4 Mayo 2016];17(13):1871-9. doi: 10.1097/01.aids.0000076308.76477.b8
29. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* [en línea]. 1993 Dic [citado 4 Mayo 2016]; 168(6):1490-501. doi: 10.1093/infdis/168.6.1490
30. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* [en línea]. 1989 Jul 15 [citado 4 Mayo 2016];299(6692):154-7. doi: 10.1136/bmj.299.6692.154
31. Osmond D, Chaisson R, Moss A, Bacchetti P, Krampf W. Lymphadenopathy in asymptomatic patients seropositive for HIV. *N Engl J Med* [en línea]. 1987 Jul 23 [citado 4 Mayo 2016];317(4):246. doi: 10.1056/NEJM198707233170413
32. Zervou FN, Zacharioudakis IM, Ziakas PD, Rich JD, Mylonakis E. Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant staphylococcus aureus colonization in HIV infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2014 Nov 1 [citado 4 Mayo 2016];59(9):1302-11. doi: 10.1093/cid/ciu559
33. Phillips AN, Elford J, Sabin C, Bofill M, Janossy G, Lee CA, et al. Immunodeficiency and the risk of death in HIV infection. *JAMA* [en línea]. 1992 Nov 18 [citado 4 Mayo 2016];268(19):2662. doi: 10.1001/jama.1992.03490190062032
34. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* [en línea]. 12 1995 Ene 12 [citado 4 Mayo 2016];373(6510):117-22. doi: 10.1038/373117a0
35. Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR, Blattner WA, Wiesner D, Eyster ME, et al. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA* [en línea]. 1995 Ago 16 [citado 2

Mayo 2016];274(7):554-8. doi: 10.1001/jama.1995.03530070052029

36. Ho DD, Neumann a U, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* [en línea]. 1995 Ene 12 [citado 11 Mayo 2016];373(6510):123-6. doi: 10.1038/373123a0
37. Henrich TJ, Hanhauser E, Marty FM, Sirignano MN, Keating S, Lee T-H, et al. Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases. *Ann Intern Med* [en línea]. 2014 Sep 2 [citado 11 Mayo 2016];161(5):319-27. doi: 10.7326/M14-1027
38. Gottlieb GS, Sow PS, Hawes SE, Ndoye I, Redman M, Coll-Seck AM, et al. Equal plasma viral loads predict a similar rate of CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus (HIV) type 1- and HIV-2-infected individuals from Senegal, West Africa. *J Infect Dis* [en línea]. 2002 Abr 1 [citado 11 Mayo 2016];185(7):905-14. doi: 10.1086/339295
39. Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *J Infect Dis* [en línea]. 1992 Feb [citado 11 Mayo 2016];165(2):352-63. doi: 10.1093/infdis/165.2.352
40. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Geskus R, Meyer L, Thiébaud R, et al. Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm³: assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2011 Oct [citado 11 Mayo 2016];53(8):817-25. doi: 10.1093/cid/cir494
41. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Alderton DL, Fleming PL, Kaplan JE, et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. *MMWR* [en línea]. 1999 Abr 16 [citado 12 Mayo 2016];48(2):1-22. Disponible en: <https://goo.gl/KJ1Ynw>
42. Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW. Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *Arch Intern Med* [en línea]. 1995 Jul 24 [citado 16 Mayo 2016];155(14):1537-42. doi: 10.1001/archinte.1995.00430140115012

43. Taylor JM, Sy JP, Visscher B, Giorgi J V. CD4+ T-cell number at the time of acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol* [en línea]. 1995 Abr 1 [citado 2 Mayo 2016];141(7):645-51. Disponible en: <https://goo.gl/i54HsW>
44. Karon JM, Buehler JW, Byers RH, Farizo KM, Green TA, Hanson DL, et al. Projections of the number of persons diagnosed with AIDS and the number of immunosuppressed HIV-infected persons -- United States, 1992-1994. *MMWR* [en línea]. 1992 Dic 25 [citado Mayo 2016];41(RR-18):1-29. Disponible en: <https://goo.gl/DxQG57>
45. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* [en línea]. 1992 Dic 3 [citado 16 Mayo 2016];327(23):1643-8. doi: 10.1056/NEJM199212033272306
46. San-Andrés F-J, Rubio R, Castilla J, Pulido F, Palao G, de Pedro I, et al. Incidence of acquired immunodeficiency syndrome-associated opportunistic diseases and the effect of treatment on a cohort of 1115 patients infected with human immunodeficiency virus, 1989-1997. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2003 Mayo 1 [citado 16 Mayo 2016];36(9):1177-85. doi: 10.1086/374358
47. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* [en línea]. 1992 Ago [citado 16 Mayo 2016];15(2):211-22. doi: 10.1093/clinids/15.2.211
48. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2001 [citado 16 Mayo 2016];33(10):1747-55. doi: 10.1086/322622
49. Leport C, Chêne G, Morlat P, Luft BJ, Rousseau F, Pueyo S, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. ANRS 005-ACTG 154 Group Members. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. *AIDS Clinical Trial Gr. J Infect Dis* [en línea]. 1996 [citado 16 Mayo 2016];173(1):91-7. doi: 10.1093/infdis/173.1.91
50. Gandhi RT, Bartlett JG, Mitty J. Toxoplasmosis in HIV-infected patients [en línea]. [s.l.] UpToDate. 2016 [citado 29 Ago 2016]. Disponible en: <https://goo.gl/6Z7jLV>
51. Belanger F, Derouin F, Grangeot-Keros L, Meyer L. Incidence and risk factors of

- toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988-1995. HEMOCO and SEROCO study groups. *Clin Infect Dis* [en línea]. 1999 Mar [citado 13 Ago 2016];28(3):575-81. doi: 10.1086/515147
52. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, McNeil MM, Schonberger LB, Navin TR, et al. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: introduction. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. *Clin Infect Dis* [en línea]. 1995 Ago 1 [citado 13 Ago 2016];21 Suppl 1:S1-11. doi: 10.1093/clinids/21.Supplement_1.S1
 53. Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. *JAMA* [en línea]. 1993 [citado 13 Ago 2016];500(1):76-7. doi: 10.1001/jama.1993.03500010086037
 54. Falusi O, French AL, Seaberg EC, Tien PC, Watts DH, Minkoff H, et al. Prevalence and predictors of toxoplasma seropositivity in women with and at risk for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2002 [citado 13 Ago 2016];35(11):1414-7. doi: 10.1086/344462
 55. Jones JL, Roberts JM. Toxoplasmosis hospitalizations in the United States, 2008, and trends, 1993-2008. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2012 [citado 13 Ago 2016];54(7). doi: 10.1093/cid/cir990
 56. Jérôme Pugin MD, Philippe Vanhems MD, Bernard Hirschel MD. Extreme elevations of serum lactic dehydrogenase differentiating pulmonary toxoplasmosis from *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* [en línea]. 1992 Abr 30 [citado 13 Ago 2016];326(18):1226-1226. doi: 10.1056/NEJM199204303261815
 57. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the. v. 58, *MMWR* [en línea]. 2009 [citado 7 Ago 2016]. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
 58. Bamba S, Lortholary O, Sawadogo A, Millogo A, Guiguemdé RT, Bretagne S. Decreasing incidence of cryptococcal meningitis in West Africa in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* [en línea]. 2012 May 15 [citado 13 Ago

2016];26(8):1039-41. doi: 10.1097/QAD.0b013e328352d1d8

59. Cox GM, Perfect JR, Bartlett JG, Mitty J. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in HIV-infected patients [en línea]. [s.l.] UpToDate. 2016 [citado 29 Ago 2016]. Disponible en: <https://goo.gl/b6nwpb>
60. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* [en línea]. 2009 Feb 09 [citado 13 Ago de 2016]; 23(4):525-30. doi: 10.1097/QAD.0b013e328322ffac
61. Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Mylonakis E. Update on the epidemiology and management of cryptococcal meningitis. *Expert Opin Pharmacother* [en línea]. 2012 Abr [citado 18 Ago 2016];13(6):783-9. doi: 10.1517/14656566.2012.658773
62. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992 – 2000. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2003 Mar 15 [citado 18 Ago 2016];36:789-94. doi: 10.1086/368091
63. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* [en línea]. 2007 [citado Ago 2016];21(16):2119-29. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282a4a64d
64. McKenney J, Bauman S, Neary B, Detels R, French A, Margolick J, et al. Prevalence, correlates, and outcomes of cryptococcal antigen positivity among patients with AIDS, United States, 1986-2012. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2015 [citado 18 Ago 2016];60(6):959-65. doi: 10.1093/cid/ciu937
65. Meya DB, Manabe YC, Castelnovo B, Cook BA, Elbireer AM, Kambugu A, et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cell count < or = 100 cells/microL who start HIV therapy in resource-limited settings. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2010 Ago 15 [citado 18 Ago 2016];51(4):448-55. doi: 10.1086/655143
66. Murakawa GJ, Kerschmann R, Berger T. Cutaneous cryptococcus infection and AIDS. Report of 12 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* [en línea]. 1996 Mayo [citado 18 Ago 2016];132(5):545-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3282

67. Cox GM, Perfect JR, Bartlett JG, Mitty J. Treatment of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in HIV-infected patients [en línea]. [s.l.] UpToDate. 2016 [citado 29 Ago 2016]. Disponible en: <https://goo.gl/C3JePm>
68. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2010 [citado 18 Ago 2016];50(3):291-322. doi: 10.1086/649858
69. Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2006 Oct 15 [citado 22 Ago 2016];43(8):1060-8. doi: 10.1086/507891
70. French N, Gray K, Watera C, Nakiyingi J, Lugada E, Moore M, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS* [en línea]. 2002 [citado 22 Ago 2016];16(7):1031-8. doi: 10.1097/00002030-200205030-00009
71. Anekthananon T, Manosuthi W, Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S, Supparatpinyo K, Ratanasuwan W, et al. Predictors of poor clinical outcome of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* [en línea]. 2011 [citado 22 Ago 2016];22(11):665-70. Disponible en: <http://std.sagepub.com/content/22/11/665>doi: 10.1258/ijsa.2011.010538
72. Haidong W, Wolock TM, Carter A, Nguyen G, Kyu HH, Gakidou E, et al. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015: the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet HIV* [en línea]. 2016 Ago [citado 22 Ago 2016];3(8):e361-87. doi: 10.1016/S2352-3018(16)30087-X
73. Riley LW, von Reyn CF, Baron EL. Natural history, microbiology, and pathogenesis of tuberculosis [en línea]. [s.l.] UpToDate. 2016 [citado 29 Ago 2016]. Disponible en: <https://goo.gl/DyY4c8>
74. Pozniak A, von Reyn CF, Baron EL. Clinical manifestations and complications of pulmonary tuberculosis [en línea]. [s.l.] UpToDate. 2016 [citado Ago 2016]. Disponible en: <https://goo.gl/dS750F>
75. Chaisson RE, Martinson NA. Tuberculosis in Africa — Combating an HIV-driven crisis. *N Engl J Med* [en línea]. 2008 Mar 13 [citado 22 Ago 2016];358(11):1089-92. doi: 10.1056/NEJMp0800809

76. From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. JAMA [en línea]. 1993 Feb 10 [citado 17 Mar 2016];269(6):729-30. Disponible en: <https://goo.gl/5pqKSZ>
77. Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis [en línea]. 1993 [citado 22 Ago 2016];148(5):1292-7. doi: 10.1164/ajrccm/148.5.1292
78. Greenberg SD, Frager D, Suster B, Walker S, Stavropoulos C, Rothpearl A. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). Radiology [en línea]. 1994 Oct [citado 22 Ago 2016];193(1):115-9. doi: 10.1148/radiology.193.1.7916467
79. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015 [en línea]. v. 20,. Geneva: WHO; 2015 [citado 27 Ago 2016]. Disponible en: <https://goo.gl/ZTBpwY>
80. Maartens G, von Reyn CF, Baron EL. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients [en línea]. [s.l.] UpToDate. 2015 [citado 20 Ago 2016]. Disponible en: <https://goo.gl/ng8GoQ>
81. Geldmacher C, Schuetz A, Ngwenyama N, Casazza JP, Sanga E, Saathoff E, et al. Early depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific T helper 1 cell responses after HIV-1 infection. J Infect Dis [en línea]. 2008 [citado 27 Ago 2016];198(11):1590-8. doi: 10.1086/593017
82. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr [en línea]. 2000;23(1):75-80. Disponible en: <https://goo.gl/AEj7kR>
83. Holmes CB, Wood R, Badri M, Zilber S, Wang B, Maartens G, et al. CD4 decline and incidence of opportunistic infections in Cape Town, South Africa: implications for prophylaxis and treatment. J Acquir Immune Defic Syndr [en línea]. 2006 [citado 27 Ago 2016];42(4):464-9. doi: 10.1097/01.qai.0000225729.79610.b7
84. Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. Int

- J Tuberc Lung Dis [en línea]. 2001 [citado 27 Ago 2016];5(3):225-32. Disponible en: <https://goo.gl/5QvCYL>
85. López-Gatell H, Cole SR, Hessol NA, French AL, Greenblatt RM, Landesman S, et al. Effect of tuberculosis on the survival of women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Epidemiol* [en línea]. 2007 [citado 27 Ago 2016];165(10):1134-42. doi: 10.1093/aje/kwk116
 86. Toossi Z, Mayanja Kizza H, Hirsch CS, Edmonds KL, Spahlinger T, Hom DL, et al. Impact of tuberculosis (TB) on HIV 1 activity in dually infected patients. *Clin Exp Immunol* [en línea]. 2001 [citado 27 Ago 2016];123(2):233-8. doi: 10.1046/j.1365-2249.2001.01401.x
 87. Vanham G, Edmonds K, Qing L, Hom D, Toossi Z, Jones B, et al. Generalized immune activation in pulmonary tuberculosis: co-activation with HIV infection. *Clin Exp Immunol* [en línea]. 1996 [citado 27 Ago 2016];103(1):30-4. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.907600.x
 88. Wolday D, Tegbaru B, Kassu A, Messele T, Coutinho R, van Baarle D, et al. Expression of chemokine receptors CCR5 and CXCR4 on CD4+ T cells and plasma chemokine levels during treatment of active tuberculosis in HIV-1-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* [en línea]. 2005 [citado 27 Ago 2016];39(3):265-71. doi: 10.1097/01.qai.0000163027.47147.2e
 89. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DEJ, Desforgues JF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* [en línea]. 1991 [citado 27 Ago 2016];324(23):1644-50. doi: 10.1056/NEJM199902043400507
 90. Leeds IL, Magee MJ, Kurbatova E V., Del Rio C, Blumberg HM, Leonard MK, et al. Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2012 [citado 27 Ago 2016];55(1):75-81. doi: 10.1093/cid/cis303
 91. Sterling TR, von Reyn CF, Baron EL. Treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults [en línea]. [s.l.] UpToDate. 2016 [citado 20 Jul 2016]. Disponible en: <https://goo.gl/kmgK5d>
 92. Onyebujoh PC, Ribeiro I, Whalen CC. Treatment options for HIV-associated tuberculosis. *J Infect Dis* [en línea]. 2007 [citado 27 Ago 2016];196(s1):S35-45. doi: 10.1086/518657

93. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-Susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2016 [citado 27 Ago 2016];63(7):e147-95. doi: 10.1093/cid/ciw376
94. Guideline Development Group. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update [en línea]. Geneva: WHO; 2016 [citado 8 Ago 2016]. 61 p. Disponible en: <https://goo.gl/1NDpdk>
95. Murray J, Sonnenberg P, Shearer S, Godfrey-Faussett P. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients. *Am J Respir Crit Care Med* [en línea]. 1999 [citado 27 Ago 2016];159:733-40. doi: 10.1164/ajrccm.159.3.9804147
96. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn C. Tuberculosis. *N Engl J Med* [en línea]. 2013 [citado Ago 2016];368(8):745-55. doi: 10.1056/NEJMra1200894
97. Breton G, Duval X, Estellat C, Poaletti X, Bonnet D, Mvondo Mvondo D, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2004 [citado Ago 2016];39(11):1709-12. doi: 10.1086/425742
98. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* [en línea]. 2007 [citado 27 Ago 2016];21(3):335-41. doi: 10.1097/QAD.0b013e328011efac
99. Tsibris AMN, Hirsch MS. Antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. En: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2015 [citado 3 Sep 2016]. p. 1622-1641.e6.
100. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection: HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* [en línea]. 1998 Mar 28 [citado 3 Sep 2016];338(13):853-60. doi: 10.1056/NEJM199803263381301

101. Mocroft A, Vella S, Benfield T, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* [en línea]. 1998 Nov [citado 3 Sep 2016];352(9142):1725-30. doi: 10.1016/S0140-6736(98)03201-2
102. Zhang F, Dou Z, Ma Y, Zhang Y, Zhao Y, Zhao D, et al. Effect of earlier initiation of antiretroviral treatment and increased treatment coverage on HIV-related mortality in China: a national observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [en línea]. 2011 [citado 3 Sep 2016];11(7):516-24. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70097-4
103. Tuboi SH, Schechter M, McGowan CC, Cesar C, Krolewiecki A, Cahn P, et al. Mortality during the first year of potent antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients in 7 sites throughout Latin America and the Caribbean. *J Acquir Immune Defic Syndr* [en línea]. 2009 Ago 15 [citado 3 Sep 2016];51(5):615-23. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181a44f0a
104. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. Caracterización departamental Guatemala 2013 [en línea]. Guatemala. INE; 2014 [citado 7 Jul 2016]; Disponible en: <https://goo.gl/cjs3s2>
105. Braitstein P, Brinkhof MWG, Dabis F, Schechter M, Boulle A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* [en línea]. 2006 Mar 11 [citado 7 Jul 2016];367(9513):817-24. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68337-2
106. Marazzi MC, Liotta G, Germano P, Guidotti G, Altan a D, Ceffa S, et al. Excessive early mortality in the first year of treatment in HIV type 1-infected patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS Res Hum Retroviruses* [en línea]. 2008 [citado 7 Jul 2016];24(4):555-60. doi: 10.1089/aid.2007.0217



11. ANEXOS

11.1. Anexo Marco Teórico

Tabla número 1. Criterios de laboratorio de definición del caso de vigilancia del CDC para la infección por el VIH-1

| |
|--|
| Personas \geq 18 meses y niños < 18 meses nacidos de madres VIH negativas |
| Infectados por el VIH (uno de los siguientes) |
| Un algoritmo de multitest que consiste en: <ul style="list-style-type: none"> Una prueba para el VIH positiva o combinación de antígeno/anticuerpo Un resultado positivo que acompañe o posterior a una prueba complementaria diferente de la prueba inicial |
| Un resultado positivo en un algoritmo de múltiples anticuerpos contra el VIH de la que sólo se informó el resultado final |
| Un resultado positivo o un informe de una cantidad detectable de cualquiera de las siguientes pruebas virológicas del VIH: <ul style="list-style-type: none"> Prueba cualitativa de ácido nucleico (ADN o ARN) del VIH Prueba cuantitativa de ácidos nucleicos del VIH (ensayo de carga viral) Antígeno p24 del VIH-1 Aislamiento del VIH (cultivo viral), o Secuencia de nucleótidos del VIH |
| Niños <18 meses nacidos de madres infectadas por el VIH o estado de VIH desconocido |
| Infectados por el VIH (los tres de los siguientes) |
| Resultados positivos en al menos un espécimen (no incluyendo sangre del cordón umbilical) de cualquiera de las siguientes pruebas serológicas de VIH: <ul style="list-style-type: none"> PAN (ADN o ARN) para el VIH-1 Prueba del antígeno p24 del VIH-1, incluido el test de neutralización de un niño de > 1 mes Aislamiento del VIH (cultivo viral) Secuencia de nucleótidos del VIH (genotipo) |
| La fecha de la prueba se conoce |
| Uno o ambos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Confirmación del primer resultado positivo por otro resultado positivo en una prueba serológica de las anteriores, de una muestra obtenida en una fecha diferente, o Ningún resultado negativo en una prueba posterior de anticuerpos del VIH, y ningún resultado negativo de la PAN para el VIH subsiguiente antes de los 18 meses |
| Definitivamente no infectados por el VIH (ambos de los siguientes) |
| Ninguna PAN (ARN o ADN) para el VIH positivo |
| Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Al menos dos PANs para el VIH negativas de muestras en diferentes fechas en edades \geq a 1 mes, uno de los cuales se obtuvo a una edad \geq a 4 meses Al menos dos pruebas de anticuerpos para el VIH negativos de muestras obtenidas en diferentes fechas a los 6 meses de edad o más |
| Presuntamente no infectados por el VIH (los tres de los siguientes) |
| No cumple con los criterios para definitivamente no infectado |
| Cumple con al menos uno de los siguientes cuatro criterios de laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> Al menos dos PAN negativas de muestras obtenidas en diferentes fechas en edad \geq a 2 semanas, uno de los cuales se obtuvo en edad \geq a 4 semanas Una PAN (ARN o ADN) negativo en edades de \geq a 8 semanas Una prueba de anticuerpos para el VIH negativo en edades de 6 meses o más Si los criterios para infección por el VIH inicialmente se habían alcanzado por una PAN para VIH positivo, entonces tiene que haber sido seguido por al menos dos resultados negativos de las muestras obtenidas en fechas diferentes, uno de los cuales es: <ul style="list-style-type: none"> Una PAN de una muestra obtenida a una edad \geq a 8 semanas, o |

| |
|---|
| ○ Una prueba de anticuerpos del VIH de una muestra obtenida a la edad de 6 meses o más |
| Sin PAN subsecuente |
| Indeterminado |
| No cumple con los criterios para infectado por el VIH o no infectado por el VIH (definitiva o presuntiva) |

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; PAN: prueba de ácido nucleico.

Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, et al. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection - United States, 2014. MMWR 2014; 63:1.

Tabla número 2. Definición del caso de vigilancia del estadio de la infección por el VIH del CDC en base al recuento de linfocitos T CD4 + o porcentaje de linfocitos T CD4 + de los linfocitos totales específicos para la edad.

| Estadio | Edad al momento de la prueba de linfocitos T CD4 + | | | | | |
|-------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| | <1 año | | 1 a 5 años | | ≥6 años | |
| | Cel/microL | Porcentaje | Cel/microL | Porcentaje | Cel/microL | Porcentaje |
| 0 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 1 | ≥1500 | ≥34 | ≥1000 | ≥30 | ≥500 | ≥26 |
| 2 | 750 A 1499 | 23 A 33 | 500 a 999 | 22 a 29 | 200 a 499 | 14 a 25 |
| 3 (SIDA) | <750 | <26 | <500 | <22 | <200 | <14 |
| Desconocido | ND | ND | ND | ND | ND | ND |

Adaptado de: Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, et al. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection - United States, 2014. MMWR 2014; 63:1.

Tabla número 3. Clasificación inmunológica para la infección por VIH establecida de la OMS

| Inmunosupresión asociada al VIH | CD4 según la edad | | | |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|
| | <11 meses (porcentaje de CD4) | 12-35 meses (porcentaje de CD4) | 36-59 meses (porcentaje de CD4) | >5 años (número absoluto por mm ³ o porcentaje de CD4) |
| Ninguna o no significativa | >35 | >30 | >25 | >500 |
| Leve | 30-35 | 25-30 | 20-25 | 350-499 |
| Moderada | 25-29 | 20-24 | 15-19 | 200-349 |
| Severa | <25 | <20 | <15 | <200 |

Células CD4 expresan como número de células por mm³ o porcentaje de linfocitos totales.

OMS: Organización Mundial de la Salud; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptada de: WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2007. Copyright © 2007 World Health Organization. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>.

Tabla número 4. Estadificación clínica del VIH/SIDA para los adultos y adolescentes con infección confirmada por el VIH de la OMS

| |
|--|
| Infección primaria por el VIH |
| Asintomática |
| Síndrome retroviral agudo |
| Estadio clínico 1 |
| Asintomática |
| Linfadenopatía generalizada persistente (LGP) |
| Estadio clínico 2 |
| Pérdida de peso inexplicable moderada (<10 por ciento del peso corporal supuesto o medido) |
| Infecciones recurrentes del tracto respiratorio (sinusitis, amigdalitis, otitis media, faringitis) |
| Infección herpéticas |
| Queilitis angular |
| Ulceraciones orales recurrentes |
| Erupciones papulares pruriginosas |
| Dermatitis seborreica |
| Infecciones por hongos en las uñas |
| Estadio clínico 3 |
| Condiciones en las que puede hacerse un diagnóstico presuntivo en base de signos clínicos o investigaciones sencillas |
| Pérdida de peso inexplicable severa (> 10 por ciento del peso corporal supuesto o medido) |
| Diarrea crónica inexplicable de más de un mes |
| Fiebre persistente inexplicable (por encima de 37,6 ° C intermitente o constante durante más de un mes) |
| Candidiasis oral persistente |
| Leucoplasia vellosa |
| Tuberculosis pulmonar (actual) |
| Infecciones bacterianas graves (por ejemplo, neumonía, empiema, piomiositis, infección ósea o articular, meningitis, bacteriemia) |
| Estomatitis, gingivitis o periodontitis ulcerativas necrosantes agudas |
| Condiciones en las que se necesaria una prueba de diagnóstico confirmatoria |
| Anemia inexplicable (<8 g/dL), y/o neutropenia (<500 células/microlitro), y/o trombocitopenia crónica (<50.000 células/microlitro) durante más de un mes |
| Estadio clínico 4 |
| Condiciones en las que puede hacerse un diagnóstico presuntivo en base de signos clínicos o investigaciones sencillas |
| Síndrome de desgaste por el VIH |
| Neumonía por Pneumocystis jiroveci |
| Neumonía bacteriana grave recurrente |
| Infección crónica por herpes simple (orolabial, genital o anorrectal de duración de más de un mes) |
| Candidiasis esofágica |
| Tuberculosis extrapulmonar |
| Sarcoma de Kaposi |
| Toxoplasmosis del sistema nervioso central (SNC) |
| Encefalopatía por VIH |
| Condiciones en las que es necesaria una prueba de diagnóstico confirmatoria |
| Criptococosis extrapulmonar, incluida la meningitis |
| Infección por micobacterias no tuberculosas diseminada |
| Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) |
| Candida de la tráquea, bronquios o pulmones |
| Criptosporidiosis crónica (con diarrea) |
| Isosporosis crónica |

| |
|---|
| Infección visceral por el herpes simple |
| Infección por citomegalovirus (CMV) (retinitis o infección de otros órganos además del hígado, el bazo o los ganglios linfáticos) |
| Micosis diseminada (por ejemplo, la histoplasmosis, coccidioidomicosis) |
| Bacteriemia recurrente por salmonela no tifoidea |
| Linfoma (cerebral o no Hodgkin de células B) u otros tumores sólidos asociadas al VIH |
| Carcinoma invasivo de cuello uterino |
| Leishmaniasis atípica diseminada |
| Nefropatía asociada al VIH sintomática o cardiomiopatía sintomática asociada al VIH |

WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunologic classification of HIV-related disease in adults and children. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2007. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>.

Tabla 5 Condiciones definitorias del SIDA

| |
|--|
| Condiciones definitorias del SIDA |
| Infecciones bacterianas, múltiples o recurrentes |
| Candidiasis de los bronquios, la tráquea o los pulmones |
| Candidiasis del esófago |
| Cáncer de cuello uterino, invasivo |
| Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar |
| Criptococosis extrapulmonar |
| Criptosporidiosis, intestinal crónica (> 1 mes de duración) |
| Enfermedad por citomegalovirus (aparte de hígado, bazo o ganglios), inicio a la edad de >1 mes |
| Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión) |
| Encefalopatía, relatedΔ VIH |
| Herpes simple: úlceras crónicas (> 1 mes de duración) o bronquitis, neumonitis o esofagitis (inicio en la edad >1 mes) |
| Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar |
| Isosporiasis, intestinal crónica (>1 mes de duración) |
| Sarcoma Kaposi |
| Linfoma de Burkitt (o el término equivalente) |
| Linfoma, inmunoblástico (o termino equivalente) |
| Linfoma, primario, del cerebro |
| Complejo Mycobacterium avium (MAC) o Mycobacterium kansasii, diseminada o extrapulmonar |
| Mycobacterium tuberculosis de cualquier sitio, pulmonar, diseminada o extrapulmonar |
| Mycobacterium, otras especies o especies sin identificar, diseminada o extrapulmonar |
| Neumonía por Pneumocystis jirovecii (anteriormente conocido como "Pneumocystis carinii") |
| Neumonía, recurrente |
| Leucoencefalopatía multifocal progresiva |
| Septicemia por Salmonella, recurrente |
| Toxoplasmosis cerebral, inicio a la edad de >1 mes |
| Síndrome de desgaste atribuido a HIV |

Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, et al. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection - United States, 2014. MMWR Recomm Rep 2014; 63:1.

Tabla 6 Etapas de Fiebig de la infección temprana por el VIH

| Estadio Fiebig | Duración acumulada (días) | ARN VIH | Antígeno p24 | Inmunoensayo | Western blot |
|----------------|---------------------------|---------|--------------|--------------|------------------------|
| 1 | 5 | + | - | - | - |
| 2 | 10 | + | + | - | - |
| 3 | 14 | + | + | + | - |
| 4 | 19 | + | +/- | + | Indeterminado |
| 5 | 88 | + | +/- | + | + (banda p31 negativa) |
| 6 | Final abierto | + | +/- | + | + (banda p31 positiva) |

Las etapas Fiebig describen la aparición de marcadores virológicos e inmunológicos después de la infección con el VIH. Los inmunoensayos y ensayos de Western blot detectan anticuerpos contra los antígenos del VIH.

Adaptado de: Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS 2003; 17:1871.

Tabla 7 Tiempo para positividad de las pruebas de diagnóstico del VIH

| Prueba | Objetivo de detección | Tiempo aproximado de positividad (días) |
|--|--------------------------------------|---|
| Inmunoensayo ligado a enzimas | | |
| Primera generación | Anticuerpo IgG | 35 a 45 |
| Segunda generación | Anticuerpo IgG | 25 a 35 |
| Tercera generación | Anticuerpos IgM e IgG | 20 a 30 |
| Cuarta generación | Anticuerpos IgM e IgG y antígeno p24 | 15 a 20 |
| Western blot | | |
| | Anticuerpos IgM e IgG | 35 a 50 (indeterminado) |
| | | 45 a 60 (positivo) |
| Prueba de carga viral del VIH | | |
| Corte de sensibilidad de 50 copias/mL | ARN | 10 a 15 |
| Ultrasensible corte de 1 a 5 copias/mL | ARN | 5 |

Adaptado de: Bartlett JG, Hirsch MS, Bloom A. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents. UpToDate. 2016: http://www.uptodate.com/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and-adolescents?source=search_result&search=hiv&selectedTitle=2~150

Tabla 8 Condiciones no definitorias de sida en la infección por el VIH sintomática temprana

| |
|---|
| Ejemplos de condiciones no definitorias de sida en la infección por el VIH sintomática temprana |
| Candidiasis |
| Candidiasis vaginal que es persistente, frecuente o difícil de manejar |
| Leucoplasia vellosa |
| El herpes zóster que involucra a dos episodios o más de un dermatoma |
| Neuropatía periférica |
| Angiomatosis bacilar |
| Displasia cervical |
| Carcinoma cervical in situ |
| Síntomas constitucionales como fiebre (38,5 ° C) o diarrea por más de un mes |
| Púrpura trombocitopénica idiopática |

Estas condiciones pueden ser vistas con mayor frecuencia y gravedad en el contexto de la infección por VIH, incluso en ausencia de inmunosupresión severa (es decir, el recuento de células CD4 <200 células/microlitro).

Adaptado de: Bartlett JG, Hirsch MS, Bloom A. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents UpToDate. 2016 http://www.uptodate.com/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and-adolescents?source=search_result&search=hiv&selectedTitle=2~150

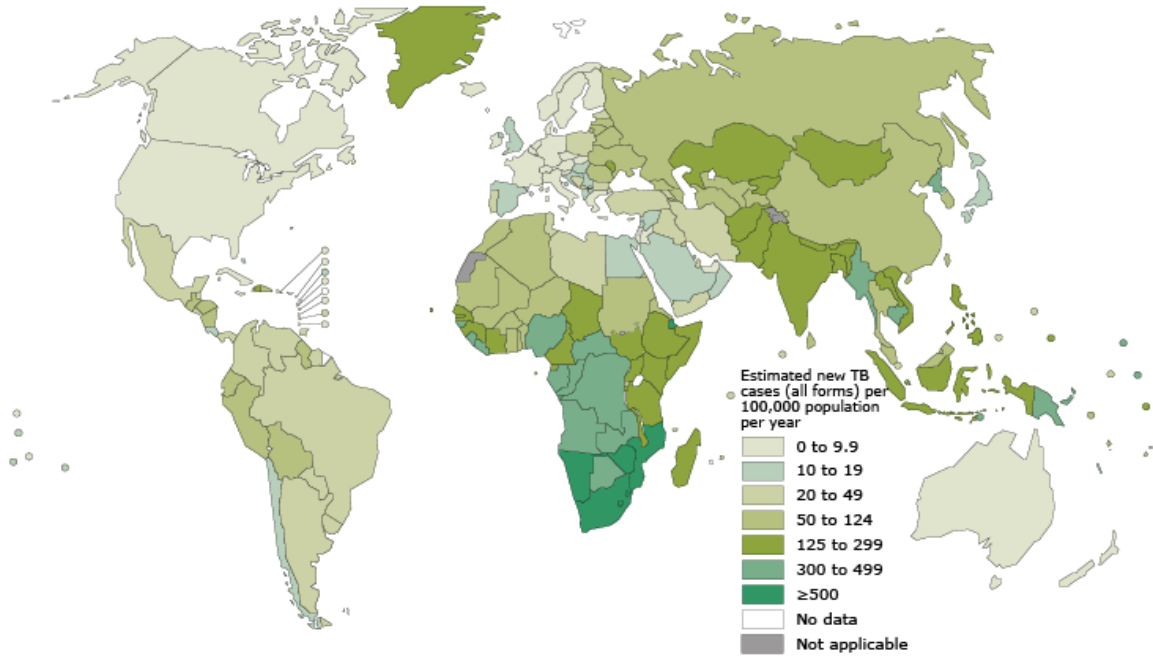
Tabla 9 Regímenes de medicamentos para la tuberculosis pulmonar con cultivo positivo causada por organismos sensibles a los medicamentos (modificadas para su uso en pacientes infectados por el VIH)

| Fase inicial | | | Fase de continuación | | |
|--------------|--------------------------|---|----------------------|---------|---|
| Régimen | Droga | Intervalos y duración mínima | Régimen | Droga | Intervalos y duración mínima |
| 1 | INH RIF PZA EMB | Siete días a la semana por 56 dosis (ocho semanas) o cinco días a la semana por 40 dosis (ocho semanas) | 1 | INH/RIF | Siete días a la semana por 126 dosis (18 semanas) o cinco días a la semana por 90 dosis (18 semanas) O Tres días a la semana por 54 dosis (18 semanas) |
| 2 | INH RIF EMB | Siete días a la semana por 56 dosis (ocho semanas) o cinco días a la semana por 40 dosis (ocho semanas) | 2 | INH/RIF | Siete días a la semana por 217 dosis (31 semanas) o cinco días a la semana por 155 dosis (31 semanas) O Tres días a la semana por 93 dosis (31 semanas) |

INH: isoniazida; RIF: rifampicina; PZA: pirazinamida; EMB: etambutol.

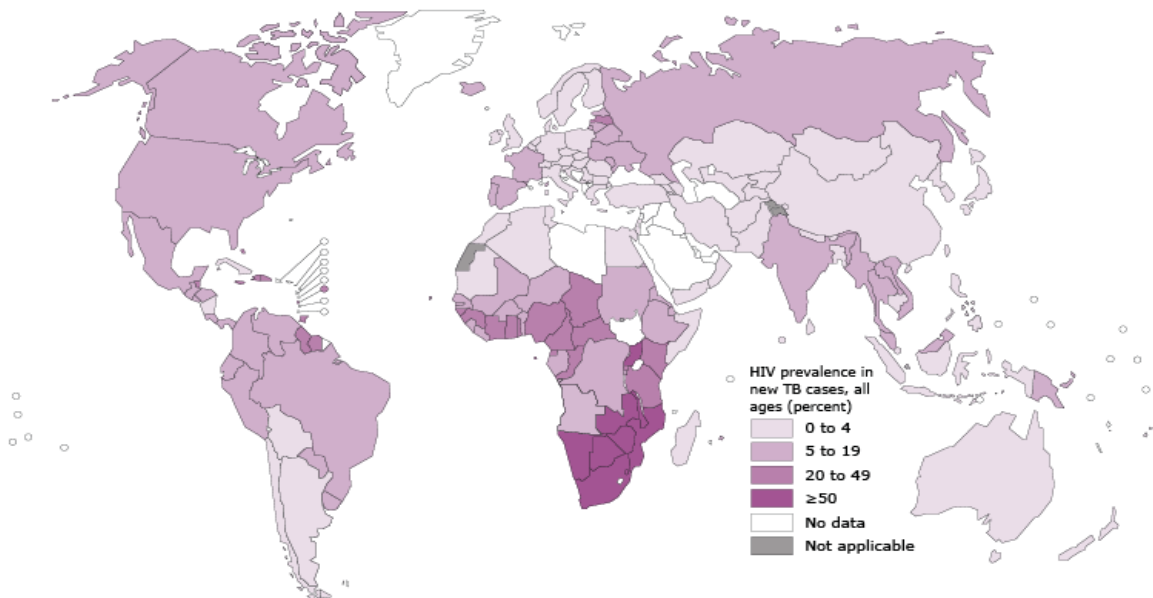
Adaptado de: Sterling TR, von Reyn CF, Baron EL. Treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults UpToDate 2016. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F58653&topicKey=ID%2F8013&source=see_link

Figura 1 Estimación de las tasas de incidencia de la tuberculosis a nivel mundial, 2013



World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. WHO, Geneva 2014.
http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

Figura 2 Estimación de la prevalencia del VIH global de casos nuevos tuberculosis y de recaída 2013



World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. WHO, Geneva 2014.
http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ Copyright © 2014 World Health Organization.

11.2. Formulario de Recolección de Datos



FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código
 Formulario
 NHC

Fecha de diagnóstico Fecha de muerte
 Tiempo de seguimiento

Edad Sexo CODSEXO

Etnia CODETNIA

Escolaridad CODESCOLARIDAD

Estado civil CODESTADO

Dept, de residencia CODRESIDENCIA

Dept. de nacimiento CODNACIMIENTO

Grupo de vulnerabilidad CODVULNE

Grupo de transmisión CODTRANS

Causa de muerte CODCIE

Muerte relacionada al VIH Muerte definitiva

Primer CD4 CODCD4 Menor a 100

Primera CV Glóbulos blancos Hemoglobina

Recibió TARGA Fecha de inicio de TARGA

11.3. Anexos de análisis estadístico

Tabla 5.6

Comparación de los días de seguimiento de la población

| | Recibió TARAA | No recibió TARAA | Diferencia de medias | p |
|---|---------------------|--------------------|----------------------|-------|
| Tiempo de seguimiento en días, media (DE) | 129.1 (\pm 88.1) | 17.3 (\pm 35.2) | (-142.2 - -81.43) | 0.000 |

TARAA terapia antirretroviral de alta actividad, DE desviación estándar.