

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

**“SOBREVIDA Y FACTORES PRONÓSTICOS DE PERSONAS QUE VIVEN
CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA -VIH-”**

Análisis de sobrevida realizado con expedientes clínicos de pacientes diagnosticados
y tratados por infección oportunista en los servicios de salud de medicina interna
del Hospital Roosevelt, 2010-2015

junio-julio 2016

Tesis

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

**Leslie Andrea Vogl De León
Jonatan Esau del Cid Montúfar
Daniela María Grotewold Sosa**

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:

Los estudiantes:

Leslie Andrea Vogl De León	200810093
Jonatan Esau del Cid Montúfar	200810114
Daniela María Grotewold Sosa	201021425

Cumplieron 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 Y FACTORES PRONÓSTICOS DE PERSONAS QUE VIVEN CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA -VIH-"

Análisis de sobrevida realizado con expedientes clínicos de pacientes diagnosticados y tratados por infección oportunista en los servicios de salud de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, 2010-2015

junio-julio 2016

Trabajo asesorado por la Dra. Ana Johanna Samayoa Bran y revisado por la Dra. Ángela Catalina Muñiz Ramírez, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

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

x 

DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS
DECANO



UNIVERSIDAD DE
SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
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 los estudiantes:

Leslie Andrea Vogl De León	200810093
Jonatan Esau del Cid Montúfar	200810114
Daniela María Grotewold Sosa	201021425

Presentaron el trabajo de graduación titulado:

**“SOBREVIDA Y FACTORES PRONÓSTICOS DE PERSONAS QUE VIVEN
CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA -VIH-”**

Análisis de sobrevida realizado con expedientes clínicos de pacientes diagnosticados
y tratados por infección oportunista en los servicios de salud de Medicina Interna
del Hospital Roosevelt, 2010-2015

junio-julio 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 les autoriza continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala el tres de octubre del dos mil dieciséis.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

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



USAC
TRICENFENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

Guatemala, 3 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 informamos que nosotros:

Leslie Andrea Vogl De León
Jonatan Esau del Cid Montúfar
Daniela María Grotewold Sosa



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**"SOBREVIDA Y FACTORES PRONÓSTICOS DE PERSONAS QUE VIVEN
CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA -VIH-"**

Análisis de sobrevida realizado con expedientes clínicos de pacientes diagnosticados
y tratados por infección oportunista en los servicios de salud de Medicina Interna
del Hospital Roosevelt, 2010-2015

junio-julio 2016

Del cual la asesora y 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. Ángela Catalina Muñiz Ramírez

No. de registro de personal _____

Asesora: Dra. Ana Johanna Samayoa Bran



Dra. Catalina Muñiz Ramírez
Médica y Cirujana
Col. 4529



Dra. Ana Johanna Samayoa Bran
Médico Internista
Col. 10796

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 relación entre factores pronósticos y la sobrevida de pacientes VIH positivos con infecciones oportunistas bajo control en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de enero 2010 a diciembre 2015. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Análisis de sobrevida realizado con 220 expedientes clínicos mediante un cuestionario diseñado por los investigadores. **RESULTADOS:** De los sujetos de estudio: 151 (68.6%) fueron de sexo masculino, con media de edad de 39 años; 112 (50.9% de la región metropolitana y 206 (93.6%) heterosexuales; 176 (80%) con menos de 2000 CD4/mcl, 214 (97.3%) con carga viral detectable, 203 (92.3%) tratados con antirretrovirales de primera línea, 103 (46.8%) debutantes con VIH y con infección oportunista; y 126 (57.3%) diagnosticados con *Mycobacterium tuberculosis*. La sobrevida observada a seis meses fue de 79.3%, los sujetos sin tratamiento presentaron un Hazard Ratio de 103.32, $p < 0.001$ en comparación a los que sí recibieron tratamiento. **CONCLUSIONES:** La mayor proporción de sujetos son de sexo masculino y heterosexuales, con una edad promedio de 39 años, ocho de cada diez con recuento de CD4 menor a 200/mcl y carga viral detectable, más de la mitad debutantes con VIH e infección oportunista, el patógeno más frecuente es el *Mycobacterium tuberculosis*. En relación a la sobrevida, más de dos terceras partes sobrevivieron después de seis meses de seguimiento. Los sujetos sin tratamiento para infección oportunista presentan 103 veces más probabilidad de fallecer en relación a los que sí fueron tratados. parte de los sujetos de estudio son sexo masculino, comprendidos entre la tercera y sexta

Palabras clave: VIH, infección oportunista, factor pronóstico, sobrevida

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo general.....	3
2.2 Objetivos específicos.....	3
3. MARCO TEÓRICO	5
3.1 VIH.....	5
3.1.1 Epidemiología del VIH.....	5
3.1.2 Fisiopatología del VIH	6
3.1.3 Diagnóstico.....	7
3.1.4 Tratamiento del VIH	7
3.2 Tuberculosis	11
3.2.1 Epidemiología de la tuberculosis.....	11
3.2.2 Fisiopatología de la tuberculosis	12
3.2.3 Diagnóstico	13
3.2.4 Tratamiento de la tuberculosis.....	14
3.2.5 Confección de la tuberculosis con VIH	15
3.3 Toxoplasmosis.....	16
3.3.1 Epidemiología de la toxoplasmosis.....	16
3.3.2 Fisiopatología de la toxoplasmosis.....	16
3.3.3 Diagnóstico.....	17

3.3.4 Tratamiento de la toxoplasmosis.....	18
3.4 Histoplasmosis.....	18
3.4.1 Epidemiología de la histoplasmosis.....	18
3.4.2 Fisiopatología de la histoplasmosis.....	19
3.4.3 Diagnóstico.....	19
3.4.4 Tratamiento de la histoplasmosis.....	20
3.5 Criptococosis	21
3.5.1 Epidemiología de la criptococosis	21
3.5.2 Fisiopatología de la criptococosis.....	21
3.5.3 Diagnóstico.....	23
3.5.4 Tratamiento de la criptococosis	23
3.6 Citomegalovirus.....	24
3.6.1 Epidemiología de la infección por citomegalovirus.....	24
3.6.2 Fisiopatología de la infección por citomegalovirus.....	24
3.6.3 Diagnóstico.....	24
3.6.4 Tratamiento de la infección por citomegalovirus.....	26
3.7 Neumocistosis.....	26
3.7.1 Epidemiología de la neumocistosis.....	26
3.7.2 Fisiopatología de la neumocistosis.....	27
3.7.3 Tratamiento de la neumocistosis.....	27
3.8 Regresión no paramétrica de Cox.....	28
3.9 Estimador de Kaplan Meier	28
3.10 Caracterización del lugar de estudio	29

3.11 Antecedentes	30
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS	33
4.1 Enfoque y diseño de la investigación	33
4.2 Unidad de Análisis.....	33
4.3 Población y muestra	33
4.3.1 Población o universo.....	33
4.3.2 Marco muestral.....	33
4.3.3 Tamaño de la muestra	34
4.3.4 Métodos y técnicas de muestreo.....	35
4.4 Selección de los expedientes clínicos	35
4.4.1 Criterios de inclusión.....	35
4.4.2 Criterios de exclusión.....	35
4.5 Medición de variables	36
4.6 Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos.....	41
4.6.1 Técnicas de recolección de datos	41
4.6.2 Procesos.....	41
4.6.3 Instrumentos de medición.....	41
4.7 Procesamiento de datos	42
4.7.1 Procesamiento	42
4.7.2 Análisis de datos	42
4.8 Hipótesis.....	43
4.9 Límites de la investigación.....	43
4.9.1 Obstáculos.....	43

4.9.2 Alcances.....	42
4.10 Aspectos éticos de la investigación.....	44
4.10.1 Principios éticos generales.....	44
4.11 Recursos.....	44
5. RESULTADOS	45
Tabla 5.1.....	45
Tabla 5.2.....	46
Tabla 5.3.....	46
Gráfica 5.1.....	47
Tabla 5.4.....	48
Tabla 5.5.....	49
Tabla 5.6.....	49
Tabla 5.7.....	50
Tabla 5.8 A	51
Tabla 5.8 B.....	52
6. DISCUSIÓN.....	53
7. CONCLUSIONES.....	57
8. RECOMENDACIONES.....	59
9. APORTES.....	61
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
11. ANEXOS	67
11.1 Boleta de recolección de datos.....	67
11.2 Sobrevida específica.....	69

1. INTRODUCCIÓN

La infección por VIH/SIDA es una pandemia, con casos reportados en casi todos los países del mundo. La mortalidad y morbilidad han ido en descenso en países industrializados, pero continúan siendo un problema importante en salud pública a nivel mundial, principalmente en los países en vías de desarrollo, donde las tasas de infección van un aumento.¹

La epidemia por VIH/SIDA fue identificada por primera vez en Estados Unidos en los años 80, pero es muy probable que haya iniciado en África subsahariana, región que continúa siendo la más afectada a nivel mundial, con más de 22.5 millones de casos reportados.²

Desde que se documentaron los primeros casos de infección por VIH/SIDA, se identificó un grupo de infecciones, causadas por agentes patógenos, que normalmente no causan ningún tipo de infección en pacientes inmunocompetentes. Dichas infecciones oportunistas se presentan en pacientes con algún tipo de inmunosupresión y en la mayoría de pacientes con VIH/SIDA, se presentan cuando el conteo de linfocitos TCD4+ disminuyen por debajo de 200 cel/mm³. Estas infecciones han sido ampliamente estudiadas y documentadas; y existen guías para el tratamiento de las mismas. Aun así, existe poca información que correlacione la mortalidad y sobrevida en pacientes VIH+ e infecciones oportunistas.³

En el Hospital Roosevelt, la Clínica de Enfermedades Infecciosas brinda atención integral a pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA. Para el 2015 la población total fue 9170 pacientes, de los cuales 4081 pacientes son activos, es decir que asisten a consulta de manera regular. La prevalencia de enfermedades oportunistas en pacientes con VIH/SIDA para el año 2015 fue de 30%. Los principales patógenos oportunistas fueron *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, *Pneumocistis jirovecii*, *Citomegalovirus*, *Cryptococcus neoformans* y *Toxoplasma gondii*.⁴

Actualmente en Guatemala son escasos los estudios que relacionen la mortalidad y sobrevida en pacientes con VIH/SIDA que también presentan infecciones oportunistas. Por esta razón se consideró importante realizar el presente estudio para identificar dicha información y así poder establecer factores pronósticos de muerte de estos pacientes.

Tomando en cuenta los antecedentes anteriormente planteados, en el presente trabajo se trazó el objetivo general de determinar la relación entre factores pronósticos y la sobrevivencia de pacientes VIH positivos con infecciones oportunistas bajo control en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Esto se realizó mediante un estudio retrospectivo, en donde se hizo una revisión aleatoria de 220 expedientes clínicos y se analizaron los factores que contribuían a la mortalidad de dichos pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Determinar la sobrevida y los factores pronósticos de las personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humana –VIH-, diagnosticados y tratados por infección oportunista en los servicios de medicina interna del Hospital Roosevelt, de 2010 al 2015.

2.2 Objetivos específicos

- 2.2.1 Identificar las características epidemiológicas que presenta los sujetos de estudio según: edad sexo, procedencia, orientación sexual, ocupación, fecha de egreso de servicio de Medicina Interna y estado vital.

- 2.2.2 Describir las características de la infección por VIH en los sujetos de estudio según: fecha de diagnóstico, esquema de tratamiento antirretroviral, carga viral y conteo de CD4 al ingreso al servicio de Medicina Interna.

- 2.2.3 Describir las características de las infecciones según: momento en el cual fueron diagnosticadas, patógeno etiológico, método diagnóstico empleados y tratamiento.

- 2.2.4 Establecer si las infecciones oportunistas, la carga viral, el conteo de CD4 y el esquema antirretroviral y el esquema de tratamiento para infección oportunista constituyen factores pronósticos de muerte.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. VIH

3.1.1. Epidemiología del VIH

Se han presentado grandes cambios en la epidemia global del VIH desde los años 90 con una disminución en la incidencia de infecciones, aumento de la cobertura con terapia antirretroviral, estabilización o declinación en la prevalencia del VIH, reducción en la transmisión vertical del VIH y disminución del número de muertes asociadas al SIDA. Muchos de estos grandes avances son el resultado de un incremento dramático en la inversión económica en los programas de VIH en países en vías de desarrollo, que aumentó de 1.4 billones de dólares en el 2001 a 15.9 billones de dólares en 2009. Estos recursos han sostenido tratamientos farmacológicos para la infección por el VIH en aproximadamente 6 millones de personas a nivel mundial.¹

Sin embargo, incluso con la reciente estabilización de la epidemia global, el VIH/SIDA tiene un impacto devastador en millones de vidas a nivel mundial y específicamente en el África Subsahariana. Hay un estimado de 33.3 millones de personas a nivel mundial viviendo con VIH para finales de 2009. Una disminución en nuevas infecciones por VIH ha ocurrido, de un estimado de 3.1 millones en 2001 a 2.6 millones en 2009.¹

Existe heterogeneidad en cuanto a genética, epidemiología y comportamiento en la epidemia global de VIH, con diferentes regiones desproporcionalmente impactadas por el virus. Una propagación generalizada ha ocurrido en el África Subsahariana, mientras que el VIH/SIDA en otras regiones ha sido casi restringido a poblaciones vulnerables (homosexuales, usuarios de drogas intravenosas, trabajadores del sexo y sus clientes).⁵

Los métodos para medir la incidencia y prevalencia de la infección por VIH continúan evolucionando hacia formas más eficientes de medición. La progresión de la enfermedad, las manifestaciones y síntomas tardíos, las pruebas de detección y la terapia antirretroviral representan un desafío en cuanto a nuestra habilidad para utilizar métodos de laboratorio y epidemiológicos para medir la incidencia y prevalencia de VIH.⁶ Los métodos de vigilancia han mejorado en la última década, en los países en vías de desarrollo la vigilancia centinela por medio de las mujeres embarazadas que tienen un control prenatal en los servicios de salud ha sido la piedra angular de los esfuerzos para estimar la prevalencia en la población general. Las mujeres embarazadas son por definición sexualmente activas, dando un acercamiento a las tendencias de prevalencia

en la población y además son fáciles de vigilar desde que tienen el primer contacto con los servicios de salud. La cobertura y la calidad de esta vigilancia han mejorado el acceso a datos más representativos.⁷

En Centro y Suramérica existe un estimado de 1.4 millones de personas viviendo con VIH, con un pequeño aumento respecto a lo estimado en 2001 y una prevalencia de VIH en adultos estimada en 0.5%. Sin embargo, ha habido una disminución en los casos de nuevas infecciones desde el 2001, con una caída en 2009 a 92,000 nuevas infecciones. Belice tiene la mayor prevalencia de VIH en adultos con un 2.3% respecto a la mayoría de países que tienen una prevalencia por debajo del 1%. Más de la mitad de personas infectadas por el VIH residen en 3 países: Brasil, Argentina y Colombia. Mediante encuestas de vigilancia realizadas en ciudades capitales hay una prevalencia elevada en grupos específicos: homosexuales, mujeres trabajadoras del sexo y sus clientes.¹

Un tercio de la población guatemalteca se encuentran entre los 15 y 29 años de edad, lo cual representa el 40.2% de personas con VIH en Guatemala. De acuerdo a un estudio realizado por USAID y PASCA en el año 2012, se estimó que para el año 2010, en nuestro país se presentan 21 nuevas infecciones por VIH por día, para ese mismo año se presentó un total de 2,672 muertes relacionadas con el SIDA, la prevalencia del VIH es la tercera más alta en Centro América.¹

3.1.2. Fisiopatología del VIH

Filogénicamente, existen 2 tipos de VIH: el VIH-1 y el VIH-2, dentro del VIH-1 existen 4 grupos: grupo M, grupo N, grupo O y grupo P; mientras que dentro del VIH-2 existen 8 grupos. El grupo M del VIH-1 es la causa predominante de la epidemia global y muestra una gran diversidad genética existiendo 9 subtipos del mismo (A-D, F-H, J y K) y al menos 48 formas recombinantes. Los grupos N, O y P del VIH-1 son raros y esencialmente están restringidos a personas de África Central. El subtipo más común de VIH-1 es el subtipo C, el cual afecta a cerca de 17 millones de personas en la región Sur de África, partes del este de África y Asia. El número de infecciones por VIH-2 a nivel global es pequeño y parece ir en disminución y está casi confinado a la región oeste de África.⁸

La transmisión del VIH ocurre de persona a persona a través de relaciones sexuales entre personas heterosexuales y homosexuales, a través de la exposición a sangre o hemoderivados, a través de transmisión madre hijo incluyendo la alimentación con leche materna.⁹

3.1.3. Diagnóstico

Las pruebas diagnósticas de la infección por VIH se pueden distribuir en tres grandes grupos: pruebas rápidas, de detección y de confirmación.¹⁰

Las pruebas rápidas consisten en la toma de una muestra de saliva o de sangre (en este último caso tras un pequeño pinchazo en el dedo). Esta muestra se introduce en un soporte sólido que contiene reactivos que proporcionan el resultado de la prueba en unos 20 minutos. Estas pruebas son capaces de detectar infecciones por VIH unos 3 meses después de haber entrado en contacto con el virus (intervalo de tiempo conocido como “período ventana”). En el caso de realizarse antes de cumplirse dicho período, su capacidad para detectar la infección por VIH disminuye. Aparte de la rapidez en la obtención de resultados, otra ventaja que ofrecen estas pruebas es que pueden realizarse sin la necesidad de instrumentación de laboratorio, por lo que son las que se utilizan en entornos no sanitarios tales como organizaciones de apoyo y prevención.¹⁰

Las pruebas de detección se basan en el test denominado ELISA (de las siglas en inglés, Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas). Las pruebas ELISA han ido evolucionando (existen cuatro generaciones) y refinándose. Así, mientras que los ensayos de primera generación solo permitían detectar determinados anticuerpos, los de cuarta generación detectan múltiples anticuerpos e incluso proteínas del propio virus tales como el antígeno p24, que tiene una concentración elevada en sangre durante la fase primaria de la infección. De este modo, las pruebas ELISA de cuarta generación permiten detectar infecciones por VIH a las dos semanas de producirse, a diferencia de las de primera generación, que únicamente podían detectar el virus transcurrido 3 meses desde su entrada al organismo.¹⁰

Si las pruebas rápidas o de detección ofrecen resultados negativos se considerará que la persona no está infectada. En el caso de que arrojen un resultado positivo es preciso llevar a cabo una prueba de confirmación, denominada Western Blot, que permitirá determinar si el diagnóstico es correcto, ya que detecta los anticuerpos de forma más precisa. El motivo de que se utilice únicamente como prueba de confirmación es su elevado coste.¹⁰

3.1.4. Tratamiento del VIH

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) para el tratamiento de la infección por el VIH ha mejorado significativamente desde el advenimiento de la terapia combinada

de alta actividad en el año de 1996. La terapia antirretroviral ha disminuido dramáticamente la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección del VIH, y ha transformado la infección por VIH en una condición crónica manejable. Además, la terapia antirretroviral es altamente eficaz en la prevención de la transmisión del VIH.¹¹

Todo paciente infectado por VIH que reciba atención, debe tener una historia clínica completa, un examen físico adecuado y exámenes de laboratorio; además, debe recibir adecuada consejería sobre las consecuencias de la infección por VIH.¹¹

Los objetivos de la evaluación inicial son confirmar el diagnóstico de la infección, obtener la historia clínica y laboratorios iniciales, asegurarse que el paciente entiende sobre VIH y su transmisión, y para iniciar la evaluación por medio de psicología y trabajo social e iniciar tratamiento como lo recomiendan las guías para la prevención y tratamiento de infecciones oportunistas asociadas a VIH. Además, en la evaluación inicial, debe llevarse a cabo una discusión introductoria sobre los beneficios de la terapia con antirretrovirales para la salud del paciente y prevenir su transmisión. La información inicial se puede usar para fijar un plan y metas en el tratamiento.¹¹

En el caso de pacientes, que han sido tratados previamente y se presentan a una evaluación inicial con un proveedor de salud nuevo, se debe obtener una historia completa y detallada sobre previos tratamientos con antirretrovirales, así también, incluir pruebas de resistencia a alguno de los medicamentos, preferiblemente, y si se encuentran disponibles, revisar expedientes anteriores. A pacientes con diagnóstico reciente de VIH se les debe preguntar sobre uso anterior de antirretrovirales como prevención a la infección de VIH.¹¹

Los siguientes laboratorios pueden utilizarse para definir en qué etapa de la infección se encuentra el paciente y para seleccionar el régimen de tratamiento adecuado a seguir: recuento de CD4+, carga viral, hematología completa, química sanguínea, transaminasas, BUN, creatinina, exámenes de orina y serológicos para hepatitis A, B y C, glucosa, perfil de lípidos y prueba de genotipo para descartar resistencia a ARVS producida por la infección de una cepa que contenga mutaciones previas o archivadas.¹¹

Además, según las guías para tratamiento de VIH e infecciones oportunistas, se deben realizar estudios adicionales para diagnosticar infecciones de transmisión sexual y el

riesgo de infecciones oportunistas para determinar la necesidad de tratamiento profiláctico, así como una evaluación psicológica y por trabajo social.¹¹

Pacientes quienes viven con infección por VIH, muchas veces tienen que lidiar con problemas sociales, psiquiátricos y médicos que son mejor tratados por medio de un abordaje multidisciplinario. La evaluación inicial debe determinar si el paciente está listo para iniciar tratamiento con antirretrovirales, esto incluye indagar sobre posibles comportamientos de alto riesgo, abuso de sustancias, soporte social, enfermedades mentales, comorbilidades, factores económicos, seguro médico y grado de cobertura, entre otros, ya pueden impedir una adecuada adherencia al tratamiento e incrementar el riesgo de transmisión. También debe incluirse una discusión sobre relaciones sexuales y compartir agujas, especialmente con personas quienes no están en tratamiento y tienen alto riesgo de transmisión de VIH.¹¹

El recuento de CD4+ y la carga viral son dos marcadores para determinar la respuesta del tratamiento con ARV y la progresión de la infección, que se han utilizado por décadas para manejar y monitorear la infección por VIH. La carga viral es un marcador de respuesta al tratamiento con ARV. El valor de la carga viral previa a iniciar el tratamiento y su disminución luego de iniciarlo dará un pronóstico de progresión de la enfermedad. La clave del tratamiento es alcanzar y mantener una supresión viral, aunque el uso más importante de una carga viral es posterior a iniciar el tratamiento para determinar la efectividad del mismo.⁸

Por otro lado, el recuento de CD4+ es de mayor utilidad previo a iniciar tratamiento con ARV. Este marcador da información sobre la función inmunológica del paciente infectado por VIH. Su medición es fundamental para la iniciación o discontinuación del tratamiento profiláctico contra infecciones oportunistas y para determinar el inicio con ARV.¹²

El manejo de pacientes infectados con VIH ha cambiado sustancialmente con el surgimiento de nuevos, más potentes y menos tóxicos tratamientos ARV. Ahora, se recomienda iniciar ARV en todo paciente infectado, sin importar el recuento de CD4+ y la carga viral.¹²

La terapia con ARV ha reducido la morbilidad y mortalidad asociada con VIH, en todas las etapas de la infección y ha reducido la transmisión del virus. Una supresión de la viremia en el plasma máxima y sostenida, retrasa o previene la selección de mutaciones que

conducen a la resistencia a antirretrovirales, previene o mejora el recuento de CD4+, y confiere beneficios clínicos sustanciales, los cuales son objetivos importantes del tratamiento. La supresión de la replicación VIH con ARV puede disminuir la inflamación y activación inmune que pueden contribuir a mayor riesgo cardiovascular y daños a otros órganos.¹³

Las interrupciones en el tratamiento se han asociado con aumento de la viremia, deterioro de la respuesta inmune y un incremento en la morbilidad y mortalidad. Por lo anterior mencionado, es importante que al iniciar tratamiento con ARV, se cumplan los siguientes objetivos: maximizar y mantener la supresión de la carga viral, restaurar y conservar la función inmunológica, reducir la morbilidad asociada a VIH y prolongar la duración y calidad de vida, prevenir la transmisión de VIH.¹⁰

Conseguir una supresión viral, actualmente requiere el uso de una combinación de ARV que incluye 3 medicamentos de 2 o más clases de drogas. Al no lograr una supresión inicial del VIH o no mantenerla, se debe de cambiar el régimen de tratamiento con por lo menos 2 medicamentos. El incremento de medicamentos ATR, hace que la supresión viral por debajo de los límites detectables sea un objetivo alcanzable en la mayoría de pacientes. Esto se puede lograr, luego de 12 a 24 semanas de terapia con ARV efectivos.¹⁴

Sin tratamiento antirretroviral, la mayoría de pacientes infectados por VIH, eventualmente desarrollaran una inmunodeficiencia progresiva marcada por una depleción de CD4+, progresando a SIDA y llevando a una muerte prematura. El objetivo principal del tratamiento ARV es prevenir la morbilidad y mortalidad asociada a VIH. Esto se obtiene al utilizar un ARV efectivo, para inhibir la replicación del VIH y así disminuir la carga viral a límites inferiores a los cuantificables. Una supresión viral sostenida, mejora la función inmunológica y la calidad de vida, disminuye las complicaciones y prolonga la vida.¹⁴

Una carga viral elevada es un factor de riesgo grande para la transmisión de VIH, y un tratamiento efectivo con ARV puede reducir la viremia y la transmisión a las parejas sexuales en más del 96% de los casos. Se ha demostrado que un uso prologado de ARV puede disminuir la incidencia, y eventualmente la prevalencia, a nivel de comunidades.¹⁰

Históricamente, pacientes infectados con VIH han tenido recuentos de CD4+ bajos al momento de presentarse a recibir atención. Sin embargo, se han hecho esfuerzos para

lograr un aumento en la realización de laboratorios en personas que tienen riesgo de contraer VIH y pacientes que ya están infectados, para que reciban atención antes de que la infección progrese. Atrasar el tratamiento con ARV hasta que el recuento de CD4+ disminuya, pone al paciente infectado en riesgo de que la infección avance a SIDA o a padecer ciertas condiciones graves. La magnitud de recuperar el recuento de CD4+ está correlacionada con el recuento que se obtuvo al iniciar el tratamiento. Pacientes quienes han comenzado tratamiento al tener un recuento de CD4 en 500, luego de 6 años de tratamiento, tienen una mejor expectativa de vida que aquellos que comienzan tratamiento con un recuento de CD4+ menor.¹⁵

Por las razones antes mencionadas, desde el año 2012, el Panel de Guías de Antirretrovirales para Adultos y Adolescentes ha recomendado iniciar el tratamiento con ARV en todas aquellas personas infectadas. A pesar de las diferentes opiniones, sobre cuando empezar el tratamiento con ARV, por estudios realizados, se ha demostrado que se ha reducido la morbilidad y mortalidad relacionada con VIH al empezar el tratamiento con ATR sin importar el recuento de CD4+. Siempre se debe tomar en consideración las comorbilidades que pueda presentar el paciente.¹⁶

Existen más de 25 medicamentos antirretrovirales con 6 mecanismos de acción diferentes aprobados por la FDA para el tratamiento de infección por VIH. En estas 6 clases, incluyen inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa, antagonistas de CCR5, inhibidores de fusión, inhibidores de proteasa e inhibidores de la integrasa. Además, otros dos fármacos (potenciadores farmacocinéticos) se utilizan para mejorar el perfil farmacocinético de algunos antirretrovirales.¹⁶

3.2. Tuberculosis

3.2.1. Epidemiología de la tuberculosis

En América Latina respecto a la coinfección VIH/TB, se estima que al menos el 5 % de notificaciones de casos de TB están relacionados con VIH/SIDA. La TB relacionada con el VIH es común en la zona del Caribe y América del Sur, apareciendo con mayor frecuencia bacilos resistentes a los medicamentos antituberculosos, siendo la pandemia del SIDA una de las principales causas del resurgimiento de esta enfermedad. Un individuo VIH positivo que se infecta con TB tiene una probabilidad 10 veces mayor de enfermar que un individuo VIH negativo.¹⁷

En nuestro país según estadísticas presentadas el 13 de abril del año 2011 en un encuentro realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la tasa de nuevos casos de tuberculosis es de alrededor de 22 por cada cien mil habitantes. Los departamentos con más casos son: Escuintla, Retalhuleu, Suchitepéquez, Zacapa, San Marcos, Izabal y Guatemala, según el Plan Estratégico Nacional de Control de la Tuberculosis en Guatemala.¹⁸

De acuerdo a las estadísticas presentadas en la memoria de labores de la Clínica de Enfermedades Infecciosas, los casos de infección por tuberculosis representan el 33% de los casos de infecciones por patógenos oportunistas. En el año 2014 se evaluaron 161 pacientes con prueba de esputo positiva, de los cuales el 43% fueron de sexo femenino y el 57% de sexo masculino, de los 161 pacientes el 42% de pacientes con diagnóstico de VIH positivo, esto evidencia la necesidad de indagar en la sobrevida de estos pacientes llevando un seguimiento de los mismos.¹⁹

En el transcurso del año 2014, la Clínica de Enfermedades Infecciosas, reportó que el 82% de las muestras fueron de origen extra pulmonar y de esas muestras el 5.4% fueron positivas para la especie *M. tuberculosis*, así también, la cantidad de muestras pulmonares procesadas, la cual fue menor reportando únicamente el 18% de los casos, presento positividad para la cepa *M. tuberculosis* en el 29.7% de los casos, esto nos indica la importancia que representa un diagnóstico adecuado, el cual nos llevará a un tratamiento oportuno que pueda, a su vez, mejorar la calidad de vida en el paciente luego de su egreso hospitalario.²⁰

La tuberculosis tanto pulmonar como extrapulmonar representó el 5% de las infecciones oportunistas, en el año 2015, información que fue presentada en la memoria de labores del año citado.⁴

3.2.2. Fisiopatología de la tuberculosis

La infección primaria por *Mycobacterium tuberculosis* comienza cuando una persona inhala núcleos de microgotas (aerosoles) expulsadas al aire que contienen microorganismos, las que por su tamaño logran evadir las defensas de los bronquios al penetrar hasta los alvéolos. Allí, los bacilos son ingeridos por los macrófagos alveolares que los transportan a los ganglios regionales.²¹

Cuando la infección no es contenida en dichos corpúsculos, los bacilos pueden llegar a la sangre y diseminarse. La mayor parte de las lesiones pulmonares o de diseminación cicatrizan y se vuelven focos de futura potencial reactivación. La infección primaria produce una respuesta inflamatoria inespecífica que es usualmente asintomática, pero si ocurre diseminación, esta puede devenir tuberculosis miliar o meníngea potencialmente mortal, particularmente en lactantes y niños pequeños.²¹

Aproximadamente después de 2 a 10 semanas de la infección primaria aparece una lesión primaria demostrable mediante rayos X, y se completa una respuesta de hipersensibilidad mediada por células en el huésped, que puede comprobarse por medio de la prueba de tuberculina o PPD (derivado proteínico purificado). Desde el punto de vista inmunológico, los linfocitos entran a las áreas de infección elaborando interleucinas, linfocinas y otros factores quimiotácticos que atraen monocitos, los que se convierten en macrófagos y, posteriormente, en histiocitos, que como parte de la reacción inflamatoria se organizan en granulomas. Las micobacterias pueden persistir dentro del granuloma por años, pero impedidas de multiplicarse y diseminarse.²¹

Las lesiones granulomatosas calcifican y dejan, a veces, una lesión residual visible en la radiografía de tórax. La combinación de una lesión pulmonar periférica y un ganglio parahiliar calcificado es lo que se conoce como el complejo de Ghon.²¹

En cuanto al periodo de incubación de la tuberculosis, la mayor parte de las personas inmunocompetentes (90%) presentan la infección primaria, pero la enfermedad no evoluciona. Estos individuos pueden permanecer infectados y asintomáticos toda la vida, sin transmitir el microorganismo a otros. De 10 % que inicia la enfermedad tuberculosa, 5 % lo hace por progresión de la infección primaria y otro 5 %, después del contagio primario por reactivación, y en más de la mitad de los casos ocurre antes de transcurridos los 2 años de haberse producido la primoinfección.²¹

3.2.3. Diagnóstico

La localización pulmonar de la TB es la más frecuente, pero puede observarse en cualquier órgano. El cuadro clínico es de comienzo insidioso y naturaleza crónica. Esto dificulta el diagnóstico precoz.²²

El síndrome de impregnación bacilar está constituido por síntomas generales como astenia, adinamia, hiporexia, pérdida de peso, febrícula vespertina y sudoración nocturna

asociada a signo sintomatología respiratoria (tos, expectoración, disnea). En aproximadamente 20% de los casos los síntomas constitucionales son el único hallazgo de enfermedad.²²

Si bien el paciente puede presentar disnea, dolor torácico, hemoptisis, la tos es por mucho el síntoma pulmonar más frecuente; al inicio puede ser seca y a medida que avanza la enfermedad se transforma en productiva, con expectoración mucosa, mucopurulenta o hemoptoica.²²

Es importante evaluar con baciloscopía de esputo a todos los pacientes con tos y expectoración de más de 2 semanas de evolución (sintomático respiratorio), especialmente si se asocia a fiebre y pérdida de peso.²²

Otras formas de presentación son la pseudoneumónica, la hemoptisis franca y un cuadro febril que puede simular un estado gripal. Las manifestaciones clínicas de la TB se ven influenciadas por la edad y el estado de la inmunidad.²²

En pacientes mayores de 65 años los síntomas inespecíficos son los más frecuentes como por ejemplo la fiebre de origen desconocido. Este tipo de presentación debe ser tomada en cuenta en el momento de la evaluación, dado que el diagnóstico tardío conduce a un aumento de la morbimortalidad.²²

Los hallazgos clínicos de la TB en el paciente infectado con el VIH dependen de la severidad de la inmunodepresión. Las personas con niveles de linfocitos T CD4+ > 200/mm³ presentan síntomas similares al inmunocompetente, y la TB queda circunscrita al pulmón. En los individuos con recuentos por debajo de esa cifra es más frecuente el compromiso extra pulmonar y las formas diseminadas.²²

3.2.4. Tratamiento de la tuberculosis

I - Drogas de primera línea orales: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y rifabutina.²³

II - Drogas inyectables: kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm) y estreptomicina (Sm).²³

III - Fluoroquinolonas: levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx), gatifloxacin (Gfx).²³

IV - Drogas de segunda línea orales: cicloserina (Cs)/terizidona (Tz), etionamida (Eto)/protonamida (Pt), ácido p-amino salicílico (PAS).²³

V - Miscelánea de fármacos con distintos niveles de actividad sobre M. tuberculosis: clofazimina, linezolid, amoxicilina-clavulánico, imipenem/cilastatina, isoniacida en altas dosis (15-20 mg/kg/día), tioacetazona, claritromicina.²³

3.2.5. Coinfección con tuberculosis y VIH

El riesgo de muerte en pacientes coinfectados es doble, comparado con el de morir solo por VIH. El fallecimiento por TB es 4 veces mayor en pacientes coinfectados de VIH, comparado con los que solo padecen tuberculosis. La tasa de mortalidad en personas infectadas con TB y VIH es de 40 %. Al menos un tercio de los que padecen VIH en todo el mundo también están contagiados con TB, lo que significa que tienen un riesgo mucho mayor de presentar esta enfermedad (en su forma activa).²¹

La TB es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los afectados con VIH en África y una causa importante de muerte en todas las personas que viven con este virus.²¹

Ambas infecciones poseen un sinergismo mortal. El VIH promueve la progresión de una infección por tuberculosis reciente o latente, y la tuberculosis acelera la evolución de la enfermedad por VIH. El efecto devastador de la epidemia del VIH ha tenido el mayor impacto sobre poblaciones, con alta prevalencia de infección por Mycobacterium tuberculosis, lo cual, además, ha tenido gran repercusión en la epidemia de la tuberculosis.²¹

La tuberculosis incrementa la tasa de replicación viral por 160, al acelerar la progresión de la infección por VIH al sida y, con ello, a la muerte. La evolución al sida es de 6 meses en pacientes con TB y de 14,5 meses en pacientes con VIH+ solamente, es la principal causa de enfermedad y muerte en personas que viven con el VIH así mismo, es una de las infecciones oportunistas más vinculadas al VIH. De hecho, muchos brotes de formas de tuberculosis farmacorresistente se han dado en lugares donde un gran número de pacientes seropositivos están en contacto directo.²¹

Por otra parte, el VIH es el "gran aliado" del bacilo de la tuberculosis, puesto que tiene la capacidad de destruir las células encargadas de la defensa antituberculosa. La infección por VIH, al conducir a la declinación de linfocitos CD4 que son de crucial importancia en iniciar y mantener la respuesta inmune, afecta la presentación clínica y evolución de la

tuberculosis, lo que difiere notablemente de lo que sucede en personas inmunocompetentes, debido a que la infección con VIH es el factor de riesgo más fuerte para la progresión de un estado de TB latente o infección reciente, a un estado de la enfermedad activa o tuberculosa. El riesgo de progresión de la infección por TB a afección es de 5 % en personas sin VIH en los primeros 2 años, y luego es menor de 5 % el resto de la vida.²¹

En personas con VIH ese riesgo es de 5 a 15 % por año, el que aumenta a mayor de 30 % durante el resto de la vida. Esto es directamente proporcional, lo que quiere decir que al presentarse más casos de TB/VIH, aumenta el riesgo de transmisión de TB en la comunidad, por lo tanto se teme que la tasa de mortalidad aumente, así como también se favorece la evolución de formas de TB extrapulmonar y BK (bacilo de Koch) negativa.²¹

3.3. Toxoplasmosis

3.3.1. Epidemiología de la toxoplasmosis

La enfermedad es en particular frecuente en pacientes con VIH-SIDA y depende de la prevalencia en la población general. Entre el 10-50% de los pacientes infectados con VIH y que tienen serología positiva para toxoplasma desarrollan encefalitis toxoplásmica, con casi 50% de secuelas neurológicas y mortalidad cerca al 20%. Estos porcentajes la convierten en la segunda infección oportunista más común que afecta el sistema nervioso central en pacientes VIH positivos. En mujeres embarazadas que presentan infección por VIH, la reactivación por *Toxoplasma gondii* representa un factor de riesgo importante para la transmisión intrauterina.²⁴

3.3.2. Fisiopatología de la toxoplasmosis

En general el proceso de infección es el mismo que en pacientes inmunocompetentes. Los parásitos son liberados en el tracto gastrointestinal del hospedero y se multiplican en los enterocitos. Luego los trofozoitos formados se diseminan por el torrente sanguíneo y parasitan las células de varios órganos. Penetran en las células de forma activa gracias a sus movimientos y a la producción de lisoenzimas y hialuronidasas; a veces también lo hacen por un proceso similar a la fagocitosis. Ya una vez dentro de la célula, los parásitos se multiplican por endodiogénesis y provocan destrucción celular.⁴

En el hospedero inmunocomprometido la respuesta inmune humoral y celular que se necesita para controlar la expansión parasitaria está disminuida. Este estado inmune afectado conlleva a una destrucción focal progresiva que puede resultar en fallo orgánico,

por ejemplo, encefalitis necrotizante, neumonía y miocarditis. Se sabe que en los pacientes inmunocompetentes los microorganismos nunca se eliminan por completo y permanecen latentes toda la vida. En los pacientes con VIH, la proliferación activa de los microorganismos puede causar reactivación de la enfermedad local y diseminarse, ya que el sistema inmune se encuentra deprimido. Como se comentó, los quistes se localizan de preferencia en el sistema nervioso central, miocardio y coriorretina. En el sistema nervioso central, la respuesta sistémica es mínima, sin embargo, los linfocitos T y B pueden ingresar y activar las células gliales, que son las principales responsables de la defensa inmune en el cerebro. En los pacientes con VIH-SIDA, los mecanismos de defensa celulares no son capaces de controlar el crecimiento de *Toxoplasma gondii*. Asimismo, la liberación de sustancias quimiotácticas y citosinas es insuficiente, por lo que la invasión parasitaria continúa y produce inflamación local.⁴

3.3.3 Diagnóstico

Los métodos usados para el diagnóstico pueden ser distintos dependiendo de las situaciones clínicas de los pacientes. Existen métodos directos e indirectos.²⁵

Se basan en detectar el parásito en sangre, líquidos orgánicos o tejidos. Mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede detectarse el ADN del *Toxoplasma gondii* en tejidos y fluidos corporales.²⁵

Sabin-Feldman: es una prueba de referencia que se utiliza solamente en laboratorios especializados, ya que es una técnica compleja y costosa que necesita de parásitos vivos para detectarlos. Detecta los anticuerpos anti-toxoplasma en el suero.²⁵

Inmunofluorescencia indirecta: detecta anticuerpos específicos en el suero y que se fijan a la superficie del parásito, ya que detecta un anticuerpo marcado con fluorescencia. Esta técnica permite medir IgM e IgG específicas.²⁵

Ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA): detecta IgM, IgG, IgA. Es de muy útil para el diagnóstico de la infección aguda y congénita.²⁵

Aglutinación directa: por este medio se detecta IgG e IgM contra el parásito. Es un método fácil de realizar y buena sensibilidad.⁸

Ensayo inmunoabsorbente de aglutinación (ISAGA): detecta anticuerpos IgM, IgA.²⁵

3.3.4. Tratamiento de la toxoplasmosis

Se sabe que la toxoplasmosis es reconocida como la mayor causa de morbilidad neurológica y mortalidad en pacientes con VIH-SIDA, por lo que es necesario hacer un buen diagnóstico previo a indicar algún tratamiento.⁴

En general no existe algún tratamiento que erradique totalmente la toxoplasmosis, pero puede ser tratada con distintos fármacos, en donde la quimioterapia es supresiva de la proliferación toxoplásmica, pero no erradica la infección, ya que no destruye los parásitos dentro de los quistes. Por lo tanto, los fármacos están dirigidos a las lesiones activas y a la reacción inflamatoria.⁴

Existen varios fármacos que han probado ser eficaces en la supresión de la proliferación de toxoplasma, entre ellos la Pirimetamina, Sulfonamidas y Espiramicina. También se puede utilizar Azitromicina, Claritromicina o Atovaquona, pero estos últimos se utilizan como segunda línea.²⁶

- Pirimetamina 100 PO dosis inicial, continuar con 50 mg al día + ácido fólico 10 mg al día + sulfadiacina 4-8 gr al día por 6 semanas. Pirimetamina + ácido fólico + Clindamicina 900-1200 mg IV cada 6 horas o 300-450 PO cada 6 horas por lo menos por 6 semanas.²⁶
- Atovaquona 1500 mg PO cada 12 horas + ácido fólico para pacientes intolerantes al tratamiento estándar.²⁶

Todos los pacientes que responden a la terapéutica deben recibir tratamiento supresivo de por vida. Si existe edema, deben administrarse corticoesteroides: Dexametasona 4-8 mg IV cada 6 horas.²⁶

3.4. Histoplasmosis

3.4.1. Epidemiología de la histoplasmosis

La histoplasmosis tiene una distribución cosmopolita, es endémica en regiones de clima tropical y templado sobre todo en el continente americano. Está presente en Estados Unidos, América Latina, África y parte de Asia. Es endémica en la parte central este de Estados Unidos, sur de Canadá; Centro y Sudamérica.²⁷

Se realizó un estudio en el Hospital Roosevelt, por parte de la Clínica de Infecciosas, publicado en el volumen 18 de la Revista de Medicina Interna, en donde se describe a la

histoplasmosis como una micosis endémica en Centro América, tal infección se cataloga como, oportunista más frecuente, asociada al VIH y a otras comorbilidades en donde se vea comprometido el sistema inmune, con el objetivo de dar a conocer el perfil clínico y epidemiológico de la histoplasmosis en mencionado hospital, se realiza un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico en donde se evidencia que de un total de 94% de pacientes con histoplasmosis, el 97% de ellos tenían VIH SIDA.²⁸

3.4.2. Fisiopatología de la histoplasmosis

La histoplasmosis se produce por la inhalación de microconidias a través de la vía respiratoria, con menor frecuencia por inoculación cutánea directa del hongo; de esta manera alcanza el alveolo pulmonar, siendo ingeridos por los macrófagos tisulares donde se transforman en levaduras (su fase invasiva) y se multiplican en el interior de los macrófagos lisando al macrófago, y progresa por contigüidad en los pulmones.²

Durante esta fase se produce una respuesta inflamatoria no característica. En individuos inmunocompetentes, la infección queda controlada; pero si hay excesiva cantidad del agente infectante e inmunodeficiencia, el hongo se disemina vía hemática o a través del sistema reticuloendotelial hacia los ganglios regionales. La diseminación sanguínea es habitualmente asintomática. Hacia la tercera semana de la infección, la inmunidad mediada por células (linfocitos T) genera la producción de citoquinas de tipo Th1, que activan a los macrófagos que expresan receptores de complemento CR3 y CR4 y liberan citoquinas como la IL-2, e IL-12, la que produce el reclutamiento de los macrófagos tisulares y monocitos, formando granulomas epitelioides compactados que tienden a controlar la infección; en la mayoría de los casos la infección cura espontáneamente 3,11. Las células CD4 +, las natural killer (NK), interferón gamma y las IL-2 e IL-12, desempeñan un papel muy importante en las defensas del huésped frente al hongo patógeno. Si hay fallas en la inmunidad del huésped, se produce la diseminación a otros órganos como el hígado, bazo y la piel.²⁷

3.4.3. Diagnóstico

El estándar de oro para la detección es un cultivo positivo de sangre periférica, en donde es positivo en el 60-70% de los casos.²⁹

El diagnóstico se da por medio de métodos directos, en donde el cultivo del hongo sigue siendo el método de elección para el diagnóstico de la histoplasmosis, y métodos indirectos que muestran alteraciones producidas por el patógeno en el hospedador.²⁹

Los resultados de cultivo tienen la desventaja que pueden tardar mucho tiempo y pueden ser negativos en sujetos menos graves, los cultivos son positivos cerca del 75% de los enfermos con histoplasmosis progresiva diseminada y los pacientes con histoplasmosis pulmonar crónica. Los cultivos del líquido de lavado bronco alveolar (LBA), son positivos en cerca del 50% de los pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda y en ellos originan infiltrados difusos con hipoxemia.²⁹

El procedimiento con KOH, por lo regular resulta útil en otras enfermedades fúngicas, pero no así en la histoplasmosis. En este caso el estudio se realiza por medio de tinciones usando el método de Giemsa, MGG o Wright, debido a que estas técnicas permiten visualizar al hongo en los tejidos de una forma de células esféricas u ovoides de 3 a 5 de diámetro, rodeada de una gruesa membrana que no toma los colorantes comunes, lo cual indujo a considerarla como una cápsula.²⁹

En medio de Agar-Sabouraud-Glucosa, incubado a 28°C el *H. capsulatum*, produce al cabo de 15-20 días, un intenso desarrollo que cubre gran parte del medio de cultivo en los tubos de ensayo comunes. El micelio aéreo es abundante, algodonoso y blanco; en los cultivos de más de un mes se torna algo parduzco. Se han descrito dos tipos morfológicos de colonia: el tipo A o blanco y el tipo B o café.²⁹

Test de exo-antígeno, la cual es una técnica que pone de manifiesto la presencia de antígenos solubles específicos para *B. dermatitis*, *C. immitis* *H. Capsulatum*, es particularmente útil en identificar hongos patógenos cuya forma parasitaria.²⁹

3.4.4. Tratamiento de la histoplasmosis

Entre los tratamientos preferidos están las presentaciones lipídicas encontramos la anfotericina B, en casos muy graves Itraconazol.³⁰

Anfotericina B la presentación en liposomas es más eficaz, para tratar histoplasmosis diseminada progresiva, la presentación de la anfotericina B en la forma de desoxicolato se puede utilizar en lugar de la presentación de liposomas para individuos con poco peligro de presentar nefrotoxicidad. Las opciones para los enfermos para los que no pueden recibir itraconazol son posaconazol, voriconazol y fluconazol.³⁰

En casos graves, después de la presentación lipídica de la anfotericina B se aplica itraconazol, en sujetos con meningitis se debe administrar la presentación lipídica de anfotericina B durante 4 a 6 semanas antes de cambiar a itraconazol. En pacientes

Inmunodeprimidos el grado de inmunodepresión debe disminuirse en la medida de lo posible, aunque puede aparecer el llamado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.³⁰

La anfotericina B convencional se utiliza a la dosis de 0.7 – 1 mg/kg/día IV, hasta alcanzar una dosis total de 35 mg/kg en 2 a 4 meses. Los efectos adversos incluyen nefrotoxicidad. La anfotericina B pertenece al grupo de los polienos. Su mecanismo de acción es alterar la permeabilidad de la membrana citoplasmática, llevando a la pérdida de proteínas, glúcidos y cationes mono y divalentes, causando la muerte del hongo.³⁰

El itraconazol es el tratamiento de elección en pacientes que pueden recibir tratamiento por vía oral y que tienen compromiso de leve a moderado. La dosis inicial (carga) es de 200 mg 3 veces al día por 3 días, luego 200 mg dos veces al día de 6 a 18 meses según el grado de inmunosupresión. Se debe administrar con las comidas y monitorizar la función hepática. El itraconazol es un triazol que actúa sobre la membrana citoplasmática; su actividad fungistática se debe a la inhibición de la metilación del lanosterol de la membrana por unión a una enzima del citocromo P- 450. Esto conduce a la acumulación de metil-esteroles y a la acumulación de la concentración del ergosterol, llevando a la pérdida de la integridad de la membrana citoplasmática del hongo.²⁷

3.5. Criptococosis

3.5.1. Epidemiología de la criptococosis

En la era del SIDA la criptococosis se ha convertido en una infección oportunista que afecta a un 6% - 10% de los pacientes infectados con VIH. Es la tercera alteración del sistema nervioso central en pacientes con SIDA, después de la toxoplasmosis y la demencia por VIH.⁸

La criptococosis es la principal infección en pacientes inmunocomprometidos y pueden desarrollar la infección más rápido cuando padecen de desnutrición. Actualmente debido al VIH-SIDA, el grupo más afectado es el de pacientes con SIDA, ya que se infectan alrededor de 5-10% de los adultos y más del 90% desarrollan meningitis.³¹

3.5.2. Fisiopatología de la criptococosis

El *Cryptococcus neoformans* se ha podido aislar en frutas cítricas, verduras, leche, excremento de palomas y aves. Las excretas de palomas y aves contienen los serotipos A

o D, mientras que el serotipo C se ha aislado en los desperdicios que rodean algunos árboles de eucalipto.²

Las palomas y otros tipos de aves son reservorios del hongo y fuentes de infección, ya que albergan en su organismo *C.neoformans* sin desarrollar la enfermedad por su alta temperatura corporal de aproximadamente 42°, por lo que el microorganismo sobrevive, pero no se desarrolla.²

La criptococosis se adquiere por inhalación de levaduras desecadas que existen en la naturaleza y que flotan fácilmente hacia los espacios alveolares. No existe la transmisión de persona a persona, pero sí sucede en casos de trasplante de órganos.²

El curso de la criptococosis depende de la cantidad del inocuo, el estado inmunológico del paciente y la virulencia de la cepa infectante. La patogenicidad está determinada por la cápsula que impide la fagocitosis. La presencia del criptococo en los alvéolos pulmonares desencadena una respuesta en la inmunidad celular y humoral del huésped, que en pacientes inmunocompetentes es suficiente para controlar la infección, ya que en un 90% se resuelve por sí sola.²

En pacientes inmunocomprometidos la criptococosis altera la inmunidad celular y/o humoral, por lo que el microorganismo no puede ser eliminado por los mecanismos de defensa cuando penetra en las vías respiratorias. En este punto, la infección progresa, invade el pulmón, se disemina por vía hematológica y llega al SNC.⁸

Existen dos hipótesis para intentar explicar el tropismo del patógeno:

- El LCR facilita el crecimiento del hongo, ya que no tienen los efectos inhibidores que tiene la sangre.
- Los altos niveles de dopamina en el SNC pueden promover la virulencia del hongo, ya que sirve como sustrato para la producción de la melanina por el microorganismo.

La producción local de manitol por el hongo puede llegar a contribuir al edema cerebral e inhibir la fagocitosis.²³La respuesta inflamatoria cerebral es variable. En el infiltrado inflamatorio predominan los mononucleares. Pueden formarse granulomas pequeños y quistes en la corteza cerebral. Los quistes están constituidos por un material gelatinoso con un número elevado de levaduras encapsuladas en su interior.⁸

La infección al SNC por criptococo es la complicación más grave. Usualmente se presenta como meningitis o meningoencefalitis subaguda o crónica, en ocasiones con lesiones granulomatosas o pseudoquistes intraparenquimatosos. Los pacientes que presentan infección al SNC suelen tener meningitis en un 97%, meningoencefalitis en un 2% y criptocomas (lesiones granulomatosas) en un 1%. Las manifestaciones clínicas en pacientes con VIH generalmente inician varios meses antes de que se haga algún diagnóstico y más del 80% se presenta como una meningitis subaguda o meningoencefalitis.⁸

3.5.3. Diagnóstico

Las levaduras de *Cryptococcus neoformans* se identifican por el examen directo de laminillas en fresco, contraste con tinta china en LCR, expectoración, lavado bronco-alveolares y orina. Pueden encontrarse falsos positivos, por lo que el diagnóstico inicial debe confirmarse con un cultivo.^{8, 23}

El medio de cultivo que suele utilizarse es el agar Sabourad, en el cual las colonias se desarrollan en 48-72 horas. También se puede usar la inmunofluorescencia indirecta (IFA) y la prueba de fijación del complemento que detectan anticuerpos anti-criptococo en el suero, pero siempre es importante correlacionar la clínica con los resultados de laboratorio.²³

3.5.4. Tratamiento de la criptococosis

El esquema más adecuado y aceptado internacionalmente es la anfotericina B a dosis de 0.7mg/kg/día por dos o tres semanas para llegar a una dosis total de 750-1000 mg. A este periodo se le llama tratamiento de inducción y suele ser intrahospitalario.^{23,8}

A continuación, se administra el tratamiento de consolidación el cual consiste en itraconazol 200 mg dos veces al día o fluconazol 200 mg al día. Se prefiere utilizar fluconazol, ya que presenta menor riesgo de recaídas y se administra hasta alcanzar CD4+ superiores a 200 cel/mm³ en dos recuentos y carga viral indetectable durante un mínimo de 3 meses.²³

3.6. Citomegalovirus

3.6.1. Epidemiología de la infección por citomegalovirus

Con la terapia antirretroviral se ha demostrado una disminución significativa en la infección por CMV, a excepción de los países en desarrollo en donde hasta un 25% de los pacientes con diagnóstico de SIDA pueden tener una infección activa por CMV.⁸

El CMV, se encuentra dentro de las enfermedades transmisibles bajo vigilancia epidemiológica por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social MSPAS. Su distribución es mundial igual que los virus de la familia *Herpes viridae*, se conoce que la prevalencia es baja en Europa, Australia y en Norte América.⁸

De acuerdo a la Memoria de Labores de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, en el año 2015, el CMV representa el 4% de las infecciones causadas por oportunistas, representando aproximadamente el 20% de todos los motivos de consulta.⁴

3.6.2. Fisiopatología de la infección por citomegalovirus

La infección primaria por el CMV es el resultado de una infección primaria o de la reactivación de una infección materna. Dentro de los factores que determinan la gravedad de la infección se encuentran, la incapacidad para producir anticuerpos precipitantes y crear respuesta de los linfocitos T contra el CMV, el dato característico de esta infección es la presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica, estos linfocitos son mayormente los T CD8+ activados.²

El cuadro característico, como en la mayoría de pacientes inmunocomprometidos inicia con fiebre, la cual se resolverá en pocos días, pocas veces es persistente y se presenta por las noches, cuando esta fiebre va acompañada de leucopenia y viremia se le conoce como síndrome por CMV. Seguido se presenta tos, disnea, dolor torácico y/o abdominal, signos y síntomas de desgaste como pérdida de peso y palidez mucocutánea.⁸

Se debe de prestar atención especial a los ojos en busca de retinitis, pulmones en búsqueda de una neumonitis por CMV y el neurológico.²³

3.6.3. Diagnóstico

Las muestras clínicas habituales para el estudio de CMV son: suero para detección de anticuerpos, sangre completa para estudio de la inmunidad celular y para técnicas de detección directa, y orina, saliva, sangre completa, plasma, suero, lavado

broncoalveolar(LBA), líquido cefalorraquídeo y tejido para el estudio de CMV por técnicas de detección directa. Dada la labilidad de CMV, las muestras que se envíen para diagnóstico directo deben mantenerse refrigeradas (4-10 °C) hasta su procesamiento. Si este se demora más de 72 h se conservarán a temperaturas de -80 °C o menores, nunca a -20 o -40 °C (congeladores normales).³²

Las técnicas serológicas para detección de anticuerpos específicos IgG e IgM frente a CMV son útiles fundamentalmente para: diagnóstico de infección primaria sintomática (mononucleosis, hepatitis) y determinación del estatus serológico de donantes y receptores de órganos.³² La demostración de anticuerpos tipo IgM específicos o de seroconversión de anticuerpos IgG es el método tradicional para detectar infección primaria. Sin embargo, la determinación de IgM en muchas ocasiones da lugar a falsos resultados positivos, no permite demostrar infección recurrente y sus valores permanecen detectables durante meses. Por ello puede ser útil para diagnóstico de infección primaria sintomática en niños, pero se desaconseja en la mujer embarazada, en la cual la mejor opción es determinar la seroconversión de anticuerpos IgG.²

El ADN de CMV tiene algunas regiones homólogas al ADN humano que hay que tener en cuenta a la hora de diseñar técnicas diagnósticas de laboratorio como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o sondas de hibridación. Hoy día, la PCR es la técnica molecular más empleada para la cuantificación de ADN de CMV en muestras clínicas. Concretamente, la PCR en tiempo real es el método de elección para llevar a cabo este propósito. Actualmente hay métodos moleculares completamente automatizados para determinación de carga viral de CMV.⁸

El empleo de plasma en lugar de sangre completa ha sido recomendado por su mayor correlación con replicación activa de CMV, ya que la detección de ADN de CMV en sangre completa puede reflejar solamente la presencia del virus en los linfocitos donde CMV permanece en estado de latencia tras la infección primaria. Igualmente, como reflejo de replicación activa y diseminación del virus, algunos trabajos han planteado la controversia entre detección de ADN o detección de ARNm, que supone un paso más en la expresión genómica del virus y solo está presente cuando el virus se está replicando.⁸

3.6.4. Tratamiento de la infección por citomegalovirus

El ganciclovir es un análogo nucleósido que difiere del Aciclovir porque posee un extremo carboxilo único. El ganciclovir es más activo contra el CMV debido a que no precisa del gen timidincinasa, para su fosforilación.²³

La dosis de inducción es de 5 mg/kg inicialmente dos veces al día por 14-21 días o hasta obtener respuesta clínica adecuada. La dosis de mantenimiento adecuada es la mitad de la dosis de inducción por 7 días o si se utiliza valganciclovir es de 900 mg al día, con comida.⁸

Cuando se administra por infusión por más de una hora en la dosis usual de 5 mg/kg, las dosis intracelular de ganciclovir alcanzan valores de hasta 8-9 mcg/ml y su vida media en el suero es de 3.5 horas.⁸

La biodisponibilidad del valganciclovir en cápsulas es de aproximadamente 60%. Es la droga de elección para la terapia de mantenimiento, aunque también se ha documentado que se puede utilizar como droga de inicio de terapia.³³

La terapia anti retroviral en estos pacientes es crucial debido a que el tratamiento con ganciclovir solo suprime el virus y no lo elimina del cuerpo. Se ha documentado que aun con la terapia de mantenimiento con ganciclovir, la retinitis por CMV aún puede presentar recidivas, se presume que la causa es debido a que el medicamento no penetra bien a la retina y sus niveles en la retina se catalogan como sub óptimos.²³

Con terapia antirretroviral adecuada, pero conteo de CD4 de 100 o cercano, se recomienda que estos pacientes continúen con terapia farmacológica por 3-6 meses o hasta que la retinitis se resuelva.²³

3.7 Neumocistosis

3.7.1. Epidemiología de la neumocistosis

Con la terapia antirretroviral se ha demostrado una disminución significativa en la infección por CMV, a excepción de los países en desarrollo en donde hasta un 25% de los pacientes con diagnóstico de SIDA pueden tener una infección activa por CMV.⁸

En Guatemala en el año 2014 se reportaron 6 casos de neumonía por *Pneumocystisjiroveci*, lo cual representó un 0.03% de todas las consultas atendidas ese año. Comparando con años anteriores, el motivo de consulta por este microorganismo

disminuyó notablemente, ya que, en el año 2011, este representó un 10% de los motivos de consulta, se reportaron 48 casos.²⁰

3.7.2. Fisiopatología de la neumocistosis

Pneumocystis jirovecii es un hongo atípico, extracelular, ubicuo, unicelular. Generalmente se encuentra restringido a pulmones, aunque se ha observado su presencia en otras regiones del cuerpo.²

Se ha demostrado que las formas quísticas varían en formas tróficas las cuales son incapaces de revertir a quistes; sin embargo, cuando animales de experimentación han sido inoculados con formas tróficas puras, estas han sido capaces de producir quistes y viceversa. Con ese tipo de estudios, se cree que el ciclo de vida de estos microorganismos puede iniciar cuando las formas tróficas, de pared delgada y ameboideas, se adosan a la superficie celular de los alveolos.²³

De igual manera, las formas tróficas pueden tener ambos orígenes, sexual (ascosporas) si son el resultado de la división mitótica posterior a la meiosis del asca diploide; o asexual (trofozoítos), si son la consecuencia de la división mitótica de un individuo o de la maduración de un quiste.⁸

3.7.3. Tratamiento de la neumocistosis

El tratamiento de primera elección, independientemente de la gravedad de la enfermedad, es el trimetoprim/sulfametoxazol. Se define como el fármaco más efectivo, barato y disponible para el tratamiento, este se encuentra en presentación oral e intravenosa. La dosis recomendada es de 20/100 mg/kg/día por vía oral o 15/75 mg/kg/día por vía intravenosa, por 21 días, seguido de profilaxis secundaria.³³

El administrar corticoesteroides al inicio del tratamiento, disminuye la probabilidad de insuficiencia respiratoria, deterioro en el estado de oxigenación y fallecimiento en pacientes con neumonía moderada o grave. Se puede administrar prednisona, 40mg, dos veces al día, por 5 días, luego 40mg al día del 6to al 11vo día y finalmente 20mg al día del 12vo al 21 día y luego suspender.²³

Pacientes quienes no toleren o no respondan adecuadamente al tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol la primera semana, pueden ser tratados con pentamidina con una dosis de 3 a 4mg/kg al día por 21 días por vía intravenosa. Un 50 a 80% de los

pacientes presentan efectos secundarios como leucopenia, trombocitopenia, nefrotoxicidad, hipoglicemia e hipotensión.²³

3.8 Regresión no paramétrica de Cox

El modelo de Regresión de Cox, es un modelo que ha sido muy utilizado en las aplicaciones de la medicina y que impulso el uso de los modelos no paramétricos que son utilizados cuando se desconoce la distribución teórica, en estos modelos los sujetos a estudio se ordenan en función de una variable aleatoria, conocido como el modelo de azar proporcional o PHM por sus siglas en inglés (proportional hazard model).³¹

El modelo de azar proporcional o regresión de Cox, constituye una herramienta de mucha importancia para el análisis de la supervivencia debido a que permite la evaluación no paramétrica de la relación entre funcionar de azar y este describe la relación como:

$$H(t) = h_0(t) \exp(x'B)^{31}$$

En donde h es el valor de la función de riesgo para un individuo con un vector concomitante conocido como x o como h₀(t) esto en conjunto se conoce como una función arbitraria de azar de línea base y por último B es un vector de coeficientes de regresión desconocidos que crean parámetros para un modelo establecido.³¹

Una de las mayores ventajas fundamentales de la formulación del método de Cox es el hecho que puede realizarse una inferencia de los efectos de la información relacionada sin conocer la supervivencia. Por lo tanto, el modelo de Cox define un índice que representa un pronóstico o una ratio de azar para cada observación de variables independientes.³¹

3.9 Estimador de Kaplan Meier

El uso del estimador no paramétrico de Kaplan Meier es un estimador de la función de supervivencia, constituye un método estadístico, no paramétrico, que calcula la supervivencia cada vez que un paciente muere. Este procedimiento nos dará proporciones exactas de sobrevivida, debido a que utiliza tiempos de supervivencia precisos. Este método es conocido también como “límite del producto”.³²

La principal característica, es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para un tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de

supervivencia en intervalos. Kaplan Meier el análisis divide el tiempo, en intervalos y calcula la supervivencia de cada intervalo.³²

En donde (t) es la variable de tiempo y mide la función de supervivencia, es decir para una determinada población, t representaría la posibilidad o probabilidad de que uno de sus miembros viva una cantidad “x” de tiempo con respecto a los demás individuos de esa misma población. Usualmente suele representarse de esta forma:³²

$$t_1 \leq t_2 \leq t_3 \leq \dots \leq t_N$$

Luego se lleva a cabo el uso del estimador de Kaplan Meier, en donde la fórmula, (d) representa el número de muertes en un momento determinado (t); (n) representa el número de sujetos en riesgo antes del tiempo determinado (t), por lo que al final (n) es el número de sobrevivientes que aparecen después del tiempo dado (t), quienes representarían la sobrevida de una causa específica, en un tiempo determinado. El estimado Kaplan Meier suele representarse por medio de la siguiente fórmula:³²

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i < t} \frac{n_i - d_i}{n_i}.$$

3.10 Caracterización del lugar de estudio

La Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt nació en los años 70 por la necesidad de brindar seguimiento a los pacientes del Departamento de Traumatología y Ortopedia, ya que presentaban enfermedades infecciosas como osteomielitis aguda y crónica, así como artritis séptica. Es la división de seguimiento por consulta externa de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en la Ciudad de Guatemala.³⁴

En los años 80, con la aparición del Virus de Inmunodeficiencia Humana se inició con el diagnóstico y seguimiento de las personas con esta patología, ya que se empezaban a detectar casos en los servicios de encamamiento general del Departamento de Medicina Interna.¹⁷

A finales del año 1992 se inició un proyecto de atención y tamizaje voluntario como un programa conjunto de la entonces Asociación Guatemalteca para la Prevención y Control del SIDA (AGPCS) con el financiamiento del Proyecto de Atención Materno-Infantil (PAMI), el cual era auspiciado por la Agencia para el Desarrollo Internacional (AID) de Estados Unidos. Todo esto se dio debido al crecimiento de la epidemia del VIH/SIDA y la demanda de atención.³⁴

A partir del año 1996, la Clínica de Enfermedades Infecciosas inició su actividad de manera independiente, con ayuda del Patronato de Asistencia Social del Hospital Roosevelt y el Programa Nacional de SIDA. Luego en el año 1999 se inició la participación de equipo médico y paramédico en estudios de investigación clínica para el tratamiento de infecciones fúngicas, como *Cándida* y *Criptococo*, así como dos proyectos de investigación con antirretrovirales, que resultaron siendo las primeras experiencias de manejo de antirretrovirales en el país.³⁴

En el año 2000 con ayuda de Médicos sin Fronteras Suiza se pudo brindar acceso a terapia antirretroviral de alta eficacia a pacientes con SIDA, lo que permitió mejorar la calidad de vida de al menos 100 pacientes en ese momento.³⁴

El programa que maneja la Clínica de Enfermedades Infecciosas brinda acceso a medicamentos para la prevención primaria y secundaria de la mayoría de infecciones oportunistas, así como pacientes diagnosticados con VIH/SIDA. Además, también se atienden personas con infecciones crónicas serias, tales como osteomielitis, artritis sépticas, hepatitis virales, micosis sistémicas fuera del contexto de la infección por VIH, infecciones de transmisión sexual y tuberculosis complicada.³⁴

3.11 Antecedentes

Existen pocos estudios que relacionen factores pronóstico con sobrevida en pacientes con diagnóstico VIH/SIDA. La infección por VIH ha sufrido importantes cambios desde su inicio hace aproximadamente 25 años. En el estudio titulado “VIH y edad: Una elación en evolución” habla sobre la importancia de implementar programas de prevención y atención dirigido a los pacientes de la tercera edad.³⁵

El estudio titulado “Comparission on clinical findings and survival among HIV possitive patients and HIV negative with cryptococcal meningitis in a tertiary care hospital” habla sobre la alta prevalencia de criptococosis por *C. neoformans* en pacientes VIH positivos

versus *C. Gattii* en pacientes VIH negativos, así como la elección de anfotericina B como terapia de primera línea además detalla como factores de mal pronóstico las alteraciones neurológicas, falta de terapia antirretroviral y la infección por VIH en etapas avanzadas; con resultados de supervivencia más alta en pacientes VIH negativos.³⁶

En el artículo titulado “Conteo CD4+ y carga viral en la evolución clínica de pacientes con VIH/SIDA en Las Tunas” se concluye que con el inicio de la terapia antirretroviral hay una marcada disminución de la carga viral en pacientes sintomáticos así como asintomáticos. Existe un predominio del sexo masculino lo cual corresponde a la epidemiología mundial de la infección por VIH.³⁷

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 Enfoque y diseño de la investigación

Cuantitativo

Análisis de sobrevivencia

4.2 Unidad de Análisis

Unidad primaria de muestreo

Expedientes de pacientes con diagnóstico de infecciones oportunistas secundarias a VIH/SIDA, que egresaron de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt y tienen seguimiento en la Clínica de Enfermedades Infecciosas, durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2015.

Unidad de análisis

Datos sobre características epidemiológicas, del paciente con VIH y de la infección oportunista de la población obtenida mediante el instrumento de recolección diseñado para dicho efecto.

Unidad de información

Expedientes de los pacientes con diagnóstico de infecciones oportunistas secundarias a VIH/SIDA, que egresaron de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt y tienen seguimiento en la Clínica de Enfermedades Infecciosas, durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2015.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Población o universo

La población fue de 1009 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de infecciones oportunistas secundarias a VIH/SIDA, que egresaron de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt y tuvieron seguimiento en la Clínica de Enfermedades Infecciosas, durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2015.

4.3.2 Marco muestral

Listado del número de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de infecciones oportunistas secundarias a VIH/SIDA, que egresaron de los servicios de Medicina Interna

del Hospital Roosevelt y tuvieron seguimiento en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.

4.3.3 Tamaño de la muestra

Para realizar el cálculo de la muestra se utilizó una muestra para población finita, ya que se conocía la población total de expedientes clínicos.

Paso 1. El tamaño de la muestra se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Nz^2pq}{(d)^2(N - 1) + z^2pq}$$

Parámetros para el cálculo:

N (población) = 1009 expedientes de pacientes activos

z^2 (Nivel de confianza) 95% = 1,96

d^2 (Error esperado) 5% = 0,05

p= (Prevalencia de infecciones oportunistas en pacientes con VIH/SIDA en el Hospital Roosevelt) 30%= 0.3

q= (1-p) %=0.7

n= muestra

$$n = \frac{1009(1.96)^2(0.3)(0.7)}{(0.05)^2(1008 - 1) + (1.96)^2(0.3)(0.7)} = 244 \text{ expedientes}$$

Paso 2. Se restó 10% del total de la muestra como proporción de ajuste de pérdida.

$$n_2 = n(1 / (1 - r))$$

n_2 = ajuste por pérdida

n= muestra

r= proporción esperada de pérdida (10%)

El total de la muestra fue de 220 expedientes clínicos.

4.3.4 Métodos y técnicas de muestreo

Paso 1. En el programa Microsoft Excel 2012, se eligieron de manera aleatoria los expedientes.

Paso 2. Se colocó en una columna en secuencia simple del número 1 al 220 el cual representó cada uno de los expedientes clínicos y de esta manera asegurándonos que cada elemento tuviera la misma probabilidad de ser elegido.

Paso 3. Se marcó la columna anterior y se usó la opción: =aleatorio entre (1,1009) la cual dio como resultado el número de ficha clínica de donde se obtuvieron los datos para llenar la boleta de recolección de datos.

4.4 Selección de los expedientes clínicos

4.4.1 Criterios de inclusión

Todos los expedientes:

De los pacientes con diagnóstico de infecciones oportunistas por *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Citomegalovirus*, *Histoplasma capsulatum* y *Cryptococcus neoformans*.

De pacientes que egresaron de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2015.

De los pacientes que tuvieron seguimiento en la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

4.4.2. Criterios de exclusión

Todos los expedientes:

Que estuvieron incompletos para llenar el instrumento de recolección diseñado para dicho efecto.

De mujeres en estado de gestación.

Pacientes menores de 13 años.

4.5 Medición de variables

Macro variables	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variables	Escala de medición	Criterios de clasificación
Características epidemiológicas	edad	Tiempo que ha vivido un ser vivo desde su nacimiento. ³⁸	edad en años del paciente	cuantitativa	de razón	años
	sexo	Condición orgánica que distingue macho y hembra. ³⁸	sexo del paciente	cualitativa	nominal	masculino femenino
	procedencia	Ubicación geográfica de donde proviene un individuo. ³⁸	Región Metropolitana Guatemala Región Central Sacatepéquez, Chimaltenango Escuintla Región Suroccidente Quetzaltenango, Retalhuleu San Marcos, Sololá,	cualitativa	nominal	Región Metropolitana Región Suroccidente Región Noroccidente Región Petén Región Norte Región Nororiente

			Suchitepéquez, Totonicapán Región Noroccidentente Quiché, Huehuetenango Región Petén Petén Región Norte Alta Verapaz, Baja Verapaz Región Nororiente Chiquimula, Progreso, Izabal Zacapa Región Suroriente Jalapa, Jutiapa, Santa Rosa			Región Suroriente Región Suroriente
	orientación sexual	Atracción de un individuo hacia otro de la misma o diferente especie. <small>38</small>	orientación sexual que refiera el paciente	cualitativa	nominal	Heterosexual lesbiana homosexual transexual

	ocupación	Actividad que desempeña el individuo para obtener recursos económicos. ³⁸	actividad a la que se dedica el paciente	cualitativa	nominal	actividad que refiera el paciente
	fecha de egreso de servicio de MI	Fecha en la que es dado de alta el paciente. ³⁸	fecha en la que el paciente dejó el servicio de medicina interna	cualitativa	nominal	fecha según papeleta
	estado vital	Estado de vida. ³⁸	estado de vida del paciente	cualitativa	nominal	vivo muerto Fecha de defunción
Características de la infección por VIH	tratamiento antirretroviral	Tratamiento farmacológico destinado a disminuir la replicación viral. ⁸	Esquema de tratamiento del paciente: Primera línea (TNF+EFV+FTC). Segunda línea (ABC+3TC+LPV/r). Rescate (depende de la decisión del comité de la clínica)	cualitativa	nominal	Primera línea segunda línea De rescate.
	carga viral al ingreso	Número de copias de ARN viral por micro litro de plasma. ⁸	Carga viral anotada en el historial clínico del paciente.	cuantitativa	De razón	Detectable Indetectable

	conteo de CD4 al ingreso	Número de copias de linfocitos CD4+ por micro litro de sangre. ⁸	<p>Conteo de células CD4 anotada en el historial clínico del paciente.</p> <p>Categoría 1=≤ 200 CD4/mcL</p> <p>Categoría 2=$201-499$ CD4/mcL</p> <p>Categoría 3=≥ 500 CD4/mcL, ≤ 200 CD4/mcL</p>	cuantitativa	De razón	<p>Categoría 1</p> <p>Categoría 2</p> <p>Categoría 3</p>
Características de las infecciones oportunistas	patógeno oportunista	Agente etiológico que no causa infección en pacientes con un sistema inmunológico competente. ⁸	Toxoplasma gondii, Mycobacterium tuberculosis, Pneumocystis jirovecii, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum y Citomegalovirus.	Cualitativa	Nominal	Toxoplasmosis, Tuberculosis, Neumocistosis, Criptococosis, Histoplasmosis, Citomegalovirus.
	tratamiento	Conjunto de medios de cualquier clase destinados a la curación o alivio de la enfermedad o síntomas. ³⁸	<p>1: Tratamiento de inducción según patógeno oportunista.</p> <p>2: Tratamiento de consolidación según patógeno oportunista.</p> <p>3: Profilaxis para patógeno oportunista.</p>	Cualitativa	Nominal	1,2,3
	Categoría infección oportunista	Momento en el que se diagnostica la infección oportunista en el	<p>Paciente nuevo con infección oportunista (IO)</p> <p>Infección oportunista (IO) de primer diagnóstico con VIH</p>	Cualitativa	Nominal	1,2,3,4

		paciente. ³⁸	Infección oportunista (IO) con abandono de TARGA Infección oportunista (IO) con fallo en TARGA			
	fecha de egreso	Día en la que se obtiene el egreso de cualquier entidad médica, institucional correccional, etc. ³⁸	Fecha en la que el paciente egresó del servicio.	Cualitativa	Ordinal	Fecha en la que el paciente egresó del servicio.

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

4.6.1 Técnicas de recolección de datos

Se recolectaron los datos a través de un instrumento de recolección diseñado por los investigadores tomando como base los datos que estaban disponibles en los expedientes clínicos de los pacientes.

4.6.2 Procesos

Para la recopilación de datos del estudio se consideraron los siguientes pasos:

Aprobación de protocolo.

Los investigadores se reunieron con el jefe del departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, con el fin de solicitar de forma verbal y escrita la autorización de acceso a los expedientes de los pacientes con diagnóstico de infecciones oportunistas secundarias a antecedente de VIH/SIDA, que egresaron de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt y tienen seguimiento en la Clínica de Enfermedades Infecciosas, durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2015; para recopilar la información por medio del instrumento de recolección de datos.

Se realizó solicitud a archivo del Hospital Roosevelt para tener acceso a la información de los expedientes que se encontraban en la clínica de enfermedades infecciosas.

Los investigadores asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas los días hábiles de la semana (lunes a viernes) en horario de 08:00am a 12:00pm para dar inicio a la recolección de datos llenando los instrumentos correspondientes.

Posterior al llenado de la boleta de recolección de datos se garantizó la calidad del llenado de los instrumentos, habiendo revisando cada boleta al final de cada día de trabajo de campo.

4.6.3 Instrumentos de medición

Se utilizó un instrumento realizado por los investigadores, el cual constaba de 1 hoja, tamaño carta, impresas en adverso, se conformó por 4 partes; la primera parte constaba de características epidemiológicas con un total de 7 ítems, la segunda parte proporcionó información sobre características de la enfermedad por VIH con un total de 4 ítems. La tercera parte brindó datos sobre las características de las infecciones oportunistas, también con un total de 4 ítems. El llenado de dicha boleta fue confidencial y anónimo, por

lo que no fue necesario que se indicara nombre y se llevó un tiempo aproximado de 20 minutos.

4.7 Procesamiento de datos

4.7.1 Procesamiento

Para el procesamiento de datos del estudio se consideraron los siguientes pasos:

Se ordenaron todos los instrumentos, de acuerdo al orden de numeración previamente establecido.

Se garantizó la calidad del llenado de los instrumentos de recolección de datos, en su totalidad, verificando que cada uno estuviera llenado completamente.

Posteriormente se codificaron todas las variables contenidas en los instrumentos.

Todos los datos fueron ingresados en el programa Excel 2012 en donde se generó la base de datos.

4.7.2 Análisis de datos

Se estudiaron las variables sobrevida, edad, sexo, procedencia, infecciones oportunistas, microorganismos patógenos, tratamiento. Para el análisis de los datos del estudio se siguieron los siguientes pasos:

Se utilizó el programa SPSS, para el procesamiento y se realizaron los siguientes tipos de análisis:

Análisis de supervivencia en pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA: en el cual se utilizó el tiempo total del paciente que participó en el estudio (meses), transcurrido entre el momento que el paciente fue egresado del hospital por alguna infección oportunista y el momento de terminación del evento (muerte).

Procedimiento de Kaplan Meier: nos permitió estimar la probabilidad de supervivencia para un periodo específico, que en nuestro caso fue de 6 meses.

Regresión de Cox: se evaluaron los factores pronósticos que pueden influir en el desarrollar enfermedades oportunistas secundarias a VIH/SIDA en relación al tiempo, Se ingresaron los datos de las variables a estudiar en relación al tiempo, con un intervalo de confianza de 95%.

4.8 Hipótesis

Hi: La curva de sobrevida es igual en todas las infecciones oportunistas en paciente con VIH/ SIDA.

Ho: La curva de sobrevida no es igual en todas las infecciones oportunistas en paciente con VIH/ SIDA.

Hi: La curva de sobrevida es igual en cualquier esquema antiretroviral en paciente con VIH/ SIDA.

Ho: Hi. La curva de sobrevida no es igual en cualquier esquema antiretroviral en paciente con VIH/ SIDA.

Hi: La curva de sobrevida es igual en cualquier conteo de CD4 y de carga viral en paciente con VIH/ SIDA.

Ho: La curva de sobrevida no es igual en cualquier conteo de CD4 y de carga viral en paciente con VIH/ SIDA.

4.9 Límites de la investigación

4.9.1 Obstáculos

Tiempo prolongado para obtener acceso a los expedientes.

Expedientes incompletos.

Horario restringido para el llenado del instrumento de recolección de datos ya que la Clínica de Enfermedades Infecciosas nos autorizó llegar en el horario de 08:00 a 12:00 horas.

4.9.2 Alcances

Se estudiaron todos los pacientes con diagnóstico de infecciones oportunistas secundarias a antecedente de VIH/SIDA, mediante una muestra representativa de los expedientes clínicos de estos, durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2015.

4.10 Aspectos éticos de la investigación

4.10.1 Principios éticos generales

Justicia: en el estudio se trató la información con lo moralmente correcto y apropiado, haciendo especial referencia a la protección de los derechos y bienestar de las personas vulnerables.

Beneficencia :en el estudio no se tuvo contacto con los usuarios que asistan a la clínica, los datos se recopilaron en una boleta de recolección de datos, la cual fue llenada por el estudiante encargado, por lo que esta investigación se clasificó como investigación sin riesgo debido a que fueron empleadas técnicas y métodos de investigación que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio, ya que se utilizaron cuestionarios, y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables de los individuos que participaron en el estudio.

No maleficencia: prohíbe causar daño deliberado a las personas.

Autonomía, privacidad y confidencialidad: se tomaron toda clase de precauciones para proteger la intimidad del expediente clínico del paciente que participó en la investigación y la confidencialidad de su información personal. La información recogida para fines del estudio es confidencial y de uso exclusivo para el estudio con fines de realizar una caracterización de la sobrevida de los pacientes con VIH/SIDA, y no fue utilizada por otros fines sin previo consentimiento escrito del Hospital Roosevelt. Por ser una población vulnerable, el nombre de los usuarios fue reemplazado por un número consecutivo y de esta forma se archivó la información

4.11 Recursos

El costo del estudio fue cubierto en su totalidad por los investigadores.

5. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en esta investigación titulada “Sobrevida y factores pronóstico de personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humana –VIH-“. La cual se llevó a cabo con una muestra de 220 expedientes clínicos. Los resultados se describen de la presente forma: características demográficas, características clínicas, características epidemiológicas, sobrevida específica y factores pronóstico muerte

Tabla 5.1

Características epidemiológicas (n = 220)

Variabes	Categorías	f	%
Sexo	Masculino	151	68.6
	Femenino	69	31.4
Edad *μ:38.96; \pm:9.9	18 a 35 años	98	44.5
	36 a 64 años	118	53.6
	65 años o más	4	1.8
Ocupación	Ama de casa	56	25.5
	Agricultor	30	13.6
	Comerciante	26	11.8
	Piloto	19	8.6
	Sexoservidor	4	1.8
	Otros	85	38.6
Procedencia	R. Metropolitana	112	50.9
	R. Central	48	21.8
	R. Suroccidente	17	7.7
	R. Noroccidente	13	5.9
	R. Nororiente	12	5.5
	R. Norte	10	4.5
	R. Petén	4	1.8
	R. Suroriente	4	1.8
Orientación sexual	Heterosexual	206	93.6
	Homosexual	10	4.5
	Bisexual	4	1.8

* μ : media, \pm : desviación estándar

Tabla 5.2
Características de la infección por VIH (n = 220)

Variables	Categorías	f	%
Linfocitos CD4+	<200CD4/mcl	176	80.0
	201-499 CD4/mcl	32	14.5
	>500 CD4/mcl	12	5.5
Carga viral	Detectable	214	97.3
	Indetectable	6	2.7
TARGA	Primera línea*(TNF+EFV+FTC)	203	92.3
	Segunda línea*(ABC+3TC+LPV)	12	5.5
	Rescate	5	2.3

*TNF: tenofovir, EFV: efavirenz, FTC: emtricitabina,
ABC:abacavir, 3TC:lamivudina, LPV:lopinavir
*TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad

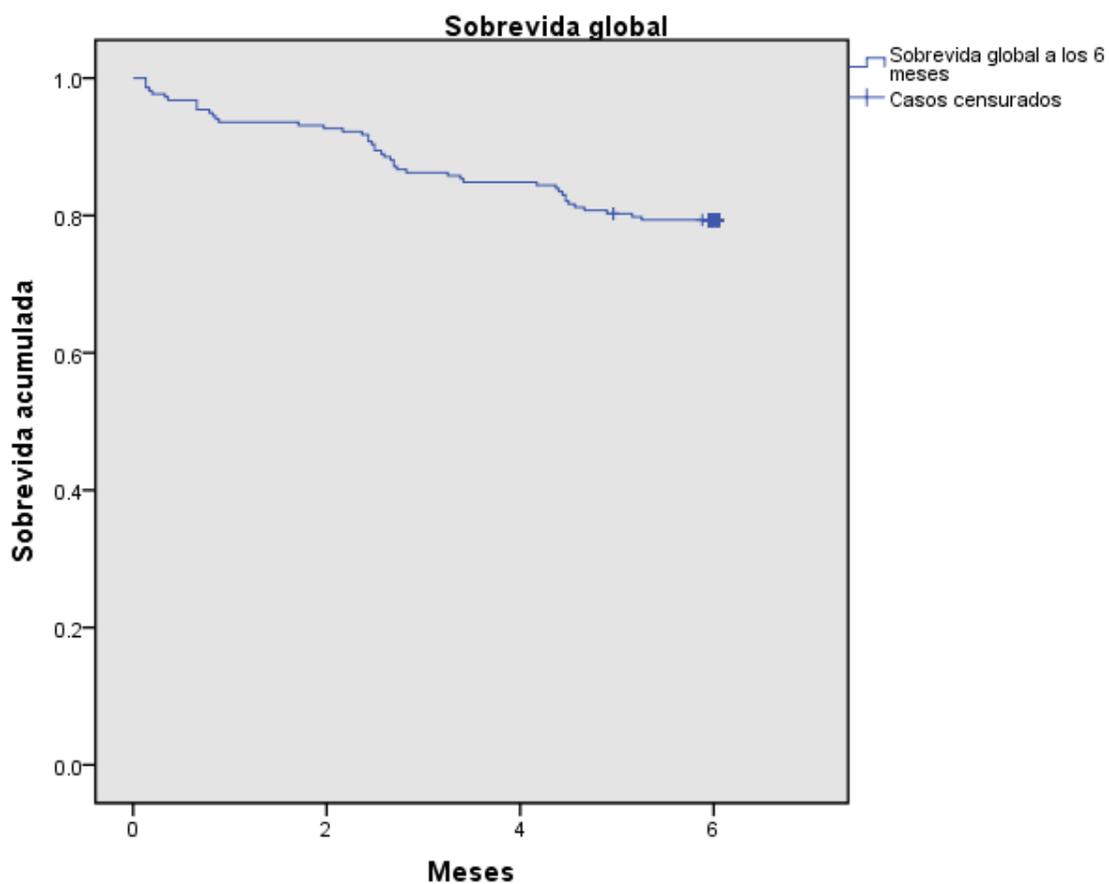
Tabla 5.3
Características de las infecciones oportunistas (n = 220)

Variables	Categorías	f	%
Categoría de paciente con infección oportunista	Paciente nuevo con *IO	103	46.8
	IO de primer diagnóstico	97	44.1
	IO con abandono de TARGA	14	6.4
	IO con fallo en TARGA	6	2.7
Cantidad de infecciones oportunistas al momento del ingreso	Una	181	82.3
	Dos	35	15.9
	Tres	4	1.8
Tipo de microorganismo	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	126	57.3
	<i>Toxoplasma gondii</i>	38	17.3
	<i>Hystoplasma capsulatum</i>	34	15.5
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	29	13.2
	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	24	10.9
	<i>Citomegalovirus</i>	12	5.5
Tratamiento brindado	Inducción	217	98.6
	Consolidación	187	85.0
	Profilaxis	62	28.2

*IO: Infección oportunista

➤ **Sobrevida**

Gráfica 5.1



De los 220 pacientes incluidos en el estudio estudiados se observó que luego de seis meses después de ser dados de alta en el hospital, el 79.3% continuaban con vida.

➤ **Sobrevida específica de:**

- Patógenos oportunistas
- Carga viral
- Conteo de linfocitos CD4+
- Tratamiento antirretroviral (TARGA)

Tabla 5.4
Sobrevida específica por patógeno oportunista

Patógenos oportunistas	Número de sujetos	Muertes	Casos censurados	Sobrevida a 6 meses *(%)	*p
<i>Toxoplasma gondii</i>	27	6	21	77.8%	0.002
<i>Cryptococcus neoformans</i>	17	2	15	88.2%	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	92	14	78	84.8%	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	18	2	16	88.9%	
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	17	2	15	88.2%	
<i>Citomegalovirus</i>	9	2	7	77.8%	
2 o más patógenos	38	17	21	55.3%	

*%: Kaplan Meier, p: Mantel cox

Los pacientes con mejor sobrevida fueron los que presentaron histoplasmosis (88.9%). Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la sobrevida de los 6 patógenos oportunistas, ya que el valor de p es menor a 0.05. Se observó que los pacientes que presentaron dos o más infecciones oportunistas presentaron una sobrevida del 55.3%.

Tabla 5.5
Sobrevida específica por categoría de carga viral

Carga viral	Número de sujetos	Muertes	Casos censurados	Sobrevida a 6 meses *(%)	*p
Detectable	212	43	169	79.7%	0.345
Indetectable	6	2	4	66.7%	

n:220

*%: Kaplan Meier, p: Mantel cox

Se observó que los pacientes con carga viral detectable presentaron una sobrevida del 79.7%, que resultó ser mayor a la sobrevida de los pacientes con carga viral no detectable.

Tabla 5.6
Sobrevida específica por conteo de linfocitos CD4+

CD4	Número de sujetos	Muertes	Casos censurados	Sobrevida a 6 meses *(%)	*p
<200 CD4/mcl	174	41	133	76.4%	0.11
201- 499 CD4/mcl	32	3	29	90.6%	
>500 CD4/mcl	12	1	11	91.70%	

n:220

*%: Kaplan Meier, p: Mantel cox

Los pacientes que presentaban un recuento mayor a 500CD4/mcl presentaron una sobrevida del 91.7%, aun así este dato no es significativo en relación a las otras dos categorías.

Tabla 5.7

**Sobrevida específica por esquema de tratamiento antirretroviral de gran actividad
-TARGA-**

*TARGA	Número de sujetos	Muertes	Casos censurados	Sobrevida a 6 meses **(%)	*p
Primera línea	201	41	160	79.6%	0.305
Segunda línea	12	4	8	66.7%	
Rescate	5	0	5	100.00%	

n=220

*TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad
**%: Kaplan Meier; p: Mantel cox

Los pacientes que recibieron terapia de rescate fueron los que mayor supervivencia presentaron a los seis meses, ya que el 100% de los pacientes se encontraba con vida. Sin embargo estos datos no son estadísticamente significativos.

➤ Factores pronóstico

Tabla 5.8 A
Factores pronóstico de muerte

Patógeno oportunista	*HR	*P	Intervalo de confianza 95%	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0.9	0.75	0.5	1.69
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0.89	0.65	0.54	1.45
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1.08	0.8	0.58	2
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	1.08	0.7	0.58	2
<i>Citomegalovirus</i>	0.68	0.35	0.3	1.51
2 o más oportunistas.	1.3	0.32	0.77	2.18
Carga viral	HR	P	Intervalo de confianza 95%	
Indetectable	0.67	0.41	0.26	1.74
CD4	HR	P	Intervalo de confianza 95%	
< 200 CD4/mcl	0.96	0.86	0.64	1.44
201 – 499 CD4/mcl	1.2	0.37	0.66	2.2

*HR: hazard Ratio

Tabla 5.8 B
Factores pronóstico de muerte

*TARGA	**HR	P	Intervalo de confianza 95%	
Primera línea	1.22	0.5	0.67	2.25
Segunda línea	0.54	0.19	0.22	1.35
Categoría de tratamiento	*HR	P	Intervalo de confianza 95%	
Consolidación	0.2	0.13	0.26	1.59
Inducción + consolidación	0.5	0.004	0.32	0.81
Inducción + consolidación + profilaxis	0	0.001	0.25	0.69
Ninguno	103.32	<0.001	7.85	1358.7

*TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad *HR: Hazard Ratio

Para el cálculo del riesgo (Hazard ratio) se tomó como punto de comparación las categorías que presentaron mayor sobrevida acumulada de cada variable.

Se pudo observar que los pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento contra la infección oportunista presentaron 103.32 veces más riesgo de morir ($p:<0.001$) en comparación a los que si recibieron tratamiento.

6. DISCUSIÓN

Se observa un predominio de pacientes del sexo masculino, siendo estos más de la mitad de la muestra. En cuanto al rango de edad, más de la mitad de los sujetos de estudio se encontraban en el rango entre 36 a 64 años, este dato hace suponer que muchos de los contagios pudieron darse cuando los individuos se encontraban en su segunda década de la vida ya que los signos y síntomas de esta infección pueden presentarse hasta 10 años después del contagio.²

La ocupación que predominó dentro de los sujetos a estudio fue de “ama de casa”, sin embargo, no hubo gran diferencia entre ocupaciones. En cuanto a la procedencia de los pacientes, predominó la región metropolitana, teniendo esta la mitad de los casos registrados; podemos atribuir esto a que, para las personas que viven en la región metropolitana es más fácil y accesible asistir a sus citas, siendo difícil para personas que viven en regiones alejadas trasladarse hacia el hospital para recibir atención.

En la orientación sexual se observó un predominio de heterosexuales quienes representaron más de dos terceras partes de la muestra estudiada, lo anterior concuerda con lo observado a nivel internacional en donde en las últimas décadas se ha identificado un aumento en la prevalencia de esta infección en este grupo de personas. En Guatemala, el tema de la homosexualidad sigue siendo un tabú, lo cual pudo haber influido en la respuesta de los pacientes en el momento de realizar la historia clínica, aunque la principal forma de contagio se dé entre heterosexuales.²

Al momento de caracterizar la infección por VIH, se estudiaron diferentes variables en los pacientes. En los niveles de linfocitos CD4+, la mayoría de los pacientes tenían una cantidad de <200CD4/mcl. Los pacientes con el recuento de CD4+ antes mencionado, tienen 1.2 veces más probabilidad de fallecer que los que se encuentren en las otras categorías. Los pacientes que presentaban un recuento mayor a 500CD4/mcl evidenciaron mayor sobrevivencia.

Con respecto a la carga viral, se observó que la mayoría de los pacientes presentaron cargas virales detectables. Los resultados de las variables anteriores concuerdan con lo observado en la literatura, ya que al cursar por más tiempo con la enfermedad los linfocitos CD4+ tienden a disminuir, haciendo el sistema inmunológico más deficiente. Esto contribuye a que se evidencie recuentos altos de carga viral ya que el virus se replica

con mayor rapidez. Sin embargo, los pacientes que presentaban una carga viral detectable, fueron los que presentaron una mayor sobrevida, lo cual no concuerda con la literatura, ya que generalmente los pacientes que poseen una mayor carga viral tienden a fallecer con más rapidez.²

Más de dos terceras partes de la muestra estudiada utilizaban el tratamiento de primera línea. La mayoría de los pacientes recibieron los tratamientos de inducción y consolidación, mientras que menos de un tercio de los pacientes recibieron tratamiento profiláctico luego del egreso hospitalario. El hecho que pocos pacientes recibieran un tratamiento profiláctico al egresar del hospital, es debido a que no todas las infecciones oportunistas requieren este tipo de tratamiento, como lo son las causadas por *Mycobacterium tuberculosis* y *Citomegalovirus*.²⁹

Los pacientes que utilizaron tratamiento de rescate, fueron los que mayor sobrevida presentaron, sobreviviendo todos los sujetos a estudio de esa categoría. Este dato no concuerda con la literatura, sin embargo, se observa que del total de la muestra únicamente 5 pacientes utilizaban este tipo de tratamiento, por lo que no es un dato significativo. Se esperaría que los pacientes con mejor sobrevida sean los que reciben la primera línea de tratamiento, ya que el tratamiento de rescate se utiliza en pacientes con fallo virológico, abandono o mal apego al tratamiento antirretroviral.²

En relación a la categoría de pacientes con infección oportunista se observó un predominio en los pacientes que consultaron por primera vez y se les diagnosticó tanto el VIH/SIDA como la infección oportunista. Esto lo podemos atribuir a que los síntomas de la infección por VIH/SIDA aparecen con el transcurrir de los años, por lo que al presentar una infección oportunista los síntomas se ven enmascarados y al momento de consultar no cuentan aún con un diagnóstico de VIH/SIDA.³⁵

Más de la mitad de los pacientes cursaron únicamente con una infección oportunista. El microorganismo que predominó fue *Mycobacterium tuberculosis* con más de la mitad de los casos observados, los demás casos estuvieron distribuidos homogéneamente. Los pacientes con mejor sobrevida fueron los que presentaron histoplasmosis, tomando en cuenta que solamente dos de los 18 pacientes diagnosticados con *Histoplasma capsulatum* fallecieron por esta infección. Al contrario, solamente la mitad de los pacientes que presentaron dos o más infecciones oportunistas, continuaban con vida luego de los seis meses de seguimiento. Este resultado concuerda con los resultados esperados, ya

que cualquier sujeto que presente más de dos infecciones oportunistas asociadas al VIH/SIDA tendrá mayor riesgo de fallecer que alguien que curse únicamente con una infección² Según este estudio, los pacientes que cursan con dos o más infecciones oportunistas al mismo tiempo, tienen 1.3 veces más probabilidad de fallecer.

Una debilidad del presente estudio fue que no se tomó en cuenta el cálculo de la potencia de la muestra, lo cual pudo haber influido en la significancia de algunos de los resultados obtenidos. Sin embargo, la información presentada es de gran relevancia, tomando en cuenta que la información en Guatemala respecto a este tema es escasa. Se pone en perspectiva cómo se encuentra la situación de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH/SIDA. Los datos serán un gran aporte, tanto a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, como para otras instituciones.

7. CONCLUSIONES

- 7.1 La mayor parte de la población estudiada es de sexo masculino, comprendidos entre la tercera y sexta década de la vida, con un promedio de edad de 38.9 años, siendo la mitad procedentes de la región metropolitana del país. La sobrevivencia a los seis meses luego del egreso hospitalario es de 79%
- 7.2 Ocho de cada diez sujetos a estudio presenta un recuento de linfocitos CD4+ menor a 200, así como cargas virales detectables y esquema antirretroviral de primera línea. La mayoría de pacientes es manejado con tratamiento de primera línea, el cual consiste en Efavirenz + Tenofovir + Emtricitabina.
- 7.3 Más de la mitad de los sujetos a estudio son pacientes a los que se les diagnosticó VIH e infección oportunista en el mismo momento. Ocho de cada diez pacientes presenta solamente una infección oportunista al momento del diagnóstico y el patógeno oportunista más común encontrado es *Mycobacterium tuberculosis*. La mayoría de pacientes recibe tratamiento de inducción y consolidación.
- 7.4 Se establece que el tratamiento para la infección oportunista tiene una relación directa con el riesgo de fallecer, ya que los individuos que por algún motivo no reciben ningún tipo de tratamiento presentan 103 veces más probabilidad de fallecer en relación a los sujetos que sí lo reciben. Otros factores como la carga viral, el conteo de células CD4+ y el esquema antirretroviral son factores protectores que mejoran la sobrevivencia del paciente. Se observa que luego de seis meses, más de dos terceras partes de la población a estudio continúan con vida.

8. RECOMENDACIONES

A la Clínica de Enfermedades Infecciosas:

- 8.1 Hacer énfasis en el plan educacional de los pacientes, especialmente en la parte de la adherencia al tratamiento antirretroviral, ya que los niveles altos de linfocitos CD4+ se pueden relacionar con una menor tasa de morbilidad.
- 8.2 Reforzar la importancia de la toma de tratamiento profiláctico en pacientes con un recuento de linfocitos CD4+ bajos, para evitar la aparición de infecciones oportunistas.
- 8.3 Reforzar los planes de prevención de enfermedades de transmisión sexual en los pacientes.
- 8.4 Continuar con el seguimiento de los pacientes activos que presentan cualquier tipo de infección oportunista, pues con tratamiento adecuada la supervivencia puede aumentar.

9. APORTES

En Guatemala actualmente no existen estudios relacionados con la sobrevida pacientes con VIH e infecciones oportunistas, por lo que el presente estudio se considera como pionero en el país. Esto logrará que se pueda reforzar el seguimiento y tratamiento de los pacientes que cursan con ambas enfermedades, y así poder disminuir la mortalidad asociada a los factores estudiados. Asimismo, se elaboró una base de datos que podrá ser utilizada por la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt y otras instituciones para futuros estudios. El propósito principal es brindar una mejor calidad de vida a los pacientes y este estudio logró establecer bases para realizar mejorías en todos los aspectos que influyen en la sobrevida de los pacientes, los cuales incluyen el tratamiento y el seguimiento, tanto de los pacientes con VIH, como de los pacientes que cursan también con alguna enfermedad oportunista.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo. Forjemos el futuro. Suiza: OMS; 2003.
2. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison principios de medicina interna. 18 ed. México: Mc Graw Hill; 2012.
3. Valdez ES. Determinación de anticuerpos contra Trypanosoma cruzi en pacientes con VIH/SIDA que acuden a la clínica de enfermedades infecciosas del hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala. [tesis Química Bióloga en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2004. [citado 10 Sep 2016]; Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2229.pdf
4. Garcia S, Mejia C. Vigilancia del Paciente con VIH/SIDA ingresado dentro del Hospital Roosevelt, Guatemala, 2010-2013. Rev cient. [en línea]. 2015 [citado 28 Abr 2016]; 7(1): 15-22. Disponible en: <http://infecciosashr.org/wp-content/uploads/2015/04/REVISTA-ENERO-MARZO-2015.pdf>.
5. Programa para fortalecer la respuesta centroamericana al VIH. La epidemia del VIH/sida en Guatemala Avances, desafíos y prioridades. Guatemala: PASCA. [en línea]. 2011 [citado 18 Mar 2016]; Disponible en: http://www.pasca.org/userfiles/BIFOLIAR_PASCA_EPIDEMIA_VIH_GUATEMALA_AGO2011.pdf.
6. Grupo de Trabajo sobre tratamientos del VIH. [en línea]. Barcelona, España [citado 18 Mar 2016]; [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: http://gtt-vih.org/aprende/informacion_basica_sobre_el_vih/como_se Diagnostica.
7. Viajes internacionales y salud: Situación a 1 de enero de 2012. [en línea]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. Capítulo 5: Enfermedades infecciosas de riesgo potencial para el viajero. [citado 18 Mar 2016]; Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/docs/CAPITULO-5.pdf>.
8. Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social. Protocolos nacionales de atención clínica y esquemas terapéuticos del programa nacional de atención integral de VIH/SIDA.[en línea]. Santo Domingo, República Dominicana: SESPAS, 2004. [citado 18 Mar 2016]; Publicación No. 6. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/dominican_art.pdf
9. Organización Panamericana de la Salud. Guía de atención integral VIH/SIDA. Colombia: OPS; 2010.
10. Afani A, Gallardo A. Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. Rev. chil. infectol. [en línea]. 2011 [citado 28 Abr 2016]; 28(5): 461-469. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000600011>

11. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA. [en línea]. Santiago, Chile: Ministerio de Salud; 2010. [citado 28 Abr 2016]; Disponible desde:
http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/chile_art.pdf
12. Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre VIH/SIDA. Tratamiento 2015. Suiza: ONUSIDA; 2015.
13. Centro Nacional para la prevención y el Control del VIH/SIDA. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. [en línea]. México: CONASIDA; 2011. [citado 28 Abr 2016]; Disponible en:
http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/mexico_art.pdf
14. ONUSIDA América Latina y El Caribe. Situación de la epidemia del VIH en América Latina. [en línea]. Panamá: ONUSIDA, 2014 [citado 28 Abr 2016]; Disponible en:
<http://www.onusida-latina.org/sobre-onusida2/52-epidemia-de-vihsida-en-america-latina.html>.
15. Organización Mundial de la Salud. Encuentro. [en línea]. Guatemala: OMS, 2011 [citado 10 Abr 2016]; Disponible en:
http://www.paho.org/gut/index.php?option=com_content&view=article&id=448&Itemid=212.
16. Guatemala. Hospital Roosevelt. Clínica de Enfermedades Infecciosas. Informe final del proyecto transmisión vertical. [en línea]. Guatemala: Clínica de Enfermedades Infecciosas; 2010. [citado 10 Abr 2016]; Disponible en:
http://infecciosashr.org/wp-content/uploads/2014/11/MEMORIA_TV_2010.pdf
17. Monterroso LE, Castañeda X, García J. Estadísticas de VIH y VIH avanzado Guatemala, enero 1984—septiembre 2014. [en línea]. Guatemala: MSPAS, Centro Nacional de Epidemiología; 2014. [citado 28 Abr 2016]; Disponible en:
<http://infecciosashr.org/wp-content/uploads/2014/12/VIH-GUATEMALA-Boletin-VIH-actualizadoSep2014.pdf>.
18. Guatemala. Hospital Roosevelt. Clínica de Enfermedades Infecciosas. Memoria de labores 2014. [en línea]. Guatemala: Clínica de Enfermedades Infecciosas; 2014. [citado 10 Abr 2016]; Disponible en:
<http://infecciosashr.org/wp-content/uploads/2015/03/MEMORIA-DE-LABORES-CEI-2014-2.pdf>
19. Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre VIH/SIDA. ONUSIDA, Informe sobre la epidemia mundial de sida 2013. [en línea]. Suiza: ONUSIDA; 2013. [citado 10 Abr 2016]; Disponible en:
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_es_1.pdf

20. Aidar O, Ambroggi M, Arevalo JJ, Brian M, Canedo E, Cufre M, et al. Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. [en línea]. Buenos Aires: Instituto Vaccarezza, Hospital Muñiz; 2010. [citado 10 Abr 2016]; Disponible en: http://www.intramed.net/userfiles/2011/file/Maria/guia_tuberculosis.pdf
21. Lamotte Castillo JA. Infeccion enfermedad por VIH/SIDA. MEDISAN. [en línea]. 2004 [citado 10 Abr 2016]; 8(4): 49-63 Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol8_4_04/san06404.pdf.
22. Martin-Hernandez I, Garcia-Izquierdo S. Toxoplasmosis: infección oportunista en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Biomed. [en línea]. 2003 Abr-Jun; [citado 10 Abr 2016]; 14(2): 110-111. Disponible en: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb031427.pdf>.
23. Gomez Marin JE. Tratamiento de la toxoplasmosis: Esquemas para la forma congénita y en el inmunosuprimido. Rev. Sal. Pub. (Colombia) [en línea]. 2002 [citado 10 abr 2016]; 4(2): 35-42. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rsap/v4s1/v4s1a08.pdf>
24. Sanchez-Saldaña L, Galarza C, Cortez Franco F. Infecciones micóticas, sistémicas y profundas: histoplasmosis. Dermatol. [en línea]. 2010 Abr [citado 10 Abr 2016]; 20(1): [aprox. 14 pantallas] Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v20_n2/pdf/a08v20n2.pdf
25. Muñoz C, Cano L, Gonzalez A. Detección e identificación de histoplasma capsulatum por el laboratorio: de los métodos convencionales a las pruebas moleculares. Infectio. [en línea]. 2010 Nov [citado 10 Abr 2016]; 14(2): 145-158. Disponible en: <http://revistainfectio.org/site/portals/0/ojs/index.php/infectio/article/view/26>
26. Botero MC, Puentes-Herrera M, Cortés JA. Formas lipídicas de anfotericina. Rev. chil. infectol. [en línea]. 2014 Oct [citado 07 Abr 2016]; 31(5): 518-527. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000500002>.
27. Volberding PA, Greene WC, Lange JM, Gallant JE, Sewankambo N. Sande's HIV/AIDS Medicine medical management of AIDS. 2da ed. San Francisco, California: Saunders; 2012.
28. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. [en línea]. 2000 Feb [citado 10 Abr 2016]; Suppl 1: S5-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770911>
29. Masur H. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV infected persons. MMWR. [en línea]. 2002 Jun [citado 10 Abr 2016]; (51)1-46. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5108a1.htm>

30. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Godman y Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica. 11 ed. México: McGraw Hill; 2007.
31. Boj del Val E. El modelo de regresión de Cox. [en línea]. Barcelona: Universidad de Barcelona, Facultad de Economía y Empresa; 2015. [citado 28 Abr 2016]; Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/49070/11/El%20modelo%20de%20Cox%20de%20riesgos%20proporcionales.pdf>
32. Pita Fernandez S. Análisis de supervivencia. Cad Aten Primaria [en línea]. 1995. [citado 28 Abr 2016]; (2): 130-135. Disponible en: https://www.fisterra.com/mbe/investiga/supervivencia/analisis_supervivencia2.pdf
33. Murcia MI, Leon C, De la Hoz F, Saravia J. Asociación Micobacterias-VIH/SIDA en pacientes atendidos en un Hospital Universitario en Bogotá, Colombia. Salud Publica. [en línea]. 2007 Mar [citado 28 Abr 2016]; 9(1): 97-105. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rsap/v9n1/v9n1a10.pdf>
34. Organización Mundial de la Salud. Resumen mundial de la epidemia VIH/SIDA. [en línea]. Ginebra: OMS; 2002 [citado 26 Feb 2016]; Disponible en: www.who.int/hiv/facts/en/epiupdate2002_sp.doc.
35. Blanco JR, Oteo JA. VIH y edad: una relación en evolución. Gerokomos [en línea]. 2008 Sep [citado 28 Abr 2016]; 19(3): 118-120. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2008003300002&lng=es..
36. Lizarazo J, Chaves O, Agudelo CI, Castañeda E. Comparación de los hallazgos clínicos y de supervivencia entre pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meníngea en un hospital de tercer nivel. Acta MedColomb [en línea] 2012 Abr [citado 10 Abr 2016]; 37(2): 49-61 Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482012000200002&lng=en.
37. Hernández Betancourt J, Serrano Barrera OR, Reyes Leyet E. Conteo CD4+ y carga viral en la evolución clínica de pacientes con VIH-sida en las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. MarinelloVidaurreta [en línea]. 2015 [citado 28 Abr 2016]; 38(8): [aprox. 10 pant] Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/480>
38. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española [en línea]. Madrid, España:RAE; 2014 [citado 28 Abr 2016]; Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=3tchcJj>

11. ANEXOS

11.1 Boleta de recolección de datos



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas



“Factores pronósticos de sobrevida de pacientes VIH positivos con infecciones oportunistas”

DESCRIPCIÓN: El presente instrumento se conforma por 3 partes, las características epidemiológicas, características de enfermedad de VIH y características de enfermedades oportunistas.

INSTRUCCIONES: Será llenado única y exclusivamente por los estudiantes de séptimo año de la Universidad de San Carlos de Guatemala, con respecto a información que contienen los expedientes de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA y fueron egresados del servicio de medicina interna con seguimiento en la clínica de enfermedades infecciosas en el Hospital Roosevelt, durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2015.

No. De boleta _____

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

EDAD	SEXO	PROCEDENCIA	ORIENTACIÓN SEXUAL	OCUPACION
	Masculino	R.metropolitana	Heterosexual	Comerciante
		R. central	Homosexual	Agricultor
		R. suroccidente	Bisexual	Ama de casa
	Femenino	R. Petén	Transexual	Sexoservidor
		R. Norte		Piloto
		R. noroccidente		Otros
		R. nororiente		
		R. suroriente		

CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD DE VIH

Fecha diagnóstico VIH/SIDA: _____

Datos de laboratorio basales:

TARGA	CARGA VIRAL	CD4+
Primera línea	Detectable	Categoría 1
Segunda línea	Indetectable	Categoría 2
Rescate		Categoría 3

CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN OPORTUNISTA

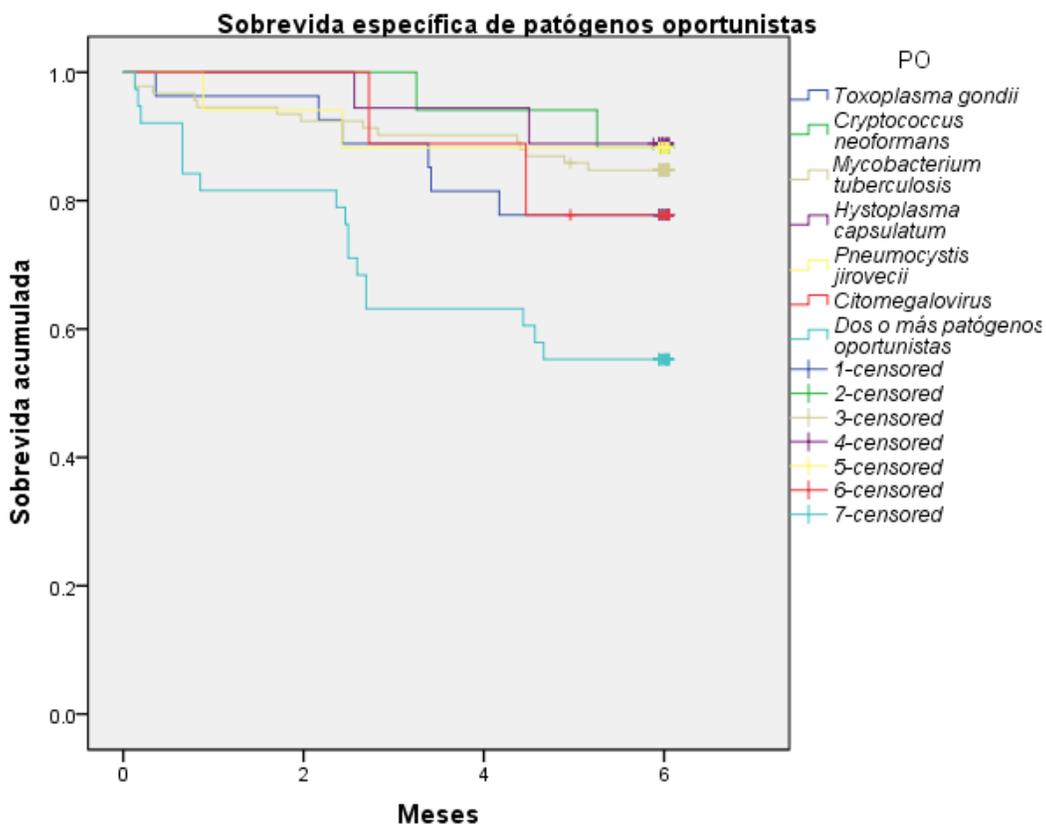
DIAGNOSTICO CLINICO	PATÓGENO OPORTUNISTA	TRATAMIENTO
IO de primer diagnóstico con VIH	<i>Toxoplasma gondii</i>	Inducción
Paciente nuevo con IO	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Consolidación
IO con fallo en TARGA	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Profilaxis
IO con abandono de TARGA	<i>Histoplasma capsulatum</i>	
	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	
	<i>Citomegalovirus</i>	

Fecha de egreso: _____

ESTADO VITAL DEL PACIENTE	15 DÍAS	1 MES	3 MESES	6 MESES
VIVO				
MUERTO				

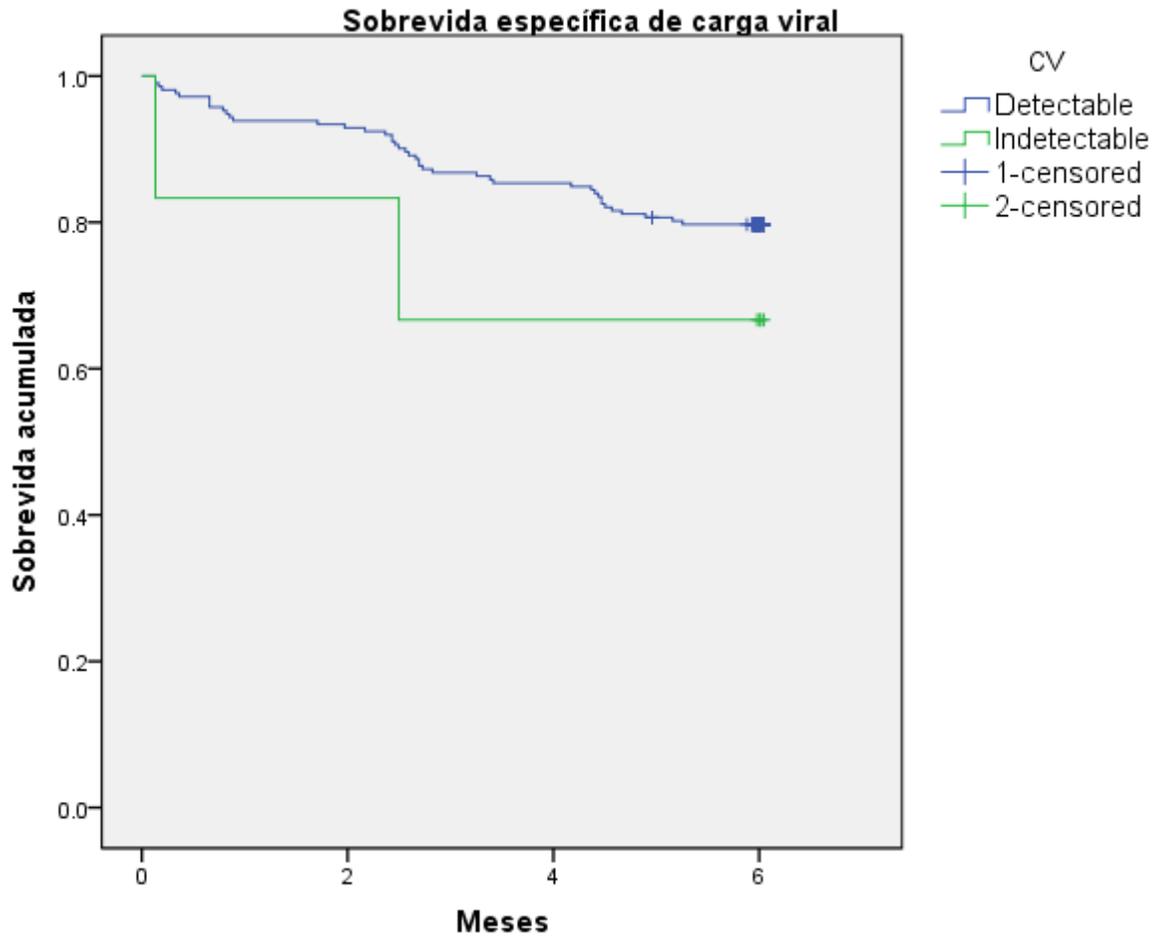
11.2 Sobrevida específica

Gráfica 11.2.1



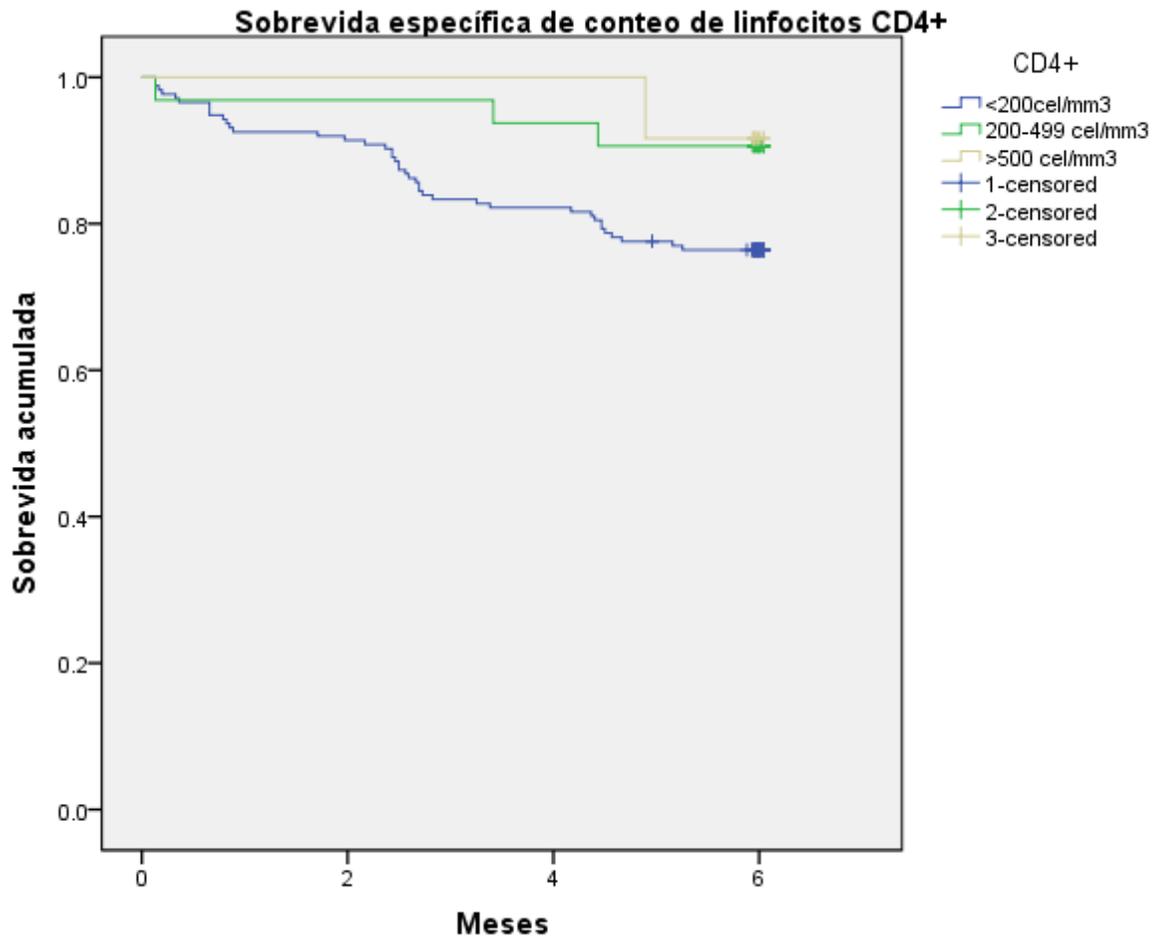
El patógeno oportunista que mejor sobrevida presentó fue *Histoplasma capsulatum*, acumulando una sobrevida de 88.9% luego de seis meses de seguimiento. Los pacientes que fueron diagnosticados con dos o más patógenos oportunistas presentaron una sobrevida del 55.3% a los seis meses posteriores al egreso hospitalario. *Mycobacterium tuberculosis*, que fue el patógeno oportunista más frecuente, presentó una sobrevida acumulada de 84.8%.

Gráfica 11.2.2



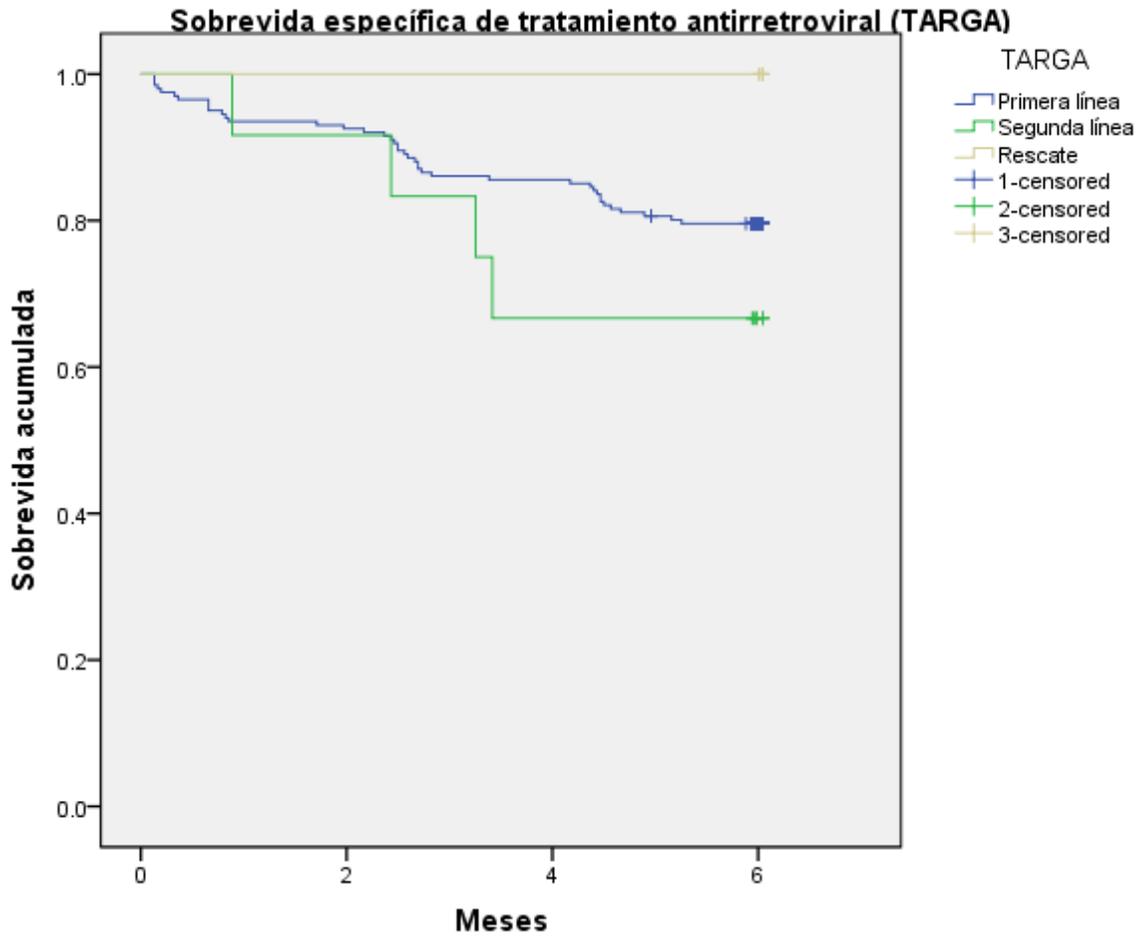
Los pacientes con una carga viral detectable presentaron una mejor sobrevida, siendo esta del 79.7% a los seis meses, mientras que la sobrevida para los pacientes con carga viral indetectable fue de 66.7%.

Gráfica 11.2.3



Los pacientes con conteo menor a 200CD4/mcl presentaron la menor sobrevida, situándose esta en un 76.4% luego de seis meses posteriores al egreso hospitalario.

Gráfica 11.2.4



El 100% de los pacientes con terapia de rescate continuaban con vida luego de los seis meses del egreso hospitalario, mientras que los pacientes que recibieron terapia antirretroviral de primera línea solamente presentaron una sobrevida de 70.6% en el mismo periodo de tiempo.