



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL VARGAS

**INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: FACTORES
PREDICTORES DE FALLA VIROLÓGICA Y FALLA INMUNOLÓGICA EN
PACIENTES ADULTOS**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Medicina Interna

Elix Teodoro Ramos Ortega

Tutor: Mario Comegna

Caracas, junio 2012

Tutor

Dr. Mario Comegna

Director del Curso

Dr. Herman Wuani

Coordinador del Curso

Dr. Luis Chacín

Asesor Estadístico

Dr. Rafael Borges

DEDICATORIA

A Dios.

A mi familia.

A la necesidad de conocimiento, motor de las acciones que pretenden mejorar la comprensión del mundo que habitamos y lograr así que nuestra estadía en el planeta sea un viaje más placentero. La medicina como ciencia se nutre de este afán. Por esta sed, este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Al personal del Servicio de Infectología del Hospital Vargas de Caracas, en especial al Dr. Mario Comegna, quien creyó en este proyecto desde su concepción, y a la Lic. Liz Esparragoza, quien colaboró de manera resoluta en el reclutamiento de los pacientes y en sus entrevistas.

Al Servicio de Medicina Interna 3 del Hospital Vargas de Caracas, por haber sido mi casa durante los tres años de postgrado y por el apoyo ofrecido durante la realización de este trabajo.

Al Lic. Douglas Angulo, cuyas recomendaciones, más allá del procesamiento estadístico de la información recopilada, terminaron siendo invaluablemente útiles.

A la Lic. Belkys Yajaira Lamas, quien tuvo a bien revisar la versión escrita de este trabajo y colaboró desde sus inicios tanto con aspectos metodológicos como con la forma de la presentación final.

Finalmente, a mi esposa, la Dra. Maurielkys Vargas, quien no únicamente trabajó activamente en la organización de los datos recogidos sino que generó la motivación, constante y necesaria, para la culminación de este proyecto.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
- Introducción.....	7
- Métodos.....	28
- Resultados.....	31
- Discusión.....	52
- Conclusiones.....	64
- Recomendaciones.....	66
- Referencias.....	68
- Anexos.....	75

RESUMEN

Introducción: En Venezuela es escasa la data disponible sobre el comportamiento de la infección por VIH una vez iniciado el tratamiento antirretroviral; en consecuencia no hay documentación específica sobre la incidencia de fallas terapéuticas en nuestro medio. Muchos factores han sido relacionados con la ocurrencia de falla virológica y de falla inmunológica pero estas asociaciones no han sido estudiadas.

Métodos: Se realizó un estudio observacional de corte en el que se incluyeron 33 individuos mayores de 18 años con infección por VIH, que iniciaron tratamiento antirretroviral de alta actividad. Luego de seis meses se evaluó la carga viral y los valores de CD4, así como la adherencia al tratamiento a través de un cuestionario. Otros datos (edad, género, grado de instrucción, hábito tabáquico, hábito alcohólico, conducta sexual, uso de drogas y presencia de enfermedad oportunista al inicio del tratamiento) también fueron evaluados.

Resultados: La falla virológica ocurrió en 12,1% de los pacientes, mientras que 24,2% presentó falla inmunológica. El género, la edad, el grado de instrucción, el hábito tabáquico, el hábito alcohólico, la conducta sexual, el uso de drogas, las enfermedades oportunistas, la carga viral inicial, los CD4 iniciales y el tipo de TARVAE no se relacionaron con la ocurrencia de las fallas. Bajos niveles de adherencia se relacionaron con la ocurrencia de falla inmunológica ($p = 0,016$). Los niveles de adherencia no impactaron en la ocurrencia de falla virológica.

Conclusiones: Existe una alta prevalencia de fallas terapéuticas en pacientes tras el primer esquema de HAART. Bajos niveles de adherencia se asociaron significativamente con la ocurrencia de falla inmunológica. Otros factores comúnmente asociados con falla virológica y falla inmunológica no se relacionan con su ocurrencia en nuestro medio.

Palabras claves: VIH – Falla Virológica – Falla Inmunológica – Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Las fallas terapéuticas al Tratamiento Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE) en pacientes con Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) o Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) tienen importantes repercusiones negativas en la evolución de la enfermedad. De manera específica, la falla virológica se asocia a la aparición de patrones de resistencia a las drogas utilizadas en los esquemas terapéuticos, mientras que la falla inmunológica se ha relacionado con incrementos en los riesgos de morbilidad y mortalidad asociadas y no asociadas a SIDA. En Venezuela es escasa la data disponible sobre el comportamiento de la infección por VIH una vez iniciado el tratamiento antirretroviral. Muchos factores han sido relacionados con la ocurrencia de estas fallas pero estas asociaciones no han sido estudiadas en nuestro medio. El presente trabajo de investigación se realizó con la intención de evaluar la presencia de factores de riesgo asociados con la ocurrencia tanto de falla inmunológica como de falla virológica en pacientes con Infección por VIH/SIDA y que iniciaron un primer esquema de TARVAE.

Planteamiento del Problema y su Importancia

Desde su descripción por vez primera en Estados Unidos (EEUU) en 1981, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y la Infección por el Virus de inmunodeficiencia Humana se han convertido en una pandemia global, habiéndose publicado casos en todos los países del mundo. A tan sólo 30 años de su identificación, el VIH ha generado una epidemia devastadora, calculándose actualmente que a nivel mundial alrededor de 37 millones de adultos están infectados por el virus, cerca de 5 millones de casos nuevos se reportan anualmente y se generan 3 millones de muertes relacionadas con la enfermedad ⁽¹⁾.

Este crecimiento acelerado de la pandemia, mediado en parte por los efectivos mecanismos de infección y la particular patogenia de la enfermedad que tiene como sello de marca la inmunodeficiencia causada por la continua replicación viral, ha generado uno de los mayores problemas a los que se enfrenta la medicina contemporánea, toda vez que la ausencia de una profilaxis definitiva que permita prevenir la infección y la falta de una terapéutica curativa complican el abordaje de los pacientes portadores de la enfermedad.

No obstante, la introducción de un grupo de fármacos que en conjunto se han denominado Tratamiento Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE) y su uso generalizado entre 1995 y 1996 permitió observar una notable reducción en la mayor parte de los procesos definidores de SIDA con una consecuente mejoría del panorama general relacionado con la enfermedad ⁽¹⁾. Efectivamente, el desarrollo de una terapia basada en la combinación de múltiples drogas para el tratamiento de la enfermedad por VIH es considerado uno de los grandes éxitos en la historia de la medicina moderna ya que en un período aproximado de diez años, la tasa de muertes por enfermedad relacionada con VIH se redujo entre un 50 y un 80%, cambiando su percepción de enfermedad catastrófica y universalmente fatal a lo que es ahora una patología crónica usualmente manejable ⁽²⁾. En diversos estudios estos regímenes de tratamiento antiretroviral han permitido mantener supresión viral por 3 a 7 años en la mayoría de los participantes ⁽³⁾.

A pesar de los beneficios reconocidos de estos esquemas, las fallas del tratamiento, definidas como una respuesta subóptima al mismo, no son infrecuentes ⁽³⁾. Estas fallas, incluyen la falla virológica, la falla inmunológica y la progresión de la enfermedad y se han identificado diversos factores asociados con un riesgo incrementado para las mismas, entre los que se encuentran elevadas cargas virales antes del inicio del tratamiento, bajos contajes de células T CD4, diagnóstico establecido de SIDA, comorbilidades como la depresión, adherencia incompleta a la medicación, y farmacocinéticas subóptimas mediadas por factores externos como

la ingesta de comidas ⁽³⁾. Algunas de estas variables se han relacionado con fallas específicas como es el caso del contaje pretratamiento de células T CD4 y el uso de drogas intravenosas, las cuales se han relacionado con falla inmunológica ⁽⁴⁾.

En Venezuela, un alto porcentaje de pacientes con VIH/SIDA está recibiendo tratamiento antirretroviral. El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) en su Informe sobre la Epidemia Mundial de SIDA 2006 estima que en Venezuela, para el año 2005 había 110000 personas que vivían con la infección, número que se incrementó con respecto al 2003 para cuando había 94000 personas con el virus. La prevalencia de la infección asciende al 0,7% en la población entre 15 y 49 años y se estima de igual forma que el 84% de la población infectada por VIH recibe terapia antirretrovírica ⁽⁵⁾. Sin embargo es escasa la data disponible sobre el comportamiento de la infección una vez iniciado el tratamiento, y en consecuencia no hay documentación específica sobre la incidencia de fallas terapéuticas en nuestro medio.

Esta problemática de salud pública ha motivado el planteamiento de algunas interrogantes:

- ¿Cuál es la prevalencia de falla inmunológica y de falla virológica entre los pacientes con diagnóstico de SIDA en tratamiento antirretroviral que acuden a la consulta del Servicio de Infectología del Hospital Vargas?

- ¿Qué relación existe entre la falla inmunológica y virológica con los factores de riesgo conocidos a la fecha?

- ¿Tienen los factores de riesgo identificados valor predictivo en nuestro medio?

- ¿Existe relación entre características demográficas y psicobiológicas específicas inherentes a los pacientes con el riesgo de presentar falla inmunológica y/o virológica?

Para dar respuesta a estas interrogantes, este estudio pretende indagar y analizar la relación de la falla inmunológica y la falla virológica con factores de riesgo inherentes a los pacientes que acuden al servicio de Infectología del Hospital Vargas de Caracas.

Justificación de la Investigación

Considerando que la Infección por VIH y el SIDA representan un grave problema de salud pública a nivel mundial, y que Venezuela no escapa de esta realidad, la realización de este estudio se justifica por cuanto su naturaleza responde a la necesidad de mejorar la comprensión del comportamiento del tratamiento antirretroviral en nuestro medio, toda vez que la identificación de factores de riesgo para fallas al mismo representa una herramienta sólida que permite mejorar medidas de abordaje de pacientes con Infección por VIH/SIDA que ameritan su inicio. En consecuencia resulta pertinente la determinación de factores de riesgo para falla terapéutica y su valor predictivo en la población entre 15 y 49 años con infección por VIH en nuestro medio.

Antecedentes

En el año 2001, Nikolic-Djokic y colaboradores, evaluaron en el 2001 el efecto de la terapia antiretroviral de alta eficacia en 85 niños infectados con el VIH tipo 1 (VIH-1) durante aproximadamente 40 meses. Para los efectos de ese trabajo, en el período evaluado el porcentaje de células CD4 se incrementó hasta en un 90% y el tratamiento resultó en supresión del VIH-1 por debajo de niveles detectables hasta en el 34,8% de los casos. ⁽⁶⁾.

En el mismo año Miller y colaboradores realizaron un trabajo prospectivo en el que evaluaron el impacto de la modalidad de tratamiento, la carga viral y el conteo de células CD4 sobre la progresión de la enfermedad por VIH, encontrando como resultado que los factores que sirvieron como predictores independientes de progresión de la enfermedad fueron el último conteo de CD4, último nivel de hemoglobina (Hb), la profilaxis para neumonía por *Pneumocystis carinii*, último índice de masa corporal, última carga viral y la intensidad del tratamiento, explicando para ese momento que parecía que tratamientos antivirales más intensos disminuían el riesgo de progresión de la enfermedad. Esta aseveración fue realizada una vez evidenciado que las tasas de progresión de enfermedad y muerte fueron mayores en pacientes que recibían regímenes de 4 drogas versus los que recibían 5 drogas, y que las tasas mencionadas se incrementaban en la medida que disminuía el número de drogas en el régimen ⁽⁷⁾.

En vista de que para ese año, poco se sabía sobre la evolución a largo plazo de los pacientes infectados por VIH que recibían TARVAE, Kitchen y colaboradores realizaron un estudio en 213 pacientes infectados con VIH y que habían recibido TARVAE por al menos 115 semanas, encontrando que la respuesta virológica, medida como el cambio en la carga viral al tercer mes de tratamiento fue el mejor predictor de evolución clínica independientemente de la supresión virológica. Sin embargo, en el análisis multivariable determinaron que la respuesta virológica en conjunto con la inmunológica, medida como un incremento de 1200 cel/mm³,

resultaba en mejor predicción de evolución clínica que el uso por separado de cualquiera de las variables, concluyendo que cambios en ambas mediciones son buenos predictores de evolución clínica y que deben ser realizados una vez iniciado el TARVAE para permitir a los médicos tratantes identificar pacientes de forma precoz con riesgo de evolución desfavorable ⁽⁸⁾.

La situación de la infección por VIH en Venezuela, en cuanto a seroprevalencia, patrones de resistencia y genética viral, ha sido estudiada. En el año 2002, Comegna y colaboradores realizaron un estudio prospectivo a fin de estimar la seroprevalencia de la infección en dos distritos del área metropolitana de Caracas ⁽⁹⁾. A través de eventos gratuitos diagnósticos se evaluó el suero de 942 voluntarios obteniendo seis resultados positivos para HIV por el método de ELISA, posteriormente confirmados por análisis de Western blot, generando así una seroprevalencia de 0.63% en la población estudiada, mayor a la reportada por organismos gubernamentales oficiales. Todos los casos positivos correspondieron a hombres entre 25 y 45 años de edad.

Muchos de los avances realizados en el campo del abordaje terapéutico de la infección por VIH/SIDA se deben a la iniciativa EuroSIDA, un estudio prospectivo observacional de pacientes infectados con VIH-1 realizado en 27 países de Europa más Argentina e Israel. Esta iniciativa ha recopilado información de pacientes ambulatorios desde 1994 y el seguimiento continuado ha permitido la evaluación de cinco cohortes para la fecha ⁽¹⁰⁾. Con datos de esta iniciativa, Dragsted y colaboradores realizaron un trabajo con la intención de definir los factores que determinan la respuesta inmunológica en pacientes en tratamiento antiretroviral de alta actividad. Concluyeron que el riesgo de falla inmunológica en pacientes con respuesta al TARVAE disminuye con un mayor tiempo de tratamiento y se asocia con niveles de CD4 pre-tratamiento, replicación viral actual y el uso de drogas intravenosas ⁽¹⁰⁾.

En el 2004, Mocroft en compañía de otros investigadores, con el propósito de determinar la incidencia de falla virológica en pacientes con esquemas de 3 drogas y evaluar la evolución clínica de los pacientes que iniciaban TARVAE, realizaron un estudio observacional longitudinal con 3496 pacientes del estudio EuroSIDA, experimentados y no experimentados con tratamiento antiretroviral. Encontraron que del total de la muestra, 12,7% experimentó falla virológica. Esta prevalencia fue menor una vez iniciado la terapia con TARVAE, particularmente entre los pacientes sin tratamiento previo pero las fallas se han incrementado en el transcurso del tiempo. Los pacientes con falla al tratamiento tienen más riesgo de SIDA o muerte ⁽¹¹⁾.

Posteriormente, para el 2005, Smith y colaboradores publicaron un estudio en el que pretendían determinar la tasa de rebote virológico en pacientes que posterior al inicio de TARVAE habían alcanzado niveles de carga viral menores a 50 copias/ml. Los pacientes que previo al inicio del TARVAE no habían recibido tratamiento antiretroviral alguno, fueron evaluados separadamente de los que habían tenido experiencia previa con Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR). En este estudio se determinó una tasa de rebote virológico entre pacientes previamente no tratados de 6.26 eventos/100 personas-año de seguimiento mientras que en los que habían recibido tratamiento previo ascendía a 8,29 eventos/100 pacientes-año. En este último grupo, las tasas fueron menores entre los que recibían ZDV/3TC y d4T/3TC y se incrementaba entre los que recibían ZDV/ddI, d4T/ddI y otras combinaciones de INTR. Cuando se evaluaron las tasas de rebote según la tercera droga en el régimen se evidenciaron tasas mayores entre los que recibían NFV y SQV/HGC y menores en los que recibían IDV/r y EFV. En el caso de los pacientes naive las tasas de rebote fueron similares indistintamente de la combinación de INTR, pero variaban dependiendo de la tercera droga del régimen, con tasas mayores entre los que recibían NFV, ABA y SQV/r mientras que las tasas menores se observaron entre los individuos recibiendo IDV, EFV y LPV/r. Este estudio

demonstró, que si bien las comparaciones entre los efectos de los distintos antiretrovirales deben ser realizadas e interpretadas con cautela hay data suficiente para sugerir que ciertas drogas pueden estar asociadas a mayores tasas de rebote virológico ⁽¹²⁾.

Por otra parte, Lohse y colaboradores publicaron ese mismo año un estudio que tuvo por objetivo examinar si el control virológico durante los primeros 6 – 18 meses luego del inicio del TARVAE era un predictor de supresión viral, incremento del conteaje de CD4 y mortalidad en los pacientes infectados con VIH 18 – 90 meses luego del inicio. El mencionado trabajo se basó en un estudio de cohorte observacional basado en población, el cual se condujo en Dinamarca. Se concluyó que la supresión de la carga viral durante los primeros 6 – 18 meses de iniciado el TARVAE predice supresión viral, progresión del conteaje de células CD4 y supervivencia a los 72 meses ⁽¹³⁾.

La variabilidad genética del virus es otro factor que se ha relacionado con la ocurrencia de falla inmunológica y falla virológica. En el año 2006, Dieudonne y colaboradores evaluaron la prevalencia de polimorfismos y de mutaciones que confirieran resistencia a las drogas en virus de 30 pacientes venezolanos con y sin tratamiento. Si bien en ese estudio no se demostraron mutaciones primarias de las proteasas, se detectó una alta frecuencia de mutaciones secundarias, estimada hasta en 86%, mientras que las mutaciones de resistencia a INTR y a Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INNTR) se detectaron en 35% ⁽¹⁴⁾.

A diferencia del estudio anterior, Bouchard y colaboradores realizaron en el año 2007 un estudio en el cual caracterizaron el ADN proviral de 20 pacientes con infección por HIV-1 asintomáticos que no habían recibido tratamiento antirretroviral encontrando una alta prevalencia de polimorfismos particularmente en las secuencias de proteasas así como una prevalencia de 10% de mutaciones que conferían resistencia a los inhibidores de la transcriptasa reversa,

sosteniendo que la evaluación del ADN proviral puede ser usado como herramienta en el seguimiento de las tendencias de transmisión de mutaciones de resistencia ⁽¹⁵⁾.

Como factor emergente asociado a falla al tratamiento antirretroviral de alta eficacia se ha identificado a los niveles de linfocitos T CD8. En el año 2011, Krantz y colaboradores hicieron un estudio de cohorte retrospectivo en el cual evaluaron la historia natural de militares norteamericanos con HIV que iniciaron el tratamiento entre 1996 y 2008, evidenciando que contajes de CD8 mayores a 1200 cel/mm al inicio del tratamiento tenían un riesgo significativamente mayor de falla virológica en comparación a los sujetos con contajes de CD8 menores o iguales a 600 cel/mm. De igual forma reportaron que participantes que elevaron más de 20% sus valores previos de CD8 tenían más riesgo de falla virológica al igual que los que incrementaron el valor tras el inicio de la TARVAE ⁽¹⁶⁾.

Ese mismo año, Liu y colaboradores evaluaron el impacto del estado nutricional, expresado por el Índice de Masa Corporal (IMC), la circunferencia braquial y los valores de Hemoglobina (Hb) en la evolución de los pacientes con HIV en Tanzania y establecieron que un pobre estado nutricional al inicio del tratamiento antirretroviral y el deterioro del estado nutricional en los primeros 3 meses de tratamiento fueron predictores independientes de mortalidad ⁽¹⁷⁾.

Las investigaciones anteriormente señaladas, generan un marco de referencia sobre los conocimientos actuales relacionados con la respuesta al tratamiento antiretroviral, contemplando estudios centrados en las fallas al mismo, sean éstas clínicas, virológicas o inmunológicas. Fundamentan asimismo, la necesidad de continuar indagando sobre las posibles causas de tales respuestas subóptimas al tratamiento, la determinación precisa de la existencia de factores de riesgo relacionadas con su aparición y la estimación del valor predictivo de los mismos en la población venezolana.

Marco Teórico

El SIDA fue reconocido por primera vez en Estados Unidos en 1981, cuando los Centros para Control y Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) comunicaron la aparición inexplicable de neumonía por *Pneumocystis carinii* (actualmente *Pneumocystis jiroveci*) en cinco varones homosexuales previamente sanos de Los Ángeles, así como de Sarcoma de Kaposi en 26 varones homosexuales previamente sanos de Nueva York y Los Ángeles ⁽¹⁾.

En 1983 se aisló el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a partir de un paciente con adenopatías linfáticas y para 1984 se demostró que dicho virus era el agente causal del SIDA. Desde entonces, y a lo largo de los años, la definición de casos de SIDA ha sufrido varias revisiones.

El actual sistema de clasificación de los CDC revisado para adolescentes y adultos con infección por VIH establece grupos según los cuadros clínicos asociados con la infección por el virus y el recuento de linfocitos T CD4+ ⁽¹⁸⁾. El sistema se basa en tres niveles de recuento de los linfocitos en cuestión y en tres categorías clínicas, además de que está representado por una matriz de nueve categorías mutuamente excluyentes (Tabla 1).

Con este sistema, todo paciente con un recuento de linfocitos T CD4+ menor de 200/ μ l tiene, por definición, SIDA, indistintamente de si presenta o no alguna de las enfermedades definitorias de SIDA. Las categorías clínicas por su parte, incluyen una serie de enfermedades propias para cada una, que excluyentes y exclusivas. Las enfermedades de la categoría C son las enfermedades definitorias de SIDA indistintamente de los niveles de células T CD4+.

TABLA 1.

Sistema de clasificación de los CDC para la definición de casos de adolescentes y adultos con infección por VIH revisado en 1993

Categorías de Linfocitos CD4+	Categorías clínicas		
	A	B	C
	Infección aguda Infección asintomática o LGP	Infección sintomática no A o C	Condiciones indicadoras de SIDA
(1) ≥ 500 cel/mm ³	A1	B1	C1
(2) 200-499/mm ³	A2	B2	C2
(3) $< 200/\mu$ L	A3	B3	C3

El agente etiológico del SIDA es el VIH, que pertenece a la familia de los retrovirus humanos (Retroviridae) dentro de la subfamilia de los lentivirus. Los cuatro retrovirus humanos reconocidos pertenecen a dos grupos distintos: los virus linfotrópicos de células T humanas (HTLV) I y II, y los virus de inmunodeficiencia humana, VIH-1 y VIH-2. La causa más frecuente de la enfermedad en todo el mundo es el VIH-1. El VIH-2 permaneció confinado durante cierto tiempo a África occidental, pero posteriormente se ha aislado en casos en todo el mundo.

El VIH se transmite por contactos homosexuales y heterosexuales; con la sangre y hemoderivados; y por contacto de la madre afectada a su hijo durante el parto, durante el período perinatal o a través de la leche materna

La infección a nivel mundial es sobre todo una enfermedad de transmisión sexual. La transmisión entre miembros del sexo opuesto es la forma más frecuente de infección, principalmente en países en vías de desarrollo. Se ha demostrado la presencia del virus en el líquido seminal, tanto en estado libre como dentro de las células mononucleares infectadas; también se ha encontrado en los frotis de cuello uterino y en el líquido vaginal.

Existe una fuerte asociación entre la transmisión del virus y el individuo receptor del coito anal. Las duchas anales y las prácticas sexuales que traumatizan la mucosa rectal también incrementan la probabilidad de infección. El sexo oral es un modo mucho menos eficiente de transmisión del VIH que el coito anal receptivo; sin embargo, se han publicado varios informes de transmisión del VIH resultante de felación receptiva y estimulación vulvo-bucal con inserción, por lo que carece de sustento la suposición de que el sexo oral es totalmente seguro.

Falla del Tratamiento Antirretroviral

La falla al tratamiento antirretroviral puede ser definida como una respuesta subóptima a la terapia. La falla al tratamiento está asociada usualmente con los conceptos de falla inmunológica, falla virológica y progresión de la enfermedad. Muchos factores se han asociado a la falla del tratamiento incluyendo:

- Factores basales del paciente, tales como:
 - o Inicio de tratamiento antirretroviral en años anteriores con regímenes menos potentes a los disponibles en la actualidad.
 - o Niveles de ARN de HIV elevados antes del inicio del tratamiento.
 - o Niveles bajos de conteo de células T CD4.
 - o Diagnóstico de SIDA.
 - o Comorbilidades, incluyendo depresión y uso de sustancias psicoactivas.
 - o Presencia de virus resistente a drogas
 - o Falla previa al tratamiento con el desarrollo de Resistencia a drogas.
- Adherencia incompleta a la medicación
- Efectos adversos de los medicamentos y su toxicidad.

- Farmacocinéticas subóptimas (absorción, metabolismo y/o penetración variables, con requerimientos de comidas o ayuno e interacciones adversas droga-droga con otras medicaciones).
- Potencia subóptima del régimen escogido.

Hay evidencia que sugiere que la suspensión de un primer régimen de tratamiento antirretroviral puede ser secundaria a su toxicidad o a falla del mismo. Si bien la discontinuación de un esquema es más frecuente por su toxicidad, los valores de carga viral y el tipo de tratamiento (esquemas con Ritonavir o Indinavir) se han asociado a suspensiones por falla ⁽¹⁹⁾. De igual forma, múltiples razones que expliquen la falla del tratamiento pueden encontrarse en un mismo paciente. Hasta la fecha, algunos factores no han sido asociados que las fallas, incluyendo género, condición de embarazo, o la historia de abuso de sustancias.

En general, la causa de la falla del tratamiento debe ser explorada revisando la historia médica y a través de un examen físico minucioso en busca de signos de progresión clínica. En muchos casos, la causa o las causas de la falla del tratamiento puede ser rápidamente evidente mientras que en otros no podrá ser identificada. La evaluación de la falla del tratamiento y la identificación de su potencial reviste vital importancia pues el abordaje que se le dará a la terapia subsiguiente diferirá según sea el caso. Es por ello que inicialmente, al detectar una posible falla del tratamiento se debe evaluar la adherencia, la intolerancia a la medicación, la farmacocinética de los fármacos indicados y la posibilidad de verdadera resistencia. Cuando la adherencia, la tolerabilidad y las especificaciones farmacocinéticas han sido evaluadas, se debe precisar más en busca de falla inmunológica, falla virológica o progresión clínica.

Algunos pacientes exhiben respuestas discordantes en su capacidad para suprimir la replicación viral, para incrementar sus valores de células T CD4 y la evolución clínica de su enfermedad. Adicionalmente, la falla virológica, la inmunológica y la progresión clínica pueden

tener cursos diferentes, ocurrir independientemente o aparecer de manera simultanea. En términos generales puede esperarse que la falla virológica ocurra primero, seguida de la falla inmunológica y finalmente por la progresión clínica de la enfermedad, pudiendo estar separados estos eventos por meses o años.

Falla Viroológica

La supresión virológica puede ser definida como una reducción sostenida de los niveles de ARN de VIH por debajo del límite de detección, es decir, por debajo de 50 copias/ml. La falla virológica a su vez se define como la incapacidad para alcanzar o mantener la supresión de la replicación viral en niveles inferiores al límite de detección (<50 copias/ml). La falla virológica puede manifestarse de alguna de las siguientes maneras:

- Respuesta virológica incompleta: Se define por dos valores consecutivos de ARN de VIH mayores de 400 copias/ml luego de 24 semanas o mayor a 50 copias/ml a las 48 semanas en un paciente previamente no tratado que está iniciando terapia antirretroviral. Los niveles de ARN de VIH basales pueden afectar el tiempo de respuesta, por lo que algunos pacientes demorarán más en alcanzar la supresión viral. Otros factores se han relacionado con la velocidad para alcanzar la supresión virológica, destacando la potencia del régimen indicado ⁽²⁰⁾. Por otra parte, muchos pacientes con una respuesta virológica adecuada tuvieron un descenso de al menos 1 log₁₀ en las copias por ml de ARN de VIH en las primeras cuatro semanas de haber iniciado la terapia. ⁽²¹⁾.

- Rebote Viroológico: Es la detección repetida de ARN de VIH sobre el valor límite de detección (50 copias/ml) luego de haber alcanzado supresión virológica.

La evaluación de la falla virológica es necesaria ya que se ha determinado que la replicación viral en presencia de drogas antiretrovirales promueve la selección de mutaciones de

resistencia a drogas ⁽²²⁾. Esta situación puede limitar de manera significativa las opciones de tratamiento a futuro.

Falla Inmunológica

La Falla Inmunológica puede ser definida como la incapacidad para alcanzar y/o mantener una respuesta de células T CD4 adecuada a pesar de supresión virológica. No obstante, no hay una definición específica para la falla inmunológica, aunque algunos estudios se han centrado en pacientes que no logran alcanzar valores de linfocitos T CD4 por encima de un umbral específico, como más de 350 o 500 células/mm³, en un período específico de tiempo, que puede variar de cuatro a siete años. Otros autores han hecho énfasis en la incapacidad para incrementar el conteo de células T CD4 en más de 50 a 100 células/mm³ con respecto al valor pre-tratamiento. La proporción de pacientes que experimentan falla inmunológica depende de cómo ésta es definida la falla, del período de observación y del conteo de células T CD4 al momento del inicio del tratamiento. Un conteo persistentemente bajo de células T CD4 en presencia de terapia antirretroviral se ha asociado con riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad tanto asociada a SIDA como a eventos no asociados a SIDA y efectivamente diversos estudios han concluido que los pacientes que alcanzan supresión virológica siguen en riesgo de progresión de la enfermedad por VIH si no alcanzan una adecuada respuesta inmunológica ⁽²³⁾.

De manera específica, el estudio FIRST ⁽²⁴⁾ evidenció que una cuenta de células T CD4 baja se asoció con un riesgo incrementado de complicaciones relacionadas y no relacionadas con SIDA. De manera similar, cuentas bajas de células T CD4 se asoció con eventos no relacionados con SIDA, incluyendo eventos cardiovasculares, renales, hepáticos y relacionados con cáncer. Otros estudios también han apoyado estas observaciones ^(25, 26). Entre los factores que se han asociado con falla inmunológica se encuentran:

- Recuento de CD4 <200/mm³ al inicio del tratamiento antirretroviral.
- Edad, pues se ha observado que a mayor edad hay mayor posibilidad de falla inmunológica.
- Coinfecciones, como Hepatitis C.
- Medicaciones, tanto antirretrovirales como Zidovudina (ZDV) y otras no relacionadas con la enfermedad.

En muchos casos, no se logra identificar una causa obvia para la falla inmunológica.

Impacto de la Adherencia en la Falla del Tratamiento

La adherencia a la terapia antirretroviral se ha correlacionado de manera fuerte con la supresión viral, la reducción de tasas de Resistencia y con incremento en la sobrevida y mejoras en la calidad de vida ⁽²⁷⁾. Actualmente, la adherencia al tratamiento antirretroviral es un tema complicado y retador, debido a las implicaciones de sus efectos y a la dificultad de alcanzar metas que optimicen la respuesta de los esquemas indicados, que aseguren en esa misma medida bajas tasas de fracaso terapéutico y bajas tasas de resistencia inducida por respuestas virológicas subóptimas.

La capacidad de adherencia a un esquema de tratamiento indicado está directamente relacionada con características propias del paciente, al régimen terapéutico y a la fuerza de la relación médico-paciente. Es así como se ha descrito una serie de factores relacionados con pobres adherencias, incluyendo los siguientes:

- Bajo nivel educativo ⁽²⁸⁾.
- Componentes psicológicos, como depresión, indigencia, bajo apoyo social, eventos vitales estresantes, demencia o psicosis ⁽²⁹⁾.
- Abuso activo de sustancias.

- Estigma social ⁽³⁰⁾.
- Regímenes complejos.
- Efectos adversos de las drogas del régimen indicado.

Los estudios de adherencia en la era temprana de terapia combinada con inhibidores de las proteasas sin potenciadores evidenciaron que era necesario tomar 95% de la dosis indicada o más para lograr una supresión viral total ⁽³¹⁾. Sin embargo, estudios más recientes sobre adherencia, en la era de los inhibidores de las proteasas potenciados y de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa sugieren que los nuevos regímenes pueden ser más permisivos en los lapsos debidos a sus vidas medias prolongadas. Sin embargo, en vista de los efectos deletéreos de las fallas en la adherencia sobre la eficacia del tratamiento antirretroviral, es importante detectar precozmente niveles subóptimos de la misma.

Actualmente no hay una técnica que garantice evaluar la adherencia de manera fehaciente y de forma 100% específica. Sin embargo, existen muchas herramientas y estrategias para tal fin. El reporte dado por el paciente a través de cuestionarios es una herramienta fácil de implementar, que tiene por desventaja la posibilidad de sobreestimar la adherencia hasta en un 20%. Sin embargo, a pesar de este hecho, esta herramienta aún es capaz de relacionarse con la respuesta virológica al tratamiento ⁽³²⁾. De hecho, el reporte de adherencia subóptima por parte de un paciente es un fuerte indicador de no adherencia y debe ser tomado seriamente. La determinación de las dosis tomadas u omitidas en los 3 días previos al cuestionario refleja adherencia longitudinal y es la herramienta más práctica y rápidamente disponible para la evaluación de la adherencia en trabajos clínicos y en la práctica diaria ⁽²⁷⁾. Otras estrategias parecen ser también efectivas como la valoración de la adherencia de los pacientes en el último mes en una escala de seis puntos, el registro de las píldoras tomadas o el uso de dispositivos dispensadores de tabletas electrónicos o inteligentes.

Delimitación y Variables

El estudio realizado pretendió establecer relaciones de asociación entre las fallas virológica e inmunológica diagnosticadas en el servicio de Infectología del Hospital Vargas con potenciales factores de riesgo. Para tal efecto, se recopiló información a través de instrumentos diseñados de manera específica para tal propósito (Instrumentos A y B), que permitieron evaluar distintas características inherentes a los pacientes, presentes al momento del inicio del tratamiento, y otras no directamente relacionadas con los mismos, tales como el tratamiento indicado.

En este sentido, las Variables Independientes fueron la Falla Viroológica y la Falla Inmunológica. Las Variables Dependientes del estudio fueron:

- Factores inherentes al paciente, entendiéndose por éstas, características específicas del individuo que no pueden ser modificadas por el estudio y que son propias de su naturaleza, presentes en el individuo al momento del inicio del estudio. Correspondieron a características biológicas, psicológicas y sociales. Tal es el caso de la edad, el sexo, el hábito tabáquico, el hábito alcohólico, la conducta sexual y el grado de instrucción.
- Presencia de enfermedades oportunistas, tales como Tuberculosis Pulmonar o Diseminada, Micosis Profundas, incluidas Histoplasmosis, Criptococosis y Coccidioidomicosis, Sarcoma de Kaposi, Infección por *Pneumocystis carinii*, Toxoplasmosis cerebral, entre otras.
- Tratamiento Antiretroviral indicado, el cual se registró según el esquema o régimen específico.
- Adherencia al Tratamiento, la cual se midió a través de una versión traducida al español de los Instrumentos para el Seguimiento de Adherencia de la Adult AIDS

Clinical Trial Group (AACTG), que consta de dos cuestionarios validados para su uso en ensayos clínicos y han sido modificados para incrementar su sensibilidad y especificidad (Anexo B). Este instrumento fue desarrollado por un grupo multidisciplinario ⁽³³⁾.

Operacionalización de las Variables

Objetivo General: Evaluar factores de riesgo para falla inmunológica y falla virológica en pacientes con Infección por VIH/SIDA mayores de 18 años que acuden a la consulta de infectología del Hospital Vargas				
OBJETIVOS ESPECIFICOS	VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADORES	ITEMS
Determinar la frecuencia de falla inmunológica y falla virológica entre los pacientes objeto de estudio	Falla Virológica	- Incapacidad para alcanzar o mantener una supresión de la replicación viral en niveles menores al límite de detección (<50 copias/ml)	- Niveles de Carga Viral	1
	Falla Inmunológica	- Incapacidad para alcanzar o mantener una adecuada respuesta de Células T-CD4 a pesar de supresión virológica	- Niveles de CD4	2
Describir las características de la población que presenta Falla Inmunológica o Falla Virológica.	- Factores inherentes al paciente	- Características específicas del individuo, no modificables por el estudio	- Edad - Sexo - Hábito Tabáquico - Hábito Alcohólico - Conducta Sexual - Consumo de Drogas - Grado de Instrucción	3 4 5 6 7 8 9
	- Enfermedades oportunistas	- Enfermedades asociadas con el VIH consideradas indicativas de un defecto grave de la inmunidad celular	- TBC, Toxoplasmosis Cerebral, Infección por P. carinii, Micosis profunda, Sarcoma de Kaposi, Linfoma de SNC, Síndrome de Desgaste Orgánico	10 – 29
	- Tratamiento - Adherencia al Tratamiento	- Tratamiento Antirretroviral indicado - Grado en el cual un paciente toma la medicación en la forma indicada por el médico tratante	- Esquema o Régimen de Tratamiento - Grado de Adherencia	30 31
Determinar mediante procedimientos estadísticos la relación existente entre factores considerados de riesgo con la ocurrencia de falla virológica y/o inmunológica				

Objetivos

Objetivo General

- Evaluar factores de riesgo para falla inmunológica y falla virológica en pacientes con Infección por VIH/SIDA mayores de 18 años que acuden a la consulta de infectología del Hospital Vargas.

Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia de falla inmunológica y falla virológica entre los pacientes objeto de estudio.
- Describir las características de la población que presenta Falla Inmunológica o Falla Virológica.
- Relacionar la ocurrencia de falla virológica y falla inmunológica con los siguientes parámetros basales del paciente: edad, sexo y grado de instrucción.
- Relacionar la ocurrencia de falla virológica y falla inmunológica con hábitos del estilo de vida: hábito tabáquico, hábito alcohólico y uso de drogas ilícitas.
- Relacionar la ocurrencia de falla virológica y falla inmunológica con el nivel de adherencia al tratamiento antirretroviral y el tipo de esquema de tratamiento antirretroviral.

Hipótesis

“Existen factores asociados con la posibilidad de falla inmunológica y falla virológica en los pacientes con infección por VIH que inician tratamiento antirretroviral en nuestro medio”.

MÉTODOS

Tipo de Estudio

Se realizó un estudio epidemiológico observacional, específicamente un estudio de prevalencia de tipo analítico-transversal (también denominado estudio de corte) en el que se determinó simultáneamente la ocurrencia de fallas virológicas e inmunológicas como evento en salud y de los factores que pudieran estar asociados con las mismas. Se estableció la prevalencia de las fallas terapéuticas objeto de estudio y de los factores escogidos. Se exploró la hipótesis de asociación entre los mismos.

Población y Muestra

La población estuvo constituida por los pacientes que acudieron a la consulta de Infectología del Hospital Vargas desde Enero de 2008 a Diciembre de 2009. Se seleccionaron como muestra los pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Infección documentada por VIH.
- Paciente con criterio de inicio de tratamiento antirretroviral, dado por: a) Historia de una enfermedad definitoria de SIDA; b) Recuento de Linfocitos T CD4 <350 células/mm³; c) Carga Viral >10000 copias.
- Edad mayor a 18 años.
- Paciente sin antecedente de uso de terapia antirretroviral.
- Declaración de consentimiento informado.

De acuerdo a los datos aportados por el Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Vargas, se consideró una prevalencia de 50% de ocurrencia de falla terapéutica en el

Servicio de Infectología del Hospital Vargas de Caracas. Contemplando un error α de 0,05, el tamaño de la muestra se estimó en un mínimo de 23 individuos, esperando detectar al menos 30%. Este cálculo fue realizado con el programa Epi Info® versión 3.5.1. En el estudio se incluyeron 33 pacientes.

Procedimientos

Se registraron datos de la carga viral y recuento de CD4 al inicio del tratamiento. De igual forma se registraron tanto el esquema de tratamiento antirretroviral de alta actividad escogido por especialistas del Servicio de Infectología del Hospital Vargas como los siguientes datos: sexo, edad, hábito tabáquico, hábito alcohólico, conducta sexual, uso de drogas, presencia o ausencia de enfermedad oportunista y nivel educativo. Al cumplirse el período de seguimiento de 24 semanas se realizó nuevamente mediciones de Carga Viral y Recuento de CD4 y se evaluó la adherencia al tratamiento.

Se utilizaron dos instrumentos para la recolección de los datos. El primero, denominado Instrumento A, recopiló los datos demográficos, los indicadores de la infección por VIH y la presencia o ausencia de enfermedad oportunista al momento del inicio del TARVAE. A los seis meses de iniciado el esquema de tratamiento antirretroviral, los pacientes fueron entrevistados y llenaron el Instrumento B, denominado “Cuestionario de Seguimiento de Adherencia”; este formato es una versión traducida al español del cuestionario propuesto por el Adult AIDS Clinical Trial Group (AACTG) para la evaluación de la adherencia al tratamiento, validado en múltiples oportunidades para su uso en ensayos clínicos para evaluar la adherencia al régimen indicado. El cuestionario permite la evaluación de la adherencia al tratamiento a través de la obtención de un dato porcentual del cumplimiento del esquema indicado en los cuatro días previos a la aplicación del instrumento. La adherencia al tratamiento fue clasificada en cuatro

grupos de acuerdo al porcentaje de pastillas, píldoras o cápsulas ingeridas en los cuatro días previos a la aplicación del cuestionario. El nivel de adherencia A correspondió a una adherencia estimada en 100%; el nivel B a una adherencia de 95% a 99%; el nivel C a una adherencia calculada entre 90% y 94% mientras que el nivel D a toda adherencia menor al 90%. En consecuencia, la muestra se distribuyó en cuatro grupos de acuerdo a los niveles mencionados.

Para efectos de este trabajo se consideraron casos de falla virológica aquellos en los que transcurridos 24 semanas de tratamiento con TARVAE presentaran valores de ARN de VIH mayores de 400 copias/ml. Se consideraron casos de falla inmunológica aquellos que, habiendo logrado supresión virológica, no incrementaron el conteo de células T CD4 en más de 50 células/mm³ con respecto a su valor previo al tratamiento tras 24 semanas de tratamiento con TARVAE.

Tratamiento Estadístico. Técnica de Análisis de Datos

Se utilizó la Prevalencia Puntual (PP) para determinar la probabilidad de que un individuo con falla virológica y/o inmunológica tuviera un determinado factor de riesgo asociado y la Razón de Prevalencias (RP) para estimar la fuerza con la que están asociados las fallas terapéuticas y/o inmunológicas y el factor de riesgo escogido. Asimismo se aplicó el Test X^2 y se calcularon los intervalos de confianza para el cociente de prevalencias.

RESULTADOS

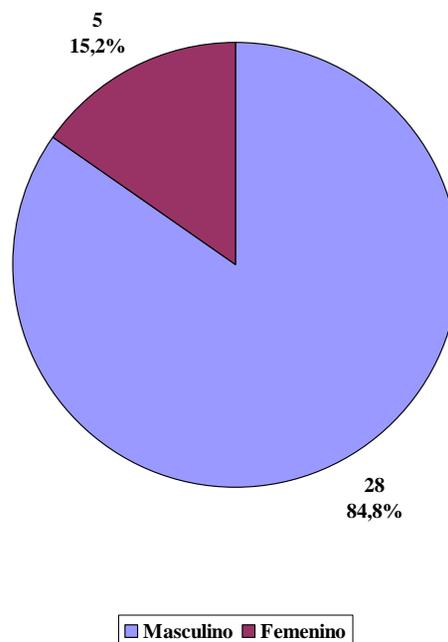
Un total de 33 pacientes fue incluido en el estudio. La tabla 1 resume las características demográficas y los hábitos del estilo de vida de los pacientes.

Tabla 2.
Características demográficas de los pacientes

Variable	n
Total	33
Edad (promedio en años)	36,3
12 – 19 años	1 (3%)
20 – 39 años	20 (60,6%)
40-59 años	10 (30,3%)
> 60 años	1 (3%)
Sexo	
Masculino	28 (84,8%)
Femenino	5 (15,2%)
Grado de instrucción	
Analfabeta	0 (0,0%)
Primaria incompleta	2 (6%)
Primaria completa	0 (0,0%)
Secundaria incompleta	7 (21,2%)
Secundaria completa	9 (27,2%)
Universitaria incompleta	6 (18,1%)
Universitaria completa	1 (3,0%)
Hábito tabáquico	7 (21,2%)
Hábito alcohólico	17 (51,5%)
Uso de drogas	6 (18,1%)
Conducta sexual	
HSH	17 (51,5%)
HSM	12 (36,3%)
MSH	5 (15,1%)

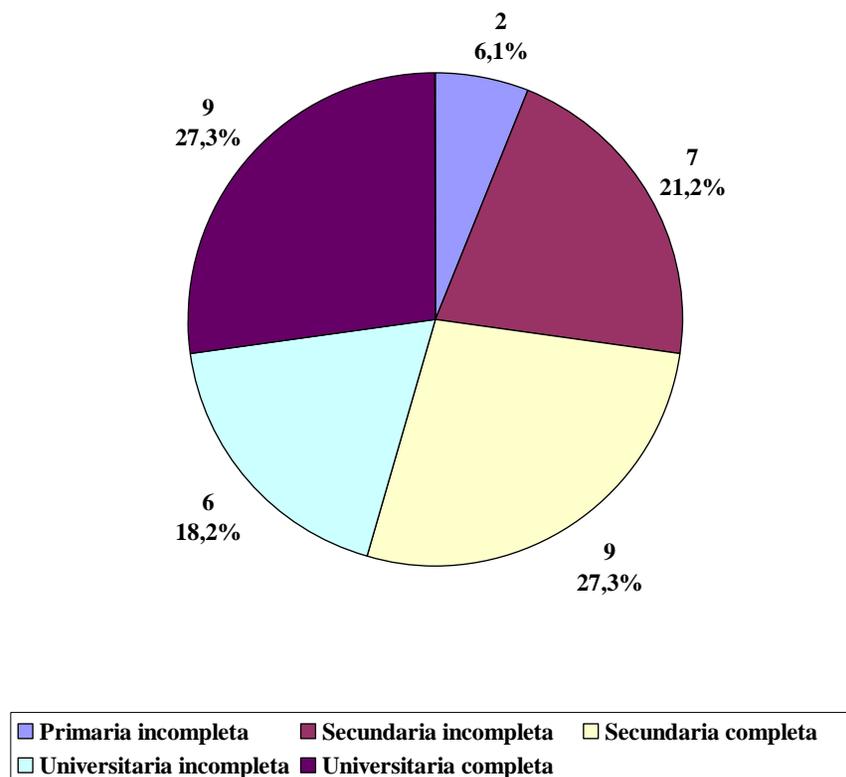
Del total de pacientes, 28 (84,8%) fueron hombres y 5 (15,2%) mujeres (Gráfico 1). La edad promedio de la muestra fue 36,3 años (rango: 17 – 60 años). La distribución por edad fue 1 de 12 a 19 años (3%), 20 de 20 a 39 años (60,6%). 10 de 40 a 59 años (30,3%) y 1 mayor a 60 años (3%). La edad promedio de la muestra fue 36,3 años.

Gráfico 1.
Distribución de la muestra según sexo.



Con respecto al nivel educativo, 2 pacientes (6%) tenían estudios de educación primaria incompleta, 7 (21,2%) de educación secundaria incompleta, 9 (27,7%) de educación secundaria completa, 6 (18,1%) de educación universitaria incompleta y 9 (27,7%) educación universitaria completa (Gráfico 2). La tabla 1 muestra la distribución de las características demográficas, la conducta sexual y los indicadores de hábitos del estilo de vida.

Gráfico 2.
Distribución de la muestra según grado de instrucción.



De los 33 pacientes que conformaron la muestra, 7 (21,2%) refirieron ser fumadores y el promedio de paquetes/año entre los fumadores fue de 3,27. 17 pacientes notificaron consumo de bebidas alcohólicas, lo que corresponde al 51,5% de la muestra. El consumo concurrente de tabaco y alcohol fue reportado por 6 pacientes, lo que corresponde al 18,2% de la muestra. En contraposición, 15 pacientes (45,5%) refirieron no consumir tabaco o alcohol (Gráfico 3).

Por otra parte, un total de 6 pacientes (18,1%) reportaron consumo de drogas ilícitas (Gráfico 4).

Gráfico 3.
Distribución de la muestra según consumo de tabaco y alcohol.

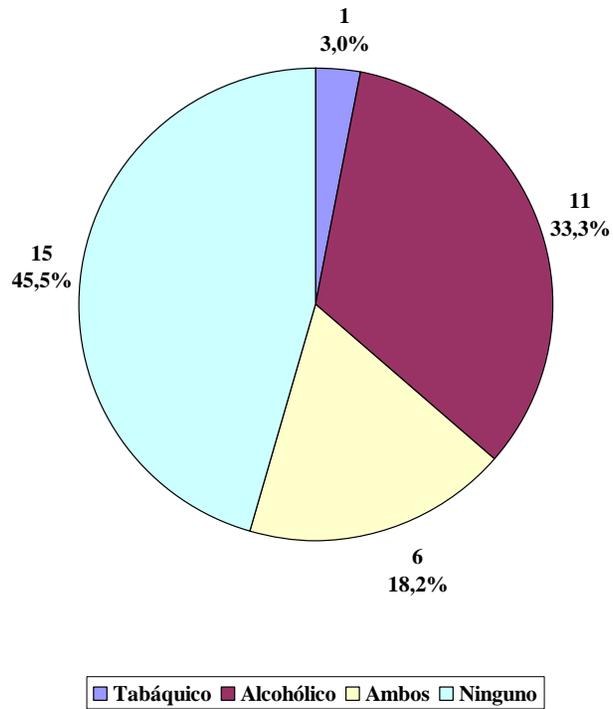
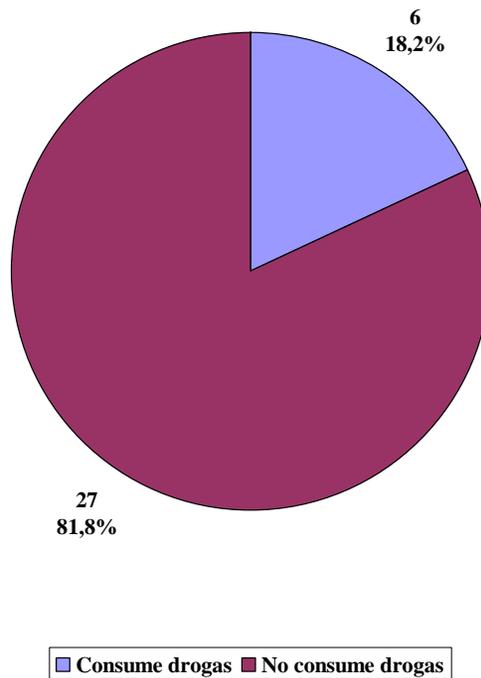
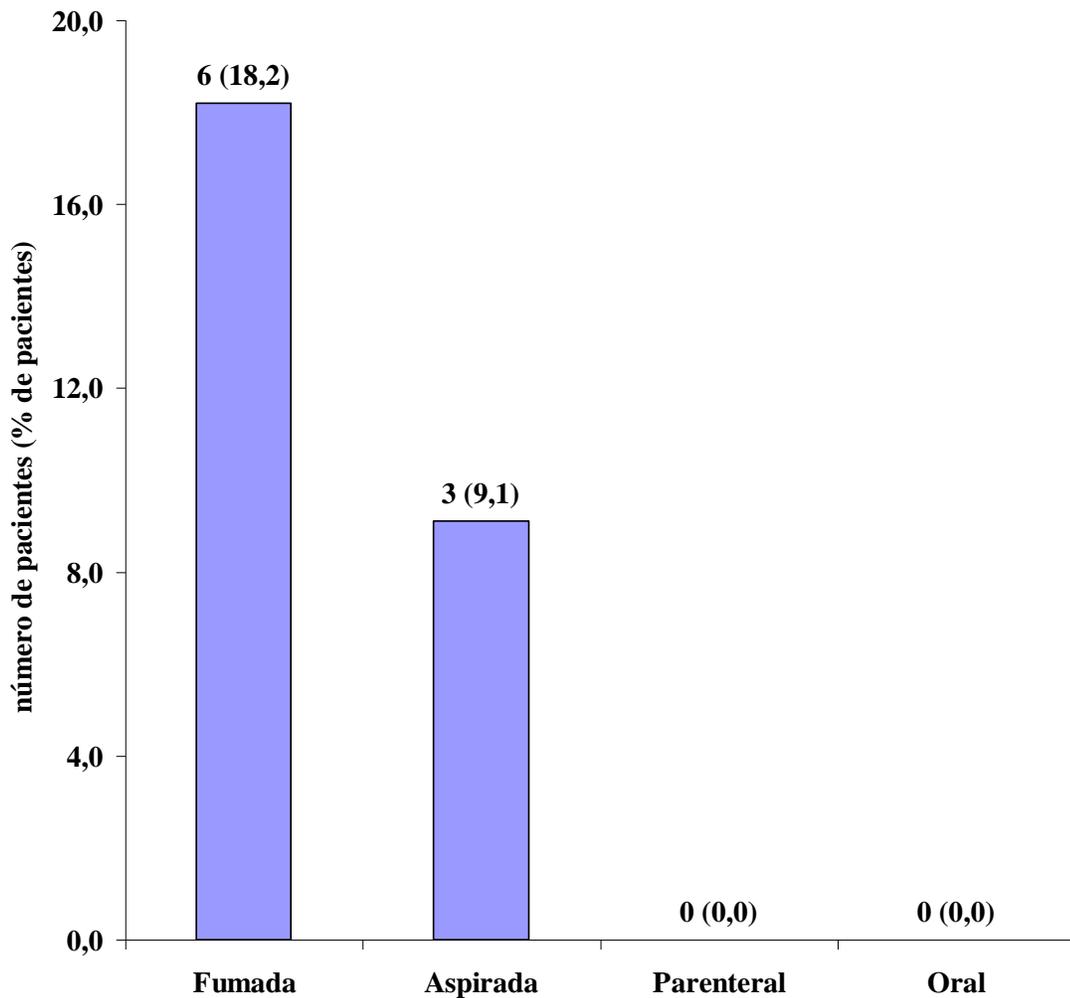


Gráfico 4.
Distribución de la muestra según consumo de drogas.



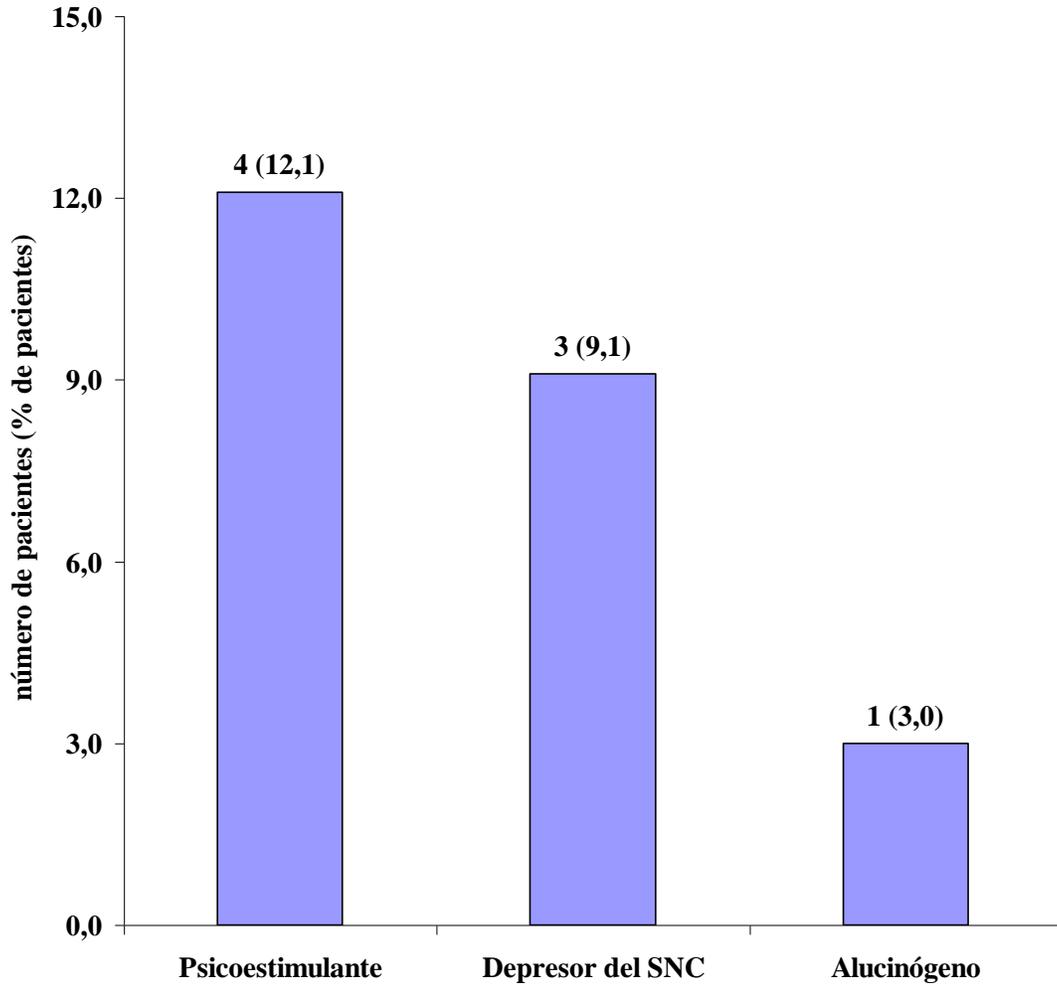
El gráfico 5 muestra la distribución de los que reportaron consumo de drogas de acuerdo a la forma del consumo. El total de los pacientes que refirió consumo de drogas (n = 6) refirió el uso de formas fumadas mientras que el 50% de los mismos manifestó el uso por vía inhalatoria.

Gráfico 5.
Distribución de la muestra según forma de consumo de drogas.



De los pacientes que refirieron consumo de drogas, 4 (12,1%) refirieron consumo de drogas psicoestimulantes, 3 (9,1%) el uso de sustancias depresoras del sistema nervioso central y 1 (3,0%) el consumo de drogas alucinógenas (Gráfico 6).

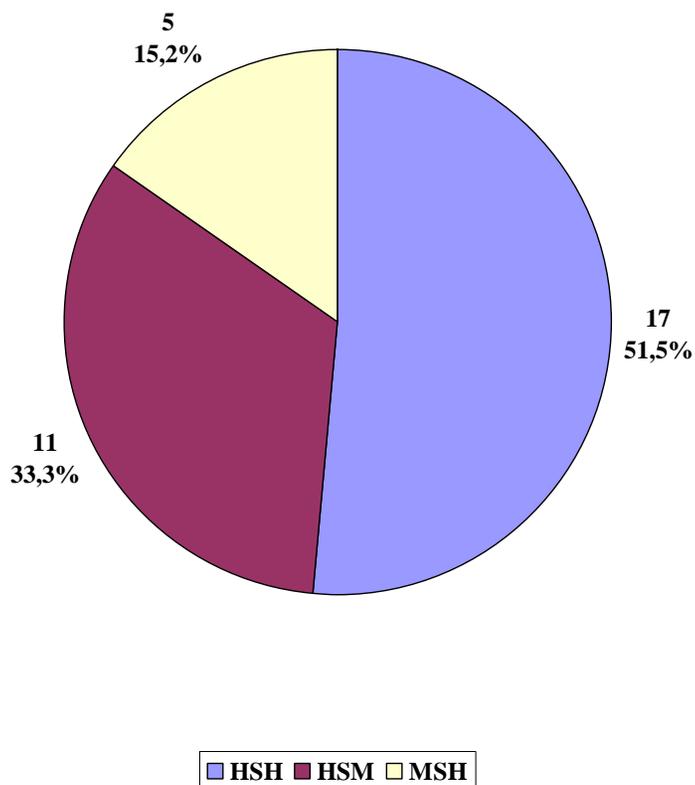
Gráfico 6.
Distribución de la muestra según tipo de drogas.



En cuanto a la conducta sexual, 17 (51,5%) fueron hombres que tienen sexo con hombres (HSH), 12 (36,3%) hombres que tienen sexo con mujeres (HSM) y 5 (15,1%) mujeres que tienen sexo con hombres (MSH). No se reportaron casos de mujeres que tuvieran sexo exclusivamente con mujeres.

El gráfico 7 muestra la distribución de la muestra de acuerdo a la conducta sexual.

Gráfico 7.
Distribución de la muestra según conducta sexual.



Un total de 15 pacientes (45,5%) tenía alguna enfermedad oportunista en contraposición a los 18 restantes (54,5%) que iniciaron el tratamiento antirretroviral sin enfermedad oportunista documentada (Gráfico 8).

De los 15 pacientes con enfermedad oportunista, 3 (9%) tenían candidosis esofágica, bronquial o pulmonar, 1 (3%) histoplasmosis extrapulmonar, 1 (3%) sarcoma de Kaposi, 3 (9%) toxoplasmosis, 2 (6,06%) neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, 2 (6,06%) síndrome adenomegálico, 8 (24,2%) y 2 (6,06%) tuberculosis pulmonar (Gráfico 9).

Gráfico 8.
Distribución de la muestra según presencia de enfermedad oportunista.

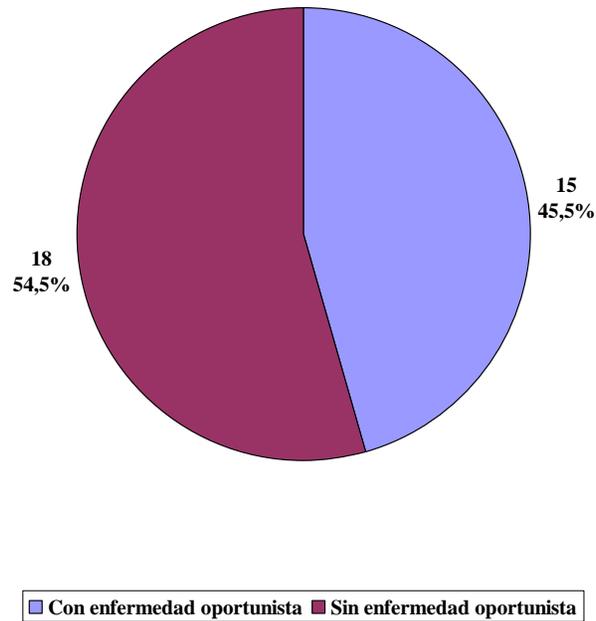
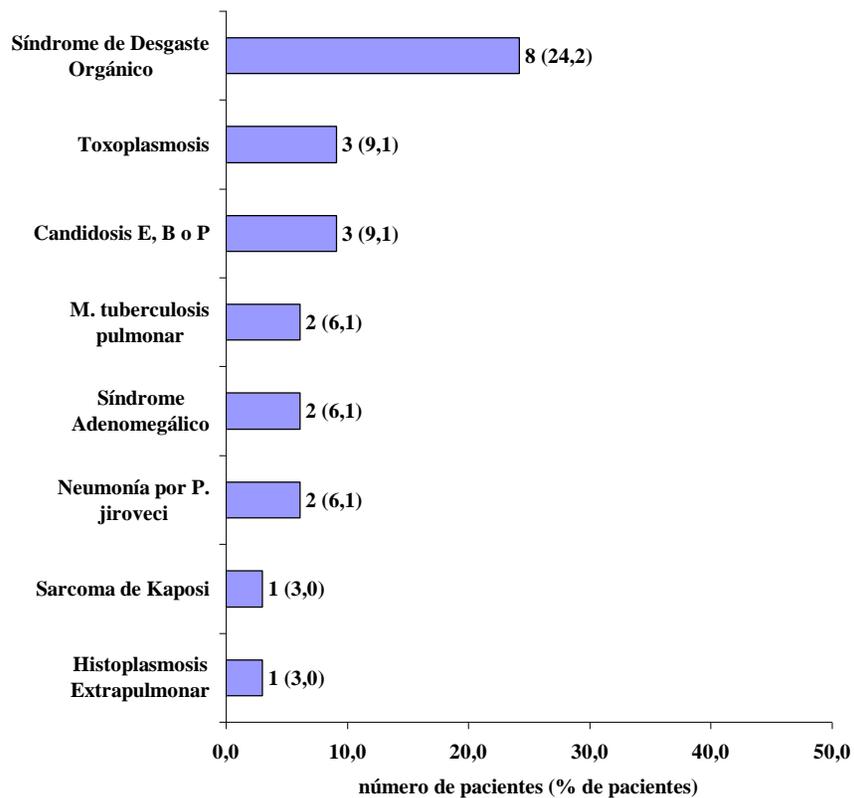
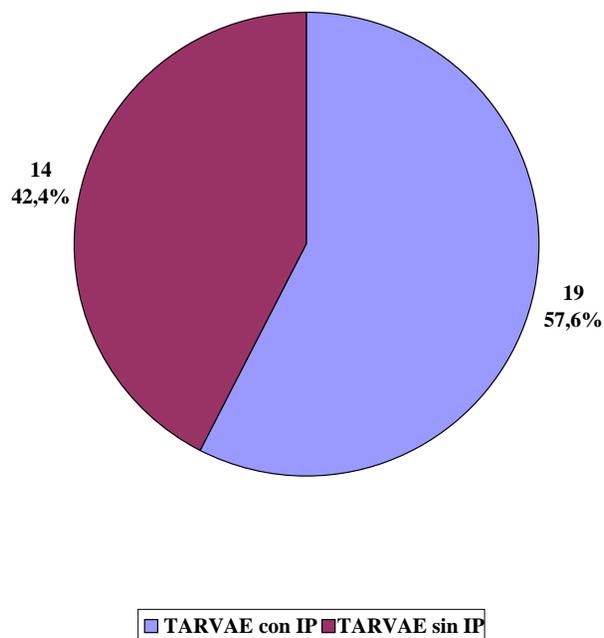


Gráfico 9.
Distribución de la muestra según tipos de enfermedades oportunistas.



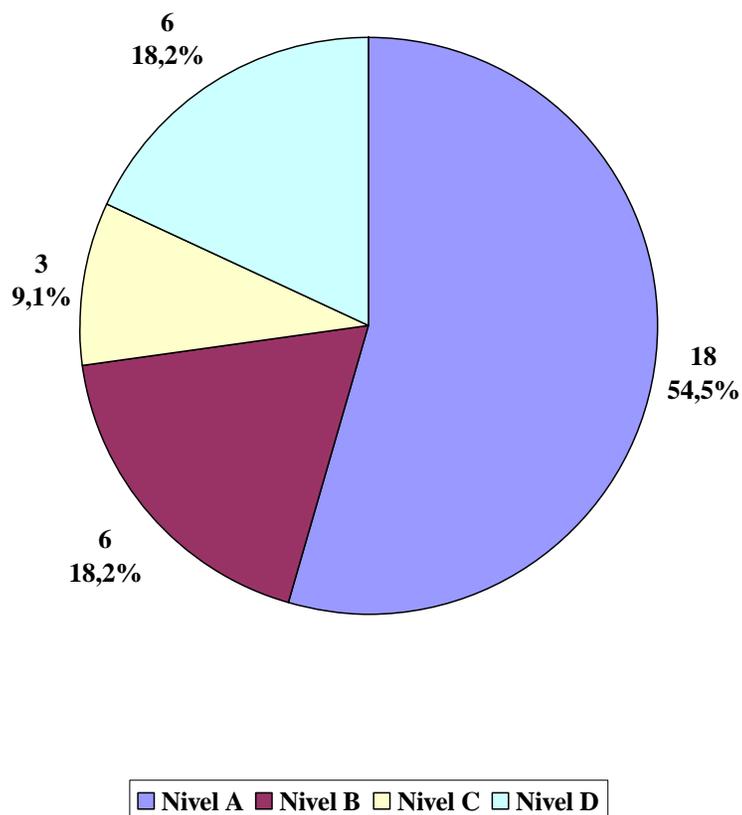
El tratamiento antirretroviral fue clasificado en dos grupos dependiendo de la presencia de inhibidores de la proteasa (IP) en el esquema recibido. En consecuencia, la muestra se distribuyó de la siguiente manera: 14 pacientes (42,4%) recibieron TARVAE sin IP y 19 (57,6%) fueron tratados con esquemas que incluían IP (Gráfico 10).

Gráfico 10.
Distribución de la muestra según tipo de TARVAE.



La muestra se distribuyó en cuatro grupos de acuerdo al nivel de adherencia. De los pacientes incluidos, 18 (54,5%) refirieron una adherencia de 100%, correspondiente al nivel A; 6 pacientes (18,2%) fueron agrupados en el Nivel B que incluye adherencias que oscilan entre 95% y 99%; 3 pacientes (9,1%) notificaron adherencias entre 90% y 94% que corresponde al nivel C y finalmente, 6 pacientes (18,2%) tuvieron adherencias menores al 90%, por lo que fueron categorizados con un nivel D. El gráfico 11 muestra la distribución de acuerdo a la adherencia al tratamiento.

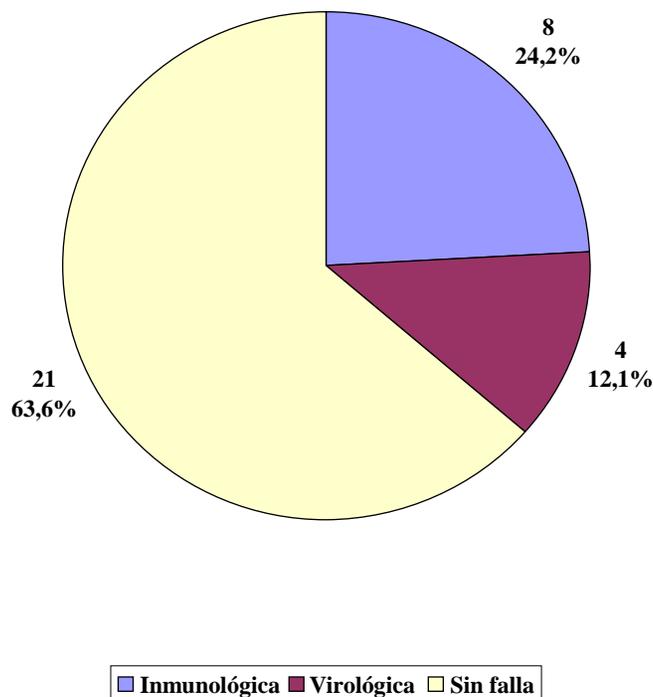
Gráfico 11.
Distribución de la muestra según nivel de adherencia.



Luego de 6 meses de tratamiento antirretroviral de alta actividad, se evidenció que 12 pacientes, correspondientes al 36,3% de la muestra, presentaron falla al tratamiento, de los cuales 8 (24,2%) tuvieron falla inmunológica y 4 (12,1%) falla virológica. Los 21 pacientes restantes (63,6%) no presentaron falla.

El gráfico 12 muestra la distribución de la muestra de acuerdo a la ocurrencia de las fallas terapéuticas.

Gráfico 12.
Distribución de la muestra según tipo de falla al tratamiento TARVAE.



De los pacientes que presentaron falla virológica, en cuanto al sexo se evidenció que el 100% de los pacientes (n: 4) fueron de sexo masculino, mientras que en el caso de los que no presentaron falla virológica, 24 (82,8%) fueron de sexo masculino y 5 (17,2%) de sexo femenino, no evidenciándose una asociación significativa entre estas variables, con un valor de p de 0,367.

De los pacientes con falla virológica, 3 (75%) tenían educación universitaria (completa o incompleta) y 1 reportó educación primaria incompleta, mientras que de los pacientes sin falla virológica, la mayoría (9 pacientes, correspondientes al 31%) reportó educación secundaria completa. No se reportaron casos con educación primaria completa y no hubo reportes de analfabetismo (p = 0,114).

No se reportó tabaquismo en los pacientes con falla virológica, mientras que entre los pacientes sin la falla, 7 (24,1%) refirieron uso de cigarrillo. Por otra parte, un paciente (25%) en

el grupo de los que presentaron falla virológica reportó consumo de alcohol, en contraposición a 16 pacientes (55,2%) en el grupo sin falla virológica. Sin embargo, no hubo relación estadísticamente significativa entre las variables uso de tabaco y falla virológica ($p = 0,268$) como tampoco entre alcohol y falla virológica ($p = 0,050$).

Tampoco hubo relación estadísticamente significativa entre la ocurrencia de la falla virológica con la conducta sexual ($p = 0,585$); se evidenció un porcentaje similar de pacientes HSH tanto en el grupo que presentó falla virológica, como en el que no presentó la falla (50,0% vs. 51,7%, respectivamente). Como dato adicional, no hubo mujeres en el grupo con falla virológica mientras que en el grupo que no presentó la falla 17,2% ($n = 5$) fueron mujeres que tienen sexo con hombres.

De igual forma, no se determinó una relación significativa entre la falla virológica y el uso reportado de drogas ($p = 0,706$). No obstante, desde un punto de vista porcentual fue mayor el reporte de consumo de drogas en el grupo que presentó la falla que en el grupo que no la presentó (25,0% vs. 17,2%, respectivamente). Tampoco hubo relación estadísticamente significativa entre las distintas formas de consumo de droga o los tipos de drogas reportados con ocurrencia de la falla virológica.

La tabla 3 resume los hallazgos de relación entre los factores inherentes al estado basal del paciente (edad, sexo, grado de instrucción, el hábito tabáquico, el hábito alcohólico, la conducta sexual, el uso de drogas, el tipo de drogas utilizadas y la forma de consumo de las mismas) y la ocurrencia de falla virológica, mostrando, de acuerdo a lo descrito anteriormente que no se determinaron relaciones estadísticamente significativas entre estas variables.

Tabla 3.
Relación de la falla virológica y estado basal del paciente.

Variable	Falla virológica		p
	Si	No	
N	4	29	-
Edad (promedio en años)	40,0 ± 13,9	35,9 ± 8,7	0,411
Sexo			0,367
Masculino	4 (100,0%)	24 (82,8%)	
Femenino	0 (0,0%)	5 (17,2%)	
Grado de instrucción			0,114
Analfabeta	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Primaria incompleta	1 (25,0%)	1 (3,4%)	
Primaria completa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Secundaria incompleta	0 (0,0%)	7 (24,1%)	
Secundaria completa	0 (0,0%)	9 (31,0%)	
Universitaria incompleta	2 (50,0%)	4 (13,8%)	
Universitaria completa	1 (25,0%)	8 (27,6%)	
Hábito tabáquico	0 (0,0%)	7 (24,1%)	0,268
Hábito alcohólico	1 (25,0%)	16 (55,2%)	0,550
Conducta sexual			0,585
HSH	2 (50,0%)	15 (51,7%)	
HSM	2 (50,0%)	9 (31,0%)	
MSH	0 (0,0%)	5 (17,2%)	
Uso de drogas	1 (25,0%)	5 (17,2%)	0,706
Droga aspirada	0 (0,0%)	3 (10,3%)	0,500
Droga parenteral	0 (0,0%)	0 (0,0%)	n/a
Droga fumada	1 (25,0%)	5 (17,2%)	0,706
Drogas oral	0 (0,0%)	0 (0,0%)	n/a
Depresora del SNC	0 (0,0%)	3 (10,3%)	0,500
Psicoestimulante	1 (25,0%)	3 (10,3%)	0,400
Alucinógeno	0 (0,0%)	1 (3,4%)	0,709

En términos absolutos, el grupo con falla virológica tuvo un mayor porcentaje de enfermedad oportunista diagnosticada al momento del inicio de la terapia antirretroviral de alta eficacia en comparación al grupo que no presentó falla virológica (50,0% vs. 44,8%). No obstante, como se muestra en la tabla 4, no se evidenció relación entre la ocurrencia de falla virológica y las enfermedades oportunistas asociadas al momento del inicio del tratamiento ($p = 0,846$).

Tabla 4.
Relación de la falla virológica y enfermedades oportunistas asociadas.

Variable	Falla virológica		p
	Si	No	
N	4	29	-
Enfermedad oportunista	2 (50,0%)	13 (44,8%)	0,846
Candidosis E, B o P	0 (0,0%)	3 (10,3%)	0,500
Histoplasmosis extrapulmonar	0 (0,0%)	1 (3,4%)	0,706
Sarcoma de Kaposi	0 (0,0%)	1 (3,4%)	0,706
Toxoplasmosis	1 (25,0%)	2 (6,9%)	0,238
Neumonía por P jiroveci	1 (25,0%)	1 (3,4%)	0,090
Síndrome adenomegálico	0 (0,0%)	2 (6,9%)	0,588
Síndrome de desgaste orgánico	1 (25,0%)	7 (24,1%)	0,970
Mycobacterium tuberculosis pulmonar	0 (0,0%)	2 (6,9%)	0,588

En cuanto a los parámetros de control inmunológico y virológico, se observó que los pacientes que presentaron falla virológica tuvieron valores mayores de carga viral inicial en comparación al grupo que no presentó la falla; sin embargo, esta observación no fue

estadísticamente significativa (326152 ± 111436 vs. 285559 ± 82899 ; $p = 0,613$). Como era de esperarse, los pacientes con falla virológica tuvieron valores de carga viral control significativamente mayores en comparación a los que no presentaron la falla (23422 ± 21260 vs. 66 ± 7), con un valor de p de 0,001 (Tabla 5).

Tabla 5.
Relación de la falla virológica y los datos de control inmunológico.

Variables	Falla virológica		p
	Si	No	
n	4	29	-
CV inicial	326152 ± 111436	285559 ± 82899	0,613
CV control	23422 ± 21260	66 ± 7	0,001
CD4 inicial	396 ± 156	167 ± 23	0,082
CD4 control	450 ± 149	341 ± 30	0,651

Diferencias intra-sujetos:

Con falla virológica:

CV: Inicial vs control: $p = 0,068$

CD4: Inicial vs control: $p = 1,000$

Sin falla virológica:

CV: Inicial vs control: **$p = 0,001$**

CD4: Inicial vs control: **$p = 0,001$**

Valores expresados como media \pm desviación estándar

Se evaluó también la relación entre la ocurrencia de falla virológica y los niveles de adherencia reportados. Se evidenció que en el grupo sin falla virológica, hubo más pacientes que reportaron un nivel de adherencia A ($n = 16$; 55,2%) en comparación al grupo que presentó la falla ($n = 2$; 50,0%). Sin embargo, no hubo relación estadísticamente significativa entre las dos

variables ($p = 0,285$) como se evidencia en la tabla 6. La misma tabla muestra los datos con respecto al tipo de TARVAE indicado. Una mayor proporción de pacientes del grupo sin falla virológica (62,1%) recibió TARVAE con inhibidores de las proteasas en comparación al grupo que presentó la falla (25,0%); sin embargo, tampoco hubo relación estadísticamente significativa con esta variable.

Tabla 6.
Relación de la falla virológica y los parámetros de adherencia.

Variables	Falla virológica		P
	Si	No	
N	4	29	-
Porcentaje de adherencia	75,0 ± 28,9	94,7 ± 11,4	0,439
Nivel de adherencia			0,285
A	2 (50,0%)	16 (55,2%)	
B	0 (0,0%)	6 (20,7%)	
C	0 (0,0%)	3 (10,3%)	
D	2 (50,0%)	4 (13,8%)	
Tipo de HAART			0,386
TARVAE con IP	1 (25,0%)	18 (62,1%)	
TARVAE sin IP	3 (75,0%)	11 (37,9%)	

Con respecto a los pacientes que presentaron falla inmunológica, se evidenció que en términos generales fueron de menor edad en comparación al grupo sin falla. La edad promedio del primer grupo fue de $33,1 \pm 7,2$ años en comparación al grupo sin falla, en el que la edad promedio fue de $37,4 \pm 9,7$ años. No obstante, no hubo relación significativamente estadística entre la edad y la ocurrencia de falla inmunológica ($p = 0,665$). En cuanto al sexo, el 87,5% de

los pacientes con falla inmunológica fueron de sexo masculino similar al 84,0% de los pacientes sin falla, no demostrándose tampoco una asociación significativa entre estas variables ($p = 0,810$). Con respecto al grado de instrucción, el grupo con falla inmunológica se distribuyó uniformemente entre secundaria incompleta ($n = 2$; 25,0%), secundaria completa ($n = 2$; 25,0%), universitaria incompleta ($n = 2$; 25,0%) y universitaria completa ($n = 2$; 25,0%). Del grupo que no presentó falla inmunológica, la mayoría de los pacientes reportaron secundaria completa ($n = 7$; 28,0%) y universitaria completa ($n = 728,0\%$). No obstante, tampoco se demostró una asociación significativa entre el grado de instrucción y la falla inmunológica ($p = 0,907$).

Se evidenció un mayor porcentaje de pacientes con hábito alcohólico reportado en el grupo que presentó falla inmunológica ($n = 5$; 62,5%) en comparación al grupo sin la falla ($n = 12$; 48,0%), no demostrándose una relación significativa entre esta variable y la ocurrencia de falla inmunológica ($p = 0,475$), así como tampoco entre el hábito tabáquico ($p = 0,849$), el uso de drogas ($p = 0,632$), la forma de consumo de drogas ni el tipo de droga consumida con la ocurrencia de la falla en cuestión. Sin embargo, se evidenció un mayor porcentaje de pacientes que reportaron consumo de drogas en el grupo sin falla inmunológica ($n = 5$; 20,0%) en comparación al grupo con la falla ($n = 1$; 12,5%). Tampoco hubo relación estadísticamente significativa entre falla inmunológica y conducta sexual ($p = 0,772$). No obstante, se evidenció un mayor porcentaje de pacientes HSH en el grupo con falla inmunológica ($n = 5$; 62,5%) en comparación al grupo sin falla ($n = 12$; 48,0%). La tabla 7 resume los hallazgos de relación entre los factores inherentes al estado basal del paciente (edad, sexo, grado de instrucción, el hábito tabáquico, el hábito alcohólico, la conducta sexual, el uso de drogas, el tipo de drogas utilizadas y la forma de consumo de las mismas) y la ocurrencia de falla inmunológica, mostrando, de acuerdo a lo descrito anteriormente, que no se determinaron relaciones estadísticamente significativas entre estas variables.

Tabla 7.
Relación de la falla inmunológica y estado basal del paciente.

Variable	Falla inmunológica		p
	Si	No	
N	8	25	-
Edad	33,1 ± 7,2	37,4 ± 9,7	0,665
Sexo			0,810
Masculino	7 (87,5%)	21 (84,0%)	
Femenino	1 (12,5%)	4 (16,0%)	
Grado de instrucción			0,907
Analfabeta	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Primaria incompleta	0 (0,0%)	2 (8,0%)	
Primaria completa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Secundaria incompleta	2 (25,0%)	5 (20,0%)	
Secundaria completa	2 (25,0%)	7 (28,0%)	
Universitaria incompleta	2 (25,0%)	4 (16,0%)	
Universitaria completa	2 (25,0%)	7 (28,0%)	
Hábito tabáquico	2 (25,0%)	5 (20,0%)	0,849
Hábito alcohólico	5 (62,5%)	12 (48,0%)	0,475
Conducta sexual			0,772
HSH	5 (62,5%)	12 (48,0%)	
HSM	2 (25,0%)	9 (36,0%)	
MSH	1 (12,5%)	4 (16,0%)	
Uso de drogas	1 (12,5%)	5 (20,0%)	0,632
Droga aspirada	1 (12,5%)	2 (8,0%)	0,700
Droga parenteral	0 (0,0%)	0 (0,0%)	n/a
Droga fumada	1 (12,5%)	5 (20,0%)	0,632
Drogas oral	0 (0,0%)	0 (0,0%)	n/a
Depresora del SNC	1 (12,5%)	2 (8,0%)	0,700
Psicoestimulante	0 (0,0%)	4 (16,0%)	0,227
Alucinógeno	1 (12,5%)	0 (0,0%)	0,073

Hubo un mayor porcentaje de pacientes en el grupo sin falla inmunológica con enfermedad oportunista identificada al momento del inicio del TARVAE (n = 12; 48,0%) en comparación al grupo con la falla (n = 3; 37,5%). Sin embargo, tampoco se demostró una asociación significativa entre estas variables (p = 0,604). La tabla 8 muestra las enfermedades oportunistas demostradas en los grupos.

Tabla 8.
Relación de la falla inmunológica y enfermedades oportunistas asociadas.

Variable	Falla inmunológica		p
	Si	No	
n	8	25	-
Enfermedad oportunista	3 (37,5%)	12 (48,0%)	0,604
Candidosis E, B o P	2 (25,0%)	1 (4,0%)	0,079
Histoplasmosis extrapulmonar	1 (12,5%)	0 (0,0%)	0,073
Sarcoma de Kaposi	0 (0,0%)	1 (4,0%)	0,566
Toxoplasmosis	0 (0,0%)	3 (12,0%)	0,304
Neumonía por P jiroveci	1 (12,5%)	1 (4,0%)	0,380
Síndrome adenomegálico	1 (12,5%)	1 (4,0%)	0,380
Síndrome de desgaste orgánico	1 (12,5%)	7 (28,0%)	0,373
Mycobacterium tuberculosis pulmonar	0 (0,0%)	2 (8,0%)	0,409

Al evaluarse la relación entre los datos de control inmunológico y virológico, resultó llamativo que los pacientes que presentaron falla inmunológica tuvieron valores de carga viral inicial menores con respecto al grupo que no presentó la falla (166692 ± 73853 vs. $330091 \pm$

93700). No obstante, esta observación no fue estadísticamente significativa ($p = 0,350$). Como era de esperarse, los pacientes con falla inmunológica tuvieron valores menores de CD4 control en comparación al grupo que no presentó la falla (219 ± 119 vs. 399 ± 178), observación que fue estadísticamente significativa, con un valor de $p = 0,010$ (Tabla 9).

Tabla 9.
Relación de la falla inmunológica y los datos de control inmunológico.

Variables	Falla inmunológica		P
	Si	No	
n	8	25	-
CV inicial	166692 ± 73853	330091 ± 93700	0,350
CV control	63 ± 13	50 ± 33	0,552
CD4 inicial	162 ± 140	205 ± 179	0,546
CD4 control	219 ± 119	399 ± 178	0,010

Diferencias intra-sujetos:

Con falla inmunológica:

CV: Inicial vs control: $p = 0,012$

CD4: Inicial vs control: $p = 0,050$

Sin falla inmunológica:

CV: Inicial vs control: $p = 0,001$

CD4: Inicial vs control: $p = 0,001$

Valores expresados como media \pm desviación estándar

En cuenta a la relación entre la ocurrencia de falla virológica y los niveles de adherencia reportados, se evidenciaron porcentajes de adherencias similares entre el grupo con falla inmunológica y el grupo sin la falla, siendo discretamente más elevados en el último ($91,6 \pm 12,4$ vs. $92,5 \pm 16,3\%$, respectivamente). Adicionalmente, se observó que el grupo sin falla inmunológica reportó mayores niveles de adherencia en comparación al grupo que presentó la

falla; efectivamente, 70% de los pacientes sin falla inmunológica reportaron niveles de adherencia A y B, en comparación al 50% que lo hizo en el grupo que presentó la falla. Esta observación de que menores niveles de adherencia se asociaron a la ocurrencia de falla inmunológica fue estadísticamente significativa, con un valor de $p = 0,016$ (Tabla 10).

La Tabla 10 también muestra los hallazgos en cuanto a la relación entre el tipo de TARVAE y la falla inmunológica. Un mayor porcentaje de pacientes con falla inmunológica recibió TARVAE con IP ($n = 6$; 75,0%) en comparación al grupo que no presentó la falla ($n = 13$; 52,0%). Sin embargo, no se evidenció una relación estadísticamente significativa entre estas variables.

Tabla 10.
Relación de la falla inmunológica y los parámetros de adherencia.

Variables	Falla inmunológica		p
	Si	No	
N	8	25	-
Porcentaje de adherencia	91,6 ± 12,4	92,5 ± 16,3	0,330
Nivel de adherencia			0,016
A	3 (37,5%)	15 (60,0%)	
B	1 (12,5%)	5 (20,0%)	
C	3 (37,5%)	0 (0,0%)	
D	1 (12,5%)	5 (20,0%)	
Tipo de TARVAE			0,252
TARVAE con IP	6 (75,0%)	13 (52,0%)	
TARVAE sin IP	2 (25,0%)	12 (48,0%)	

DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue identificar factores relacionados con la ocurrencia de falla inmunológica y falla virológica en pacientes con infección documentada por VIH tras un primer esquema de TARVAE. Se evaluaron variables relacionadas con las características inherentes al estado basal del paciente, así como el tipo de TARVAE indicado en cuanto a la inclusión o no de IP en el régimen y adicionalmente los niveles de adherencia.

Un total de 33 pacientes fue incluido en el estudio, de los cuales 28 (84,8%) fueron de sexo masculino y 5 (15,2%) fueron de sexo femenino. Este hallazgo resulta llamativo en la medida que a nivel mundial, la estadística reportada por la UNAIDS muestra que para finales del año 2009 las mujeres representaban poco más de la mitad de los adultos viviendo con VIH a nivel mundial. En Latinoamérica, esta proporción disminuye ya que aproximadamente 35% de los adultos con VIH son mujeres ⁽³⁴⁾, menor al porcentaje mundial pero significativamente mayor al porcentaje representado en la población del estudio. Varias razones se pueden esgrimir para explicar la notable diferencia en cuanto a género en la población de estudio. En primer lugar, se ha determinado en términos generales que para las mujeres es más difícil acceder al tratamiento antirretroviral y a las instituciones de salud encargadas de su suministro. Incluso, en diversos países se ha establecido que políticas de incremento de la disponibilidad de las drogas no garantiza que las mujeres accedan en mayor medida al tratamiento, en parte debido al estigma social asociado con la infección por VIH y a la dependencia del hombre en sociedades patriarcales. Esta diferencia marcada en cuanto a sexo en el presente estudio no muestra una prevalencia de la enfermedad, sino que puede ser el reflejo de barreras establecidas dependientes del género que deben enfrentar las mujeres para acceder a los servicios de salud en materia de infección por VIH. Por otra parte, la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio se

encontraban en el grupo etario entre los 20 y 39 años de edad (60,6%). El programa de la ONU sobre HIV/SIDA dispone de poco datos epidemiológicos sobre la situación de la infección en Venezuela y efectivamente, no hay información estadística sobre nuevos diagnósticos; sin embargo en Estados Unidos se ha reportado que el grupo etario entre 20 y 24 años tiene las mayores tasas de nuevos diagnósticos de infección por VIH, con una tasa de 36.7 por 100,000 habitantes.

En cuanto al grado de instrucción, resultó notable que 27,7% de la población del estudio reportó estudios de educación secundaria completa, 21,2% reportó estudios de educación secundaria incompleta y 18,1% reportó educación universitaria incompleta. Datos del Centro de Información y Documentación (CIDEGS) del Ministerio del Poder Popular de Planificación y Finanzas, tomando como base datos de los censos de población de los años 1990 y 2001, evidencian una tendencia a la disminución del analfabetismo en el transcurso de esos 10 años, de 1236647 personas a 1154013 ⁽³⁵⁾. No obstante, el hecho de que en la población de estudio no se haya reportado ningún caso de analfabetismo es llamativo considerando que buena parte de los pacientes atendidos en el Hospital Vargas provienen de estratos socio-económicos bajos. Si estos hechos están relacionados, este trabajo no permite determinarlo.

Un mayor número de pacientes reportó consumo de alcohol (51,5%) en comparación a aquellos que reportaron consumo de cigarrillo (21,2%) y uso de drogas (18,1). Se ha establecido que las personas con trastornos de consumo de alcohol son más propensas que la población general a contraer infección por VIH ⁽³⁶⁾. El hecho de que más del 50% de los pacientes hayan referido consumo de alcohol puede estar en relación a elementos culturales y de aceptación social en Venezuela. Efectivamente, la mayoría de los pacientes de este estudio fueron hombres y en la sociedad venezolana la exposición al alcohol inicia en edades precoces, en etapas tempranas de la adolescencia y con particular énfasis en el sexo masculino. Se estima que el 70% de la población

venezolana consume alcohol de manera regular y la concurrencia de trastornos de uso de alcohol e infección por VIH se asocia a complicaciones psiquiátricas, dificultades en la adherencia al tratamiento antirretroviral y pobres resultados en cuanto a eficacia del mismo. Adicionalmente, el uso de alcohol está asociado a conductas sexuales de alto riesgo y al uso de drogas intravenosas, los dos modos principales de transmisión del VIH. Sin embargo, un estudio reciente no consiguió demostrar una asociación consistente entre el consumo de alcohol y la incidencia de infección por VIH pero demostró un impacto causal en el empeoramiento del curso de la enfermedad (Infección por VIH/SIDA) probablemente en relación a la repercusión negativa del alcohol sobre el sistema inmune y su asociación con una menor búsqueda de asistencia médica y trastornos en la adherencia ⁽³⁷⁾.

Por otra parte, se ha establecido que cerca del 30% de las infecciones por VIH a nivel mundial (exceptuando África Sub-Sahariana) están causadas por el uso de drogas inyectables, y que representan una proporción creciente entre aquellos que viven con el virus ⁽³⁸⁾. Sin embargo, en el presente estudio no hubo reportes de uso de drogas inyectables; el 100% de los pacientes que refirieron consumo de drogas (n = 6) reportaron su uso fumándolas mientras que el 50% refirió consumo adicional por vía inhalatoria. Un estudio realizado por Kramer y colaboradores concluyó que pacientes con infección por VIH consumidores de cocaína por vía no endovenosa reportaron menos conductas de riesgo que los pacientes involucrados en consumo endovenoso de drogas pero que sin embargo, los usuarios de drogas por vía no endovenosa permanecían sustancialmente en riesgo de exposición al VIH en primer lugar por la interacción sexual con usuarios de drogas endovenosas ⁽³⁹⁾. Adicionalmente, este tipo de consumo, al igual que el uso del alcohol, se ha asociado con otras prácticas sexuales de alto riesgo, particularmente entre comunidades de HSH incluyendo relaciones sexuales grupales. De acuerdo a lo reportado, este

tipo de consumo de drogas pretende favorecer mayores niveles de desinhibición en los encuentros sexuales y la disminución del dolor.

En cuanto a conducta sexual, la mayoría de los pacientes del estudio (51%) reportó ser HSH, mientras que 36,3% reportó ser HSM y apenas el 15,1% MSH. Estos datos son similares a los reportados en Estados Unidos, donde para el año 2006 los HSH representaron el 53% de las nuevas infecciones por VIH ⁽⁴⁰⁾.

Las enfermedades oportunistas se han asociado con incremento de la mortalidad asociada a la infección por VIH. En la muestra de este estudio, 15 pacientes (45,5%) tenían alguna enfermedad oportunista al momento del inicio del TARVAE. La más frecuente de las enfermedades oportunistas fue síndrome de desgaste orgánico (24,2%) seguido de toxoplasmosis y candidosis esofágica, bronquial o pulmonar, cada una con un porcentaje de 9,1%. Estos hallazgos contrastan con los publicados por la Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), una colaboración de cohortes de Europa y Norteamérica establecida en el año 2000 con la intención de describir el pronóstico de pacientes que inician tratamiento antirretroviral. La ART-CC analizó datos de 15 cohortes con un alto número de pacientes y, a diferencia de lo encontrado en el presente trabajo, describió que las enfermedades oportunistas más comunes en pacientes europeos y norteamericanos fueron la candidosis esofágica, la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y el sarcoma de Kaposi ⁽⁴¹⁾. El estudio de la ART-CC evaluó el impacto de los distintos eventos definitorios de SIDA sobre la mortalidad de la enfermedad, logrando establecer 3 grupos de eventos en base a las tasas de riesgo de mortalidad asociados. En el grupo de riesgo moderado, incluyeron a la toxoplasmosis. La candidosis esofágica y el síndrome de desgaste orgánico fueron considerados eventos de riesgo bajo.

En este estudio, el TARVAE fue clasificado dependiendo de la presencia o no de un IP en el esquema. Los regímenes fueron decididos por médicos especialistas en infectología del

Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Vargas, de acuerdo a su criterio individual. La mayoría de los pacientes (n = 19; 57,6%) recibieron esquemas con IP, lo que puede significar una mayor predilección por estos esquemas por parte de los especialistas tratantes en comparación a los esquemas sin IP. Esta hipótesis pudiera ser explicada por el hecho de que dos de los cuatro regímenes actualmente recomendados por las directrices para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes infectados por el VIH-1, son esquemas basados en IP ⁽⁴²⁾. Adicionalmente, los esquemas basados en IP tienen relativamente pocas contraindicaciones, principalmente relacionadas con el uso de drogas de uso regular como los inhibidores de las bombas de protones y además, se han asociado con importantes efectos beneficiosos, por lo que se han realizado diversos estudios para evaluar la superioridad de estos regímenes. Los regímenes basados en IP han sido considerados superiores a los regímenes basados en INNTR en cuanto a la supresión de la replicación viral y al incremento de la cuenta de CD4, particularmente en pacientes con exposición previa a tratamiento antirretroviral ⁽⁴³⁾, pero se asocian más a la aparición de síntomas gastrointestinales en comparación a los regímenes basados en EFV, lo que pudiera estar asociado a menores adherencias al tratamiento. Además, otros efectos adversos asociados a estas drogas incluyen dislipidemias y resistencia a la insulina. Sin embargo, un punto importante a favor de la escogencia de regímenes basados en IP para pacientes sin exposición previa a antirretrovirales es el hecho de que la aparición de resistencia a estos esquemas requiere múltiples mutaciones en el gen de la proteasa del VIH y en consecuencia, en caso de falla virológica precoz, rara vez se genera resistencia, especialmente cuando se usa Ritonavir para potenciar el esquema ⁽⁴⁴⁾. En contraste, se ha documentado que una sola mutación en el gen de la transcriptasa reversa puede ser suficiente para generar resistencia, por lo menos parcial, a drogas como EFV, NVP o Ripilvirine (RPV), y en consecuencia, pueden generarse rápidamente en presencia de falla virológica.

Para efectos del presente estudio, la adherencia fue evaluada a través de un instrumento de recolección de datos, llenado por los pacientes, que permitió establecer un valor porcentual de adherencia basado en el cumplimiento del esquema indicado durante los cuatro días previos. Estos valores a su vez permitieron ubicar a los pacientes en cuatro niveles de adherencia. Se evidenció que la mayoría de los pacientes (54,5%) reportaron una adherencia al tratamiento del 100%, correspondiente al nivel A. Si bien se ha establecido que los instrumentos de recolección de datos por llenado tienen el inconveniente de sobreestimar la adherencia a un régimen de tratamiento, los mismos han sido validados para su uso en ensayos clínicos. En el presente estudio, los instrumentos fueron llenados por los pacientes, lo que pudiera haber generado aprensividad y reportes de adherencias mayores a los reales; no obstante llama la atención que el nivel más bajo de adherencia no fue el menos reportado: con 18,2% de los pacientes, porcentajes de adherencia correspondientes al nivel D fueron reportado tantas veces como los del nivel B. Se ha establecido que no existe un método considerado el “estándar de oro” para la evaluación de la adherencia en los actuales momentos.

En cuanto a los objetivos del estudio, se determinó que 12,1% presentó falla virológica y 24,2% presentó falla inmunológica. Hay pocos datos sobre la incidencia de los tipos específicos de fallas al tratamiento reportados en la literatura, ya que muchos estudios han centrado su atención en la ocurrencia de fallas terapéuticas de cualquier tipo. Con respecto a la ocurrencia de la falla virológica, los resultados de la presente investigación son similares a los hallazgos reportados por un estudio realizado en Uganda, que reportó una ocurrencia de falla virológica en pacientes tratados de forma domiciliaria de 16% ⁽⁴⁵⁾. Por su parte, la falla inmunológica fue mayor a la reportada por otro estudio realizado en Uganda, en el que se evidenció su ocurrencia en alrededor del 17,1% de los pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral ⁽⁴⁶⁾. Hay evidencia acumulada en años recientes de que la incidencia de falla al tratamiento en pacientes

que inician terapia antirretroviral ha disminuido, probablemente en relación a un mayor conocimiento de cómo controlar la replicación del virus así como a la introducción de nuevas formulaciones de drogas existentes y de nuevas drogas con diferentes mecanismos de acción ⁽⁴⁷⁾. Efectivamente, en cinco cohortes de Europa y Canadá, se observó una marcada reducción en la probabilidad de falla virológica en los 12 primeros meses de haberse iniciado un esquema de TARVAE, con proporciones que descendieron de manera sostenida desde un 40% para 1996 a un 25% en el año 2002 ⁽⁴⁸⁾. Otro estudio multicéntrico que evaluó 42.790 pacientes de 16 cohortes determinó una ocurrencia de falla virológica, en ese caso tras un segundo esquema de tratamiento, de 7.159, correspondiente al 16,7% de la población incluida ⁽⁴⁹⁾. En este estudio, la ocurrencia de 36,3% de falla de cualquier tipo, pareciera corresponder a una elevada tasa de ocurrencia; sin embargo, al no disponer de datos previos en el país o en Latinoamérica, resulta imposible realizar una comparación adecuada. En todo caso, la ocurrencia de falla virológica pareciera corresponderse a los porcentajes reportados en otros estudios. Llama la atención la alta incidencia de falla inmunológica.

No se identificaron relaciones estadísticamente significativas entre la edad, el género, el grado de instrucción, el hábito alcohólico, el hábito tabáquico, el uso de drogas, la conducta sexual, la presencia de enfermedades oportunistas, los valores de CV inicial, los valores de CD4 iniciales y el tipo de TARVAE indicado con la ocurrencia de falla virológica o de falla inmunológica. Estos hallazgos resultan llamativos en la medida que múltiples trabajos han señalado a estas variables como factores asociados con la ocurrencia de las fallas.

La falla al tratamiento antirretroviral, específicamente la falla virológica de clase triple (la falla virológica simultánea de las tres drogas básicas que conforman los regímenes de TARVAE), es significativamente más frecuente en niños que en adultos heterosexuales ⁽⁵⁰⁾ lo que pareciera indicar una influencia específica de la edad en su ocurrencia. Sin embargo, otros factores

podieran explicar la mayor tasa de fallas virológicas en niños tales como la ausencia de regímenes alternativos, mayores problemas de adherencia en relación al rechazo a las formulaciones pediátricas por razones de sabor, tardanza en los cambios de regímenes en espera de solucionar los problemas de adherencia y la exposición a corta edad a los tres tipos de drogas, por lo que la edad por sí misma pudiera relacionarse con otros problemas específicos del grupo de edad.

El género ha sido relacionado como factor asociado a las fallas terapéuticas en pacientes con infección por VIH en algunos escenarios. Un estudio realizado en Kenya encontró que el sexo masculino era un factor asociado a falla inmunológica, junto a la edad mayor a 45 años y a la residencia en áreas urbanas ⁽⁵¹⁾. Otro estudio, realizado en India, encontró que los pacientes de sexo masculino tenían 3,5 veces mayor riesgo de desarrollar falla al tratamiento antirretroviral en comparación a los de sexo femenino ⁽⁵²⁾. Sin embargo, en las directrices para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes infectados por el VIH-1, el sexo no está incluido como un factor asociado ⁽⁴²⁾. En este estudio, el 100% de las fallas virológicas y el 87,5% de las fallas inmunológicas ocurrieron en pacientes de sexo masculino lo que pareciera mostrar una mayor tendencia a la ocurrencia de las fallas en hombres, pero esta observación no fue estadísticamente significativa para señalarlo como factor de riesgo.

El hecho de que el grado de instrucción no se relacionara con la ocurrencia de las fallas terapéuticas estudiadas es un hallazgo de valor en la medida que, en base a ideas preconcebidas, se pudiera plantear que pacientes con menores niveles educativos tendrían una menor tasa de asistencia a las consultas de control, menores niveles de adherencia o bien pudieran presentar fallas en la comprensión de las muchas veces complejas indicaciones de los esquemas de TARVAE, que suelen incluir múltiples drogas y diversas recomendaciones para su cumplimiento,

lo que finalmente pudieran tener un mayor riesgo de falla al tratamiento. Sin embargo, estos hallazgos parecieran dejar sin fundamento tales apreciaciones.

Hubo un mayor porcentaje de pacientes que reportaron consumo de alcohol en el grupo sin falla virológica (55,2%) en comparación al grupo que presentó la falla (25%), dato llamativo en la medida que el consumo de alcohol se ha relacionado con la ocurrencia de falla terapéutica. No obstante, el reporte de consumo de alcohol fue más frecuente en el grupo que presentó falla inmunológica (62,5%) que en el grupo sin esta falla (48,0%), lo que pareciera ajustarse a lo señalado por la literatura. Por su parte, el hábito tabáquico fue similar entre grupos con falla inmunológica y sin falla inmunológica, y de hecho fue más frecuente en el grupo que presentó falla virológica que en el grupo que no la presentó. No obstante, ninguna de estas observaciones tuvo significancia estadística.

Hallazgos similares fueron observados en cuanto a la conducta sexual, variable que tampoco se pudo relacionar de forma significativa con la ocurrencia de las fallas estudiadas. El 50,0% de las fallas virológicas y 62,5% de las fallas inmunológicas ocurrieron en pacientes HSH, lo que pareciera sugerir una mayor ocurrencia de tales fallas terapéuticas en este grupo. No obstante, visto en sentido contrario, del total de pacientes HSH, la mayoría (58,3%) no presentó falla virológica y apenas un 11,7% presentó falla inmunológica.

Desde un punto de vista porcentual, el uso de drogas fue mayor en el grupo que presentó falla virológica (25,0%) en comparación al grupo que no presentó la falla (17,2%), pero llamativamente, fue menor el porcentaje de pacientes que reportó su consumo entre los que presentaron falla inmunológica (12,5%) que el reportado por los que no presentaron esta falla (20,0%). Estos hallazgos discrepantes tampoco tuvieron una asociación estadísticamente significativa, así como tampoco los distintos tipos de drogas reportadas y las vías de consumo con la ocurrencia de las fallas en cuestión.

De igual forma, porcentualmente se determinó alguna enfermedad oportunista en el 50% de los pacientes que presentaron falla virológica en comparación al 44,8% de los que no la presentaron, hallazgo que se ajusta a lo reportado por la literatura. No así en el caso de la falla inmunológica, en el que un mayor porcentaje de pacientes sin la falla tenía alguna enfermedad oportunista al momento del inicio del TARVAE (48,0%) al compararse con los que experimentaron la falla (37,5%). Cuando se hizo el análisis de las distintas enfermedades oportunistas reportadas con la ocurrencia de las fallas, tampoco se evidenció relación significativa alguna desde el punto de vista estadístico.

Los pacientes del estudio que presentaron falla virológica tuvieron valores de CV inicial y de CD4 inicial mayores que los pacientes que no presentaron la falla; si bien la CV inicial mayor es un hallazgo esperado de acuerdo a lo reportado en la literatura, se esperaba que en este grupo los valores de CD4 inicial fueran menores. Por su parte, los que presentaron falla inmunológica tuvieron CV inicial y CD4 inicial en promedio menor que los del grupo que no presentó la falla. De igual forma, llama la atención el hecho de que los valores de CD4 iniciales fueran menores ya que lo esperado era precisamente lo contrario. Como era de esperarse, la carga viral control se asoció de forma estadísticamente significativa con la ocurrencia de falla virológica ($p = 0,001$) y los valores de CD4 control con la ocurrencia de falla inmunológica ($p = 0,010$).

Con respecto al TARVAE, los esquemas sin IP fueron más frecuentes entre los pacientes que experimentaron falla virológica (75,0%); si bien este hallazgo no fue estadísticamente significativo, se evidenció de manera adicional que del 100% de los esquemas indicados que no incluían IP, 21% falló en suprimir la carga viral, a diferencia del 5% de los esquemas con IP. Estos resultados contrastan de manera ostensible con los obtenidos en cuanto a la ocurrencia de la falla inmunológica; en el grupo de pacientes que presentó esta falla el tipo de esquema más indicado fue el TARVAE con IP (75,0%) y adicionalmente, desde un punto de vista porcentual,

los esquemas con IP fueron menos efectivos para evitar la falla inmunológica, ya que apenas 68,4% del total de estos esquemas fue indicado en pacientes que permanecieron sin la falla, en contraste con el 85,7% de los pacientes que recibieron TARVAE sin IP. Estos hallazgos parecieran sugerir que en nuestro medio los esquemas con IP son más efectivos para suprimir la carga viral y evitar así la ocurrencia de falla virológica; no obstante, aquellos pacientes que logran mantenerse sin falla virológica con un esquema sin IP se encuentran adicionalmente con menor riesgo de presentar falla inmunológica.

La realización de este trabajo demostró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de adherencia y la ocurrencia de falla inmunológica ($p = 0,016$), estableciendo que mayores niveles de adherencia al TARVAE se asociaron a una menor ocurrencia de la falla, hecho que se corresponde con la estadística mundial y con los factores de riesgo establecidos por las directrices para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes infectados por el VIH-1⁽⁴²⁾. Por el contrario, no hubo relación entre los niveles de adherencia y la ocurrencia de falla virológica, hallazgo inesperado toda vez que ha quedado claramente demostrado en estudios de gran escala, y de manera reproducible que la adherencia al tratamiento es uno de los factores de mayor peso para la eficacia a largo plazo del TARVAE. Para explicar este hallazgo en primer lugar se pudiera plantear que el instrumento de recolección de datos, al estar basado en un cuestionario de llenado personal, pudo haber generado datos no acordes con la realidad. No obstante, revisando la data recolectada no hubo sobrestimación de la adherencia en los pacientes de la muestra sino altos reportes de baja adherencia en el grupo que no presentó falla virológica, lo que a su vez permite inferir un alto nivel de transparencia en el llenado de los formatos. Efectivamente, sólo 55,2% de los pacientes que no presentaron falla virológica reportaron un nivel de adherencia A, lo que deja al 44,8% restante con niveles de adherencia subóptimos o inferiores. Esta aparente aleatoriedad de la respuesta al TARVAE en cuanto a supresión

virológica, independiente de la adherencia, debe tener causas relacionadas con la respuesta individual de cada paciente al tratamiento, tal vez en relación a componentes genéticos propios del individuo o bien del VIH.

De manera particular, se ha establecido que en Venezuela el subtipo de VIH-1 mas prevalente es el B; no obstante, se ha descrito la presencia en el país de cepas virales del subtipo C y recombinantes B/F y B/C. Adicionalmente, existe una alta prevalencia de mutaciones asociadas con altos niveles de resistencia entre pacientes que no han iniciado tratamiento. Un estudio realizado en el país en el año 2009 evidenció que el 50,77% de los individuos evaluados presentó al menos una mutación asociada a resistencia a fármacos antirretrovirales y basado en sus hallazgos los investigadores establecieron que por lo menos 3 de cada 100 pacientes que inicien tratamiento pueden fallar ⁽⁵³⁾.

Además de la posibilidad de presencia de cepas de virus resistentes a las drogas indicadas, otros factores que pudieran explicar este hallazgo y que no fueron evaluados en el presente estudio incluyen el estado nutricional, la medicación concurrente durante el período estudiado, criterios de depresión en los pacientes, sus niveles de estrés oxidativo, la variabilidad en la absorción de los medicamentos relacionada con la ingesta de alimentos y los años de experiencia en tratamiento de pacientes con infección por VIH/SIDA de los especialistas en infectología que indicaron los esquemas de TARVAE.

De acuerdo a lo revisado en la literatura, este es el primer trabajo que se hace específicamente sobre factores asociados con la ocurrencia de falla virológica y falla inmunológica en nuestro medio. El tamaño de la muestra y el período de observación fueron suficientes para detectar los casos esperados y en consecuencia permiten que el trabajo sea representativo. De acuerdo al sistema Newcastle-Ottawa para evaluación de estudios observacionales de cohorte, este trabajo es de buena calidad.

CONCLUSIONES

- Bajos niveles de adherencia se asociaron significativamente con la ocurrencia de falla inmunológica en pacientes con infección por VIH/SIDA que inician TARVAE en nuestro medio.
- Porcentualmente, el consumo de drogas fue mayor en el grupo que presentó falla virológica en comparación a los pacientes que no la presentaron lo que pareciera mostrar una tendencia.
- El grado de instrucción no se asoció con una mayor ocurrencia de falla inmunológica o de falla virológica. El género, la edad, el hábito tabáquico, el hábito alcohólico, la conducta sexual, las enfermedades oportunistas, la CV inicial, los CD4 iniciales y el tipo de TARVAE (clasificado de acuerdo a la inclusión de IP en su esquema) tampoco se relacionaron con la ocurrencia de las fallas estudiadas.
- La falla virológica ocurrió en 12,1% de los pacientes, mientras que 24,2% presentó falla inmunológica, lo que genera un 36,2% de falla terapéutica de cualquier clase en la población estudiada. Este valor representa una prevalencia elevada.
- La mayoría de los pacientes que experimentaron falla virológica se encontraban entre la cuarta y quinta década de la vida, fueron de sexo masculino y reportaron altos grados de instrucción. En cuanto a la conducta sexual hubo una proporción igual de pacientes HSH y HSM. La mitad de estos pacientes tenían una o más enfermedades oportunistas al momento del inicio del TARVAE y tuvieron CV iniciales elevadas pero valores de CD4 mayores a los reportados por el grupo que no presentó la falla. En promedio, reportaron bajos niveles de adherencia (~75,0%) y en su mayoría recibieron TARVAE sin IP.

- Los pacientes que experimentaron falla inmunológica se encontraban entre la tercera y cuarta década de la vida, y en su mayoría fueron de sexo masculino y HSH. Menos del 40% tenía alguna enfermedad oportunista al momento del inicio del TARVAE. Estos pacientes tuvieron en promedio CV inicial menor que la de los pacientes que no presentaron la falla pero valores menores de CD4; la mayoría recibió esquemas de TARVAE con IP.

RECOMENDACIONES

Se identificaron varias limitaciones en el presente estudio. En primer lugar, no se evaluó la progresión de la enfermedad como falla al tratamiento antirretroviral, lo que pudiera generar una subestimación de la tasa de ocurrencia de las fallas al tratamiento en la población estudiada. Adicionalmente, no se evaluaron algunos factores tradicionalmente asociados a la ocurrencia de las fallas terapéuticas como la presencia de comorbilidades tales como enfermedades crónicas metabólicas, malnutrición o depresión, el número de citas perdidas durante el período de estudio, la presencia de cepas de VIH resistentes a las drogas, interacciones con otras drogas, la experiencia de los médicos que indicaron los esquemas de TARVAE, los errores de prescripción y la coinfección por virus de hepatitis C. Sería importante realizar un estudio que incluyera estos factores a fin de comprender en mayor medida la problemática de las fallas al tratamiento antirretroviral, sobre todo considerando la alta tasa de ocurrencia evidenciada en el presente estudio. Sin embargo, la ausencia de estos indicadores no va en detrimento de los hallazgos obtenidos al evaluar las variables de este trabajo.

La utilización de un cuestionario llenado por los sujetos de estudio para la evaluación de la adherencia pudiera considerarse una limitación; sin embargo, ningún método ha probado ser superior en la medida que todos tienen limitaciones para la evaluación de la realidad y permiten únicamente establecer aproximaciones.

En cuanto a la evaluación del impacto del tipo de TARVAE indicado, no hubo un proceso de aleatorización para los esquemas con y sin IP. En vista de las características individuales de los pacientes que acuden a la consulta para inicio de TARVAE, aunado a las consideraciones de cada especialista que lo indica, resulta improbable la posibilidad de protocolizar la indicación de los esquemas para una eventual aleatorización; sin embargo, la comparación de los esquemas en

un estudio prospectivo aleatorizado pudiera generar información importante sobre las tasas de fracaso de cada esquema.

Debido a que se definió la falla virológica en base a una única medición de viremia (la primera posterior al inicio del tratamiento) es posible que se hayan incluido casos cuyas cargas virales estuvieran aún en descenso. Sin embargo, este método excluyó la posibilidad de haber incluido potenciales blips, niveles aislados de ARN viral detectables luego de haberse logrado la supresión virológica y que posteriormente vuelven a valores de supresión virológica.

Resulta importante evaluar las causas de los bajos niveles de adherencia que fueron reportados, para así implementar las herramientas necesarias que permitan contrarrestar este hallazgo.

REFERENCIAS

1. Fauci A, Lane C. Enfermedades por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: SIDA y Procesos Relacionados. En: Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL, editores. Harrison Principios de Medicina Interna. 16ta Edición. México DF: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2006. p. 1194-265
2. Delaney M. History of HAART – the true story of how effective multi-drug therapy was developed for treatment of HIV disease. *Retrovirology*, 2006 Dec 2001;3(Suppl 1):s6
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accesado (febrero de 2008) [p.32-41]
4. Dragsted U, Mocroft A, Vella S, Viard JP, Hansen ABE, Panos G, et al. Predictors of Immunological Failure after Initial Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-1–Infected Adults: A EuroSIDA Study. *J Infect Dis* 2004 Jun 9;190:148-55
5. ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA 2006. p.521
6. Nikolic-Djokic D, Essajee S, Rigaud M, Kaul A, Chandwani S, Hoover W et al. Immunoreconstitution in Children Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Depends on the CD4 Cell Percentage at Baseline. *J Infect Dis* 2002;185:290–8
7. Miller V, Phillips AN, Bonaventura C, Mocroft A, Ledergerber B, Kira O et al. Association of Virus Load, CD4 Cell Count, and Treatment with Clinical Progression in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients with Very Low CD4 Cell Counts. *J Infect Dis* 2002;186:189–97

8. Kitchen C, Kitchen SG, Dubin J, Gottlieb M. Initial Virological and Immunologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy Predicts Long-Term Clinical Outcome. *J Infect Dis* 2001; 33:466–72
9. Comegna M, Maio A, López L, González Y, Rosso C, Chappard B. Assessing HIV seroprevalence by voluntary testing in Caracas, Venezuela. *Int Conf AIDS*. 2002 Jul 7-12; 14: Abstract No. C10863
10. Dragsted U, Mocroft A, Vella S, Viard JP, Hansen AB, Panos G et al. Predictors of Immunological Failure after Initial Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-1–Infected Adults: A EuroSIDA Study. *J Infect Dis* 2004; 190:148–55
11. Mocroft A, Ledergerber B, Viard JP, Staszewski S, Murphy M, Chiesi A et al. Time to Virological Failure of 3 Classes of Antiretrovirals after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy: Results from the EuroSIDA Study Group. *J Infect Dis* 2004; 190:1947–56
12. Smith C, Phillips A, Hill T, Fisher M, Gazzard B, Porter K et al. The Rate of Viral Rebound after Attainment of an HIV Load <50 Copies/mL According to Specific Antiretroviral Drugs in Use: Results from a Multicenter Cohort Study. *J Infect Dis* 2005; 192:1387–97
13. Lohse N, Kronborg G, Gestoft J, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C. Virological Control during the First 6–18 Months after Initiating Highly Active Antiretroviral Therapy as a Predictor for Outcome in HIV-Infected Patients: A Danish, Population-Based, 6-Year Follow-Up Study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:136–44
14. Dieudonne M, Garzaro D, Torres J, Naranjo L, Suárez J, Castro et al. High Prevalence of Secondary Resistance Mutations in Venezuelan HIV-1 Isolates. *Invest Clin* 2006; 47(1):27-34

15. Bouchard M, Masquelier B, Moreno M, Deibis L, Echeverría G, Fleury H et al. HIV Type 1 Drug Resistance among Naive Patients from Venezuela. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007 ; 23(3) :482-485
16. Krantz EM, Hullsiek KH, Okulicz JF, Weintrob AC, Agan BK, Crum-Cianflone NF et al. Elevated CD8 Counts During HAART are Associated with HIV Virologic Treatment Failure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011. Publicación electrónica.
17. Liu E, Spiegelman D, Semu H, Hawkins C, Chalamilla G, Aveika A et al. Nutritional Status and Mortality Among HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy in Tanzania. *J Infect Dis* 2011. 204(2):282-90
18. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41(No. RR-17):1-17
19. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Penzotti P, Antinori A, Phillips AN et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. Institute of Infectious and Tropical Diseases, University of Milan, Italy. *AIDS*, 2000 Mar; 14(5):499-507.
20. Weverling GJ, Lange JM, Jurriaans S, Prins JM, Lukashov VV, Notermans DW et al. Alternative multidrug regimen provides improved suppression of HIV-1 replication over triple therapy. *AIDS*, 1998. 12(11):F117-22.
21. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, Jankelevich S, Metcalf J, Mueller BU et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet*, 2001. 358(9295):1760-5.
22. Barbour JD, Wrin T, Grant RM, Martin JN, Segal MR, Petropoulos CJ et al. Evolution of phenotypic drug susceptibility and viral replication capacity during long-term virologic

- failure of protease inhibitor therapy in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Virol*, 2002. 76(21):11104-12.
23. Moore DM, Hogg RS, Chan K, Tyndall M, Yip B, Montaner JS. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS*, 2006. 20(3):371-7.
24. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS*, 2008. 22(7):841-8.
25. Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS*, 2008. 22(16):2143-53.
26. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*, 2006. 166(15):1632-41.
27. Chesney MA. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006. 43(Suppl 1):S149-55.
28. Marcus EN. The silent epidemic--the health effects of illiteracy. *N Engl J Med*, 2006. 355(4):339-41.
29. Halkitis PN, Shrem MT, Zade DD, et al. The physical, emotional and interpersonal impact of HAART: exploring the realities of HIV seropositive individuals on combination therapy. *J Health Psychol*, 2005. 10(3):345-58.
30. Carr RL, Gramling LF. Stigma: a health barrier for women with HIV/AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 2004. 15(5):30-9.

31. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*, 2000. 133(1):21-30.
32. Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, et al. Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: A review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS Behav*, 2006. 10(3):227-45.
33. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). *AIDS Care* 2000 Jun;12 (3):255-66
34. UNAIDS. UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2010.
35. Centro de Información y Documentación (CIDEGS). Base de Datos Social. Población de 10 años y más, por condición de alfabetismo, sexo y grupo de edad, según área. 2001.
36. Petry N.M. Alcohol use in HIV patients: What we don't know may hurt us. *International Journal of STD and AIDS*, 1999. 10(9):561-570.
37. Shuper PA, Neuman M, Kanteres F, Baliunas D, Joharchi N, Rehm J. Causal Considerations on Alcohol and HIV / AIDS – A Systematic Review. *Alcohol Alcohol*, 2010. 45(2): 159-66
38. Open Society Foundations. Breaking Down Barriers: Lessons on providing HIV Treatment to Injection Drug Users. International Harm Reduction Development. 2004.
39. Kramer T, Ottomanelli G, Bihari B. IV Versus Non-IV Drug use and Selected Patient Variables Related to AIDS Risk Behaviours. *Subst Use Misuse*, 1992. 27(4): 477-85.

40. National Center for HIV/AIDS, Hepatitis, STD, and TB Prevention. Division of HIV Prevention. HIV among Gay, Bisexual and Other Men Who Have Sex with Men (MSM). 2010.
41. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Mocroft A, Sterne JA, Egger M, May M, Grabar S et al. Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis*. 2009. 48(8): 1138-51.
42. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2011; 1–167.
43. Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, Mouton Y, Zwahlen M, Chêne G. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors and non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: indirect comparison of controlled trials. *BMJ*, 2004. doi: 10.1136/bmj.37995.435787.A6.
44. Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*. 2008. 47(2):266-285.
45. Jaffar S, Amuron B, Foster S, Birungi J, Levin J, Namara G et al. Rates of virological failure in patients treated in a home-based versus a facility-based HIV-care model in Jinja, southeast Uganda: a cluster-randomised equivalence trial. *Lancet*, 2009. 374(9707):2080-9.
46. Jaka H, Mshana S, Liwa A, Peck R, Kalluvya S. Prevalence of immunological failure and durability of first line antiretroviral therapy at Bugando Hospital Mwanza, Tanzania. *Tanz Med J*, 2009. 24(2):132-40.

47. Walmsley S. Update on Antiretroviral Treatment Failure and the Management of Treatment-Experienced HIV Infected Patients. *Optimizing Therapy for Patients With Multidrug-Resistant HIV Review and Updates to the 2005 ICAAC Satellite Symposium, Management of Treatment-Experienced Patients. A Free CME/CE/CEU Monograph.* 2006. 14-23.
48. Lampe FC, Gatell J, Staszewski S, et al. Trends over time in initial virological failure of first HAART: 1996 to 2002. A joint cohort analysis of 4143 subjects. Presentado en: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2005. Abstract 593.
49. Deeks S, Gange S, Kitahata M, Saag M, Justice A, Hogg R et al. Trends in Multidrug Treatment Failure and Subsequent Mortality among Antiretroviral Therapy-Experienced Patients with HIV Infection in North America. *CID*, 2009. 49:1582-90.
50. The Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE). Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2011; 377:1580–87.
51. Kamano J. Factors Associated with HIV Treatment Failure. University of Nairobi. Department of Clinical Medicine and Therapeutics. Student Projects. 2009
52. Rajasekaran S, Jeyaseelan L, Vijila S, Gomathi C, Raja K. Predictors of failure of first-line antiretroviral therapy in HIV-infected adults: Indian experience. *AIDS*, 2007; Suplemento. 4:47-53.
53. Castillo J, Comegna M, Quijada W, Jauvin V, Pinson P, Masquelier B et al. Surveillance of HIV type 1 drug resistance among naive patients from Venezuela. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009; 25(12):1329-33.

ANEXOS

Instrumento A

Las siguientes preguntas deben ser respondidas por el personal médico que atiende al paciente objeto de estudio.

1. Indicadores de Falla Viroológica y Falla Inmunológica Indique el valor numérico de la cuantificación de los siguientes ítems

	Visita 1	Visita 2
1. Niveles de Carga Viral		
2. Niveles de Linfocitos T CD4		

2. Indicadores inherentes al estado basal del paciente

3. Edad: _____ años

4. Sexo Masculino Femenino

5. Hábito Tabáquico

Sí No

En caso de que la respuesta sea “sí”, indique el número de paquetes/año: _____

6. Hábito Alcohólico

Sí No

En caso de que la respuesta sea “sí”, especifique tipo y frecuencia: _____

7. Conducta Sexual

HSH HSM MSH MSM

8. Uso de Drogas

Sí No

En caso de que la respuesta sea “sí”, especifique:

Aspirada / Inhalada Parenteral Fumada Oral
Depresora del SNC Psicoestimulante Alucinógena

8. Grado de Instrucción

Analfabeta Primaria Incompleta Primaria Completa
Secundaria Incompleta Secundaria Completa
Universitaria Incompleta Universitaria Completa

9. Coinfección por Hepatitis B

Sí No

10. Coinfección por Hepatitis C

Sí No

11. Valor de Hb al momento del inicio del HAART

12. Velocidad de Sedimentación Globular al momento del inicio del HAART

3. Indicadores de Enfermedades Oportunistas

Marque con una X en caso de que la entidad esté presente al momento del inicio del tratamiento con HAART.

13. Candidosis esofágica, de tráquea, bronquios o pulmón	
14. Criptococosis extrapulmonar	
15. Criptosporidiosis con diarrea >1 mes	
16. Citomegalovirus	
17. Histoplasmosis extrapulmonar	
18. Demencia asociada a VIH	
19. Síndrome de desgaste orgánico	
20. Isosporosis con diarrea >1 mes	
21. Sarcoma de Kaposi	
22. Linfoma No Hodgkin de células B	
23. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> diseminado	
24. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> pulmonar	
25. Neumonía por <i>P. jirovecii</i>	
26. Leucoencefalopatía multifocal progresiva	
27. Toxoplasmosis	

Gracias por responder este instrumento.

Instrumento B
Cuestionario de Seguimiento de Adherencia. Página 1

Fecha:

Paciente:

ESTA PÁGINA ES PARA SER LLENADA EN CONJUNTO POR EL PACIENTE Y EL PERSONAL DE SALUD

A.- Actualmente usted está tomando las siguientes drogas a las dosis y frecuencias indicadas

Nombre de la Droga/Dosis de Presentación	Número de pastillas por cada toma (dosis)	Número de veces al día (dosis/día)

Instrucciones: Complete esta hoja con el paciente

Cuestionario de Seguimiento de Adherencia. Página 2

Las respuestas suministradas por usted en este cuestionario serán usadas para planificar medidas que beneficien a otros pacientes que deban tomar tratamiento de difícil adherencia. Por favor, haga su mejor esfuerzo para responder las preguntas de manera honesta. Si no sabe cómo responder una pregunta, solicite ayuda al médico que le facilitó este cuestionario. Gracias por su ayuda en el presente estudio.

SÓLO EL PACIENTE debe continuar.

La siguiente sección del cuestionario interroga sobre la medicación para el VIH que usted ha tomado en los últimos cuatro (04) días.

La mayoría de los pacientes con HIV debe tomar pastillas o píldoras a diferentes horas o en diferentes momentos del día; muchos consideran difícil recordar siempre sus tomas.

- Algunos se pueden encontrar ocupados en diversas actividades y olvidan llevar sus pastillas con ellos.
- Algunos consideran difícil tomar sus pastillas estrictamente con las instrucciones dadas, tales como “con las comidas”, “con el estómago vacío”, “cada 8 horas” o “con abundantes líquidos”.
- Algunos deciden “saltar” dosis para evitar efectos indeseados.

Es necesario comprender cómo las personas con VIH están tomando sus tratamientos. Por favor, díganos lo que usted está **realmente** haciendo. No se preocupe por decirnos que no se está tomando todas sus píldoras. Es necesario saber lo que realmente está ocurriendo y no obtener una información que usted considere que nosotros “queremos escuchar”.

1. La siguiente sección del cuestionario es sobre la medicación que usted ha dejado de tomar en los últimos cuatro días. Por favor complete la siguiente tabla llenando los cuadros.

SI TOMÓ SOLO UNA PORCIÓN DE UNA DOSIS EN UNO O MÁS DE ESTOS DÍAS, REPORTE LA DOSIS COMO PERDIDA

Paso 1 Nombre de las drogas anti-VIH	Cuántas dosis perdió			
	Paso 2 Ayer	Paso 3 El día anterior (hace 2 días)	Paso 4 Hace 3 días	Paso 5 Hace 4 días

Cuestionario de Seguimiento de Adherencia. Página 3

Las siguientes preguntas están relacionadas con el régimen de la página 2. Si solo tomó una porción de la dosis en uno o más de estos días, por favor reporte la dosis como perdida.

B. Durante los últimos 4 días, ¿cuántos días ha dejado de tomar la totalidad de sus dosis?

- Ninguno
- Un día
- Dos días
- Tres días
- Cuatro días

C. La mayoría de los medicamentos anti-VIH necesitan ser tomados en un régimen, tal como “2 veces al día” o “3 veces al día” o “cada 8 horas”. ¿Qué tan estrictamente ha seguido su régimen específico en los últimos cuatro días?

- | | | | | |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Nunca | Algunas veces | La mitad de las veces | La mayoría de las veces | Todas las veces |
| <input type="radio"/> 0 | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 |

D. ¿Algunas de sus medicaciones anti-VIH tiene instrucciones especiales, tales como “tomar con las comidas” o “con el estómago vacío” o “con abundantes líquidos”?

- 1 Sí
- 2 No

Si la respuesta es “sí”, ¿qué tan frecuentemente ha seguido esas instrucciones en los últimos **cuatro** días?

- | | | | | |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Nunca | Algunas veces | La mitad de las veces | La mayoría de las veces | Todas las veces |
| <input type="radio"/> 0 | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 |

E. Algunas personas olvidan tomar sus píldoras en días de fin de semana. ¿Dejó de tomar alguna dosis de su medicación anti-HIV el último fin de semana – último sábado o domingo?

- 1 Sí
- 2 No

Cuestionario de Seguimiento de Adherencia. Página 4

F. ¿Cuándo fue la última vez que dejó de tomar cualquiera de sus medicinas? Marque una

- 5 Esta última **semana**
- 4 Hace 1 – 2 **semanas**
- 3 Hace 2 - 4 **semanas**
- 2 Hace 1 - 3 **meses**
- 1 Hace más de 3 **meses**
- 0 **Nunca me salto la medicación**

*Si usted **nunca** se salta la medicación, por favor vaya a la **sección H** en la página 5. De lo contrario, por favor continúe respondiendo el siguiente grupo de respuestas.*

G. Los pacientes pueden saltarse su medicación por diversas razones. La siguiente es una lista de posibles razones por las cuales usted puede estar saltándose su medicación. ¿Qué tan frecuentemente deja de tomar su medicación debido a: (encierre en un círculo una respuesta por cada pregunta)

	Nunca	Rara Vez	Algunas Veces	Usualmente
1. está lejos de su casa?	0	1	2	3
2. estaba ocupado por otras cosas?	0	1	2	3
3. simplemente se le olvidó?	0	1	2	3
4. tenía demasiadas píldoras por tomar?	0	1	2	3
5. quería evitar efectos indeseados?	0	1	2	3
6. no quería que otros notaran que estaba tomando su medicación?	0	1	2	3
7. tuvo un cambio en su rutina diaria?	0	1	2	3
8. sintió que la droga era tóxica o dañina?	0	1	2	3
9. se durmió para el momento de la dosis?	0	1	2	3
10. se enfermó?	0	1	2	3
11. se sentía deprimido/agotado?	0	1	2	3
12. tuvo problemas con tomarse la dosis en momentos específicos (con las comidas, con el estómago vacío, etc.?)	0	1	2	3
13. se quedó sin píldoras?	0	1	2	3
14. se sentía bien?	0	1	2	3

Cuestionario de seguimiento de adherencia. Página 5

H. Las siguientes preguntas son sobre síntomas que ha podido tener en las últimas cuatro semanas. Por favor marque el cuadro que mejor describe cuánto le molesta cada síntoma.

	No tengo este síntoma	Tengo este síntoma y...			
		No me molesta	Me molesta un poco	Me molesta mucho	Me molesta terriblemente
1. Fatiga o pérdida de energía	0	1	2	3	4
2. Fiebre, escalofríos o sudoración	0	1	2	3	4
3. Mareos	0	1	2	3	4
4. Dolor, hormigueo o adormecimiento en las manos o pies	0	1	2	3	4
5. Trastornos de memoria	0	1	2	3	4
6. Náuseas o vómitos	0	1	2	3	4
7. Diarrea	0	1	2	3	4
8. Tristeza o depresión	0	1	2	3	4
9. Nervios o ansiedad	0	1	2	3	4
10. Insomnio	0	1	2	3	4
11. Problemas de piel (piel seca, picazón o enrojecimiento)	0	1	2	3	4
12. Tos o dificultad para respirar	0	1	2	3	4
13. Dolor de cabeza	0	1	2	3	4
14. Pérdida de apetito o cambios en el sabor de las comidas	0	1	2	3	4
15. Dolor abdominal	0	1	2	3	4
16. Dolor muscular o articular	0	1	2	3	4
17. Problemas al tener relaciones sexuales como pérdida de interés o falta de satisfacción	0	1	2	3	4
18. Aumento de peso	0	1	2	3	4
19. Pérdida de peso	0	1	2	3	4
20. Pérdida del cabello	0	1	2	3	4

Gracias por completar este cuestionario.

La información que ha suministrado ayudará al desarrollo de medidas para optimizar los regímenes de tratamiento para los pacientes con VIH y para comprender factores que afectan la eficacia de los regímenes actuales.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
HOSPITAL VARGAS DE CARACAS
POSTGRADO DE MEDICINA INTRENA

**INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: FACTORES
PREDICTORES DE FALLA INMUNOLÓGICA Y FALLA VIROLÓGICA EN
PACIENTES ADULTOS**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Planilla / Paciente No. _____

Por medio del presente documento hago saber que yo, _____, portador de la Cédula de Identidad No. _____, de _____ años de edad, autorizo mi participación en la investigación titulada: “INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: FACTORES PREDICTORES DE FALLA INMUNOLÓGICA Y FALLA VIROLÓGICA EN PACIENTES ADULTOS”, luego de haber recibido una explicación completa y comprensible y luego de haber tenido la oportunidad de hacer las preguntas que he considerado necesarias para aclarar mis dudas sobre la naturaleza y propósito de la misma. Me ha sido explicado el procedimiento de recolección de datos. Sin embargo, conservo el derecho a rehusarme a participar y a retirarme del estudio en cualquier momento, sin ninguna pérdida de beneficios como individuo o paciente, tales como recibir la atención adecuada o el tratamiento correspondiente a mi problema de salud. Mi identidad será conocida sólo por el personal participante en el estudio, y se me garantiza la confidencialidad de los resultados obtenidos en las pruebas hasta los límites permitidos por las leyes y regulaciones pertinentes. Asimismo, autorizo a realizar todas las determinaciones y los análisis que el investigador considere necesarios a partir de los datos obtenidos de mi historia y de los instrumentos que habré de responder. Cualquier información que pueda ser relevante para mi salud o para mi deseo de permanecer en el estudio me será brindada oportunamente. En pleno conocimiento de lo anteriormente expuesto, firmo conforme y libremente.

Firma del Participante

Firma del Testigo

Firma del médico tratante