

Ministerio de Salud Pública
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana



Título: Factores de progresión y supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada por VIH. IPK 2022 -2023.

Autor: Dr. Armando La Rosa Gonzalez.

Tutora: Dra. Milena Duque Vizcaíno. MsC.

Asesora: Dra. Lissette Pérez Santos. DrC.

Tesis para optar por el Título de Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales.

La Habana, 2024.

Resumen

Introducción: La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) no solo constituye un incommensurable problema de salud pública mundial, sino también un permanente reto.¹ **Objetivo:** Identificar los factores de progresión y la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada por VIH ingresados en el IPK entre 2022 y 2023. **Métodos:** Estudio observacional de cohorte retrospectivo, para definir la proporción de pacientes ingresados con enfermedad avanzada por VIH y explorar su asociación con variables clínicas, epidemiológicas y virológicas, así como su probabilidad de supervivencia desde su diagnóstico de VIH. **Resultados:** El grupo etario más frecuente fue el de 25-34 años con 32 pacientes (31,4%) y hubo un predominio del sexo masculino 75 ingresos (73,5%). El 31,4% de los pacientes ingresaron con un diagnóstico tardío y el 52,9% con enfermedad avanzada por VIH; el 51% tenía más de 5 años desde el diagnóstico de VIH y el 72,5% de los casos, ingresaron con recuento de Linfocitos TCD4 menor de 350 células. La tuberculosis pulmonar (21,7%) y la toxoplasmosis cerebral (16,7%) fueron las enfermedades oportunistas más frecuentes. De las variables estudiadas, el recuento de CD4 <349 células/mm³, el diagnóstico tardío, la anemia, la estabilidad durante el TARV y el tiempo de TARV formaron parte de un modelo estable de riesgo y de supervivencia para el desarrollo de enfermedades oportunistas. **Conclusión:** Los pacientes con inmunodepresión severa, no estables al TARV, con diagnóstico tardío de VIH y anemia, tuvieron mayor riesgo de asociación con enfermedades oportunistas y una supervivencia limitada.

Índice de contenido

Introducción.....	1
Objetivos	6
Marco Teórico	7
Material y Métodos	22
Resultados	33
Discusión.....	48
Conclusiones.....	57
Recomendaciones.....	58
Referencias Bibliográficas.....	59

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) no solo constituye un incommensurable problema de salud pública mundial, sino también un permanente reto.

1

Durante los años transcurridos desde que se reconoció el sida, se han hecho grandes avances en cuanto a mejorar la calidad y esperanza de vida de las personas infectadas por VIH. En el primer decenio de la epidemia, los avances fueron el resultado del perfeccionamiento del diagnóstico de los procesos de las enfermedades oportunistas, mejores tratamientos para las complicaciones agudas y crónicas y la introducción de la quimioprofilaxis para la neumonía por *Pneumocystis carinii* hoy reconocida como *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmosis, complejo de enfermedad por *Mycobacterium avium* e infecciones bacterianas. ¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estableció las metas para eliminar la pandemia de VIH para el 2030, momento en que se espera lograr que el 95% de los pacientes conozcan su diagnóstico de VIH, el 95% de estos estén en tratamiento antirretroviral y que el 95% tengan una carga viral no detectable, para reducir considerablemente la transmisión y controlar la epidemia. La OMS define la enfermedad avanzada por VIH como aquellos adultos que tienen nivel de linfocitos CD4+ igual o inferior a 200 células/mm³ o con estadio clínico 3 o 4 de la OMS. La mayoría de los pacientes que se presentan con enfermedad avanzada por VIH son aquellos en los cuales se detecta tardíamente la infección por VIH o pacientes con fracaso virológico por abandono del tratamiento o resistencia a la terapia antirretroviral (TAR) ²

La carga de morbilidad y mortalidad asociada a la infección por el VIH ha disminuido en los últimos decenios debido al aumento del acceso al tratamiento antirretroviral (TARV). No obstante, aproximadamente una de cada tres personas con infección por el VIH acude en busca de atención cuando ya presenta una infección avanzada; esta proporción es mayor en los entornos de ingresos bajos y medianos. Además, un número cada vez mayor de personas con infección por el VIH que acuden de nuevo en busca de atención tras un período de interrupción del tratamiento presenta una infección avanzada. ²

El riesgo de muerte de las personas con infección o enfermedad avanzada por el VIH es elevado, incluso después de iniciar el TARV; dicho riesgo aumenta a medida que disminuye la cifra de linfocitos CD4. Las causas de muerte más frecuentes son la tuberculosis, las infecciones bacterianas graves y la meningitis criptocócica.³

Las infecciones oportunistas, como su nombre lo indica, están presentes en el contexto de la inmunosupresión del paciente. Estos pueden experimentar diversos tipos de infecciones, producidas por hongos, bacterias o micobacterias, virus y protozoos, especialmente cuando el cumplimiento del tratamiento antirretroviral es deficiente.⁴

La prevalencia de infecciones oportunistas además de la detección tardía y el desconocimiento de los pacientes de su estado serológico, también se ha asociado con la respuesta inapropiada del sistema de salud. Algunas de estas infecciones causan discapacidad, reducen la expectativa de vida y provocan la utilización intensiva de los servicios de salud, especialmente de hospitalización y cuidados intensivos.⁴

En Cuba, Sonia Resik, en conjunto con otros investigadores, estudiaron las causas de muerte en los pacientes infectados con el VIH ingresados en el "Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí" (IPK) e identificaron que las causas de muertes más frecuentes fueron fundamentalmente las infecciones oportunistas del sistema respiratorio, dominando la infección por *P. jirovecii* en los pacientes, seguida por la TB pulmonar.⁵

Durante la segunda década de la epidemia se vio un progreso extraordinario en el tratamiento del paciente VIH con la introducción de la terapia antirretroviral. Por otra parte, se registraron avances continuos en la prevención y el tratamiento de las infecciones oportunistas. Asimismo, la utilización de la TARV ha modificado sustancialmente la evolución de la infección por VIH y el sida, colaborando en la disminución de la incidencia de infecciones oportunistas y mejorando la calidad y la esperanza de vida de las personas infectadas.¹

Como consecuencia de la TARV se pueden presentar toxicidades a corto y a largo plazo, generalmente reversibles; sin embargo, la resistencia es un fenómeno irreversible, por lo que es de gran relevancia considerar el historial de antirretrovirales (ARVs) del paciente

antes de decidir un cambio terapéutico, debido a la acumulación de mutaciones de resistencia a través del tiempo. ⁶

Actualmente la mayoría de personas bajo tratamiento en el mundo reciben el esquema preferente recomendado por la OMS, que consiste en una pastilla al día que combina las drogas Tenofovir, Lamivudina y Dolutegravir (TLD). Este es más eficaz, fácil de tomar, tiene menos efectos secundarios y puede ser utilizado por casi todas las personas con VIH. Además, es menos propenso a la aparición de resistencias a los tratamientos y tiene mejores tasas de supresión viral. ⁷

Justificación

En el mundo 39 millones de personas vivían con VIH a finales de 2023 sin embargo desde el pico alcanzado en 2004, los casos de muertes relacionadas con el sida se han reducido en más de un 69%, y en un 51% desde 2010. Respecto a las nuevas infecciones desde 2010 se reporta un descenso de alrededor de un 39%, desde 2,1 millones hasta 1,3 millones en 2023. Sin embargo, esto está muy lejos del objetivo de quedar por debajo de 370 000 para 2025, también por debajo de este objetivo a finales de 2023 se encuentra el acceso a la terapia antirretroviral por los pacientes que viven con el VIH con un total de 30,7 millones de personas respecto de los 34 millones establecidas como objetivo para 2025.⁸

En la región de las Américas, el 69% de las personas con VIH está bajo tratamiento antirretroviral, mientras que el resto aún no conoce su estado, no pudo iniciar o abandonó el tratamiento. En América Latina y el Caribe, 2 de cada 10 personas con VIH no saben que están infectadas y el 30% de las personas llega tarde al diagnóstico, cuando sus defensas están bajas y su vida en riesgo. ⁷

Las infecciones oportunistas continúan siendo una importante causa de morbi-mortalidad en los pacientes con enfermedad VIH/sida, especialmente los que no reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad, los que desconocen su condición serológica frente al VIH y, finalmente, en los sujetos que no mantienen una adecuada adherencia al tratamiento antirretroviral. ⁹

Los datos procedentes de varios países latinoamericanos revelan que el riesgo de infecciones oportunistas persiste en personas con el VIH incluso después del uso prolongado del tratamiento antirretroviral. Estudios previos realizados en América Latina han mostrado una alta prevalencia de infecciones oportunistas en personas con un diagnóstico tardío y con recuentos bajos de células CD4+, lo que confirma la relación bien documentada entre tener un sistema inmunitario debilitado y el riesgo de desarrollar una infección oportunista. ¹⁰

En Nicaragua la hospitalización de los pacientes con VIH/sida se debe principalmente a las infecciones oportunistas, siendo las más importantes: la neumonía comunitaria, tuberculosis pulmonar y la neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*. ⁴

En el paciente tratado desde su diagnóstico, la mediana en años de la aparición de enfermedades oportunistas es variable. Un estudio latinoamericano halló una mediana de tiempo de 2 años desde el inicio del tratamiento antirretroviral hasta la aparición de meningitis criptocócica. Este sorprendente hallazgo llevó a los investigadores a preguntarse si otras infecciones oportunistas podrían también surgir más tarde, a pesar del uso del tratamiento antirretroviral. ¹⁰

Al cierre de 2022 Cuba acumulaba 39 284 casos de VIH desde 1986 y 31 330 personas viviendo con el virus (PVV), siendo La Habana y Santiago de Cuba, con 13 077 y 2908 casos respectivamente, las provincias donde se concentra la mitad de los pacientes que viven con la enfermedad.¹¹ Las estadísticas cubanas reflejan una tendencia a la disminución de los casos de esta enfermedad entre 2021 y 2022 en (-113 casos), lo que representa una reducción de un 46,5%. Siendo notificados en este último 130 casos nuevos de la enfermedad para una tasa de incidencia de 11,7 casos x 10⁵ habitantes. ¹³ Sin embargo, según métodos estadísticos de estimación (spectrum), se considera que en Cuba faltan por diagnosticar 9 mil 482 personas con VIH, que desconocen su estado serológico, por lo que esto pudiera llevar a un incremento de pacientes con diagnóstico tardío en enfermedad avanzada por VIH. ¹¹

Los avances tecnológicos en salud han logrado el aumento de la supervivencia de las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (PVV). Tanto es así que diferentes estudios de los últimos años, han encontrado una probabilidad de

supervivencia en PVV con tratamiento antirretroviral (TAR) del 96% durante el primer año después del diagnóstico y hasta del 88% a los 15 años. Entre los factores descritos en la literatura que afectan la supervivencia de las PVV están: sexo masculino, edad >40 años, estadio clínico avanzado, bajo índice de masa corporal, el no uso temprano del TARV, el diagnóstico tardío de la enfermedad. En cuanto a los resultados de laboratorio también se han descrito variables pronóstico para mortalidad como: el bajo recuento de células TCD4+, la baja albúmina sérica, el recuento alto de glóbulos blancos, el porcentaje elevado de neutrófilos y la anemia.¹²

Teniendo en cuenta el conocimiento limitado acerca del comportamiento de enfermedad avanzada por VIH a nivel nacional, se considera oportuno realizar un estudio acerca de esta temática, lo que permitirá definir características clínicas, epidemiológicas y virológicas, así como las enfermedades oportunistas (EOs) más frecuentes

Problema Científico

Los pacientes con enfermedad avanzada por VIH presentan un aumento del riesgo de morir en los primeros meses tras este diagnóstico. Estos pacientes requieren un seguimiento más intensivo y un conjunto de intervenciones de atención de salud podrían reducir la morbilidad y la mortalidad en este grupo vulnerable.

Por tanto: conocer cuáles son los factores que contribuyen a la progresión de la enfermedad y la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada por VIH constituye el problema científico de la presente investigación.

Para dar respuesta a esta problemática fueron propuestos los siguientes objetivos:

Objetivos

General: Identificar los factores de progresión y la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada por VIH ingresados en el IPK entre 2022 y 2023.

Específicos:

1. Describir las variables epidemiológicas, clínicas y virológicas seleccionadas en el grupo de personas estudiadas.
2. Identificar las enfermedades oportunistas más frecuentes en los pacientes y su asociación con las variables incluidas en el estudio
3. Explorar la probabilidad de progresión a sida y supervivencia en el grupo de pacientes seleccionados, según las variables incluidas en el estudio.

Novedad Científica

Esta investigación aporta datos novedosos acerca del comportamiento clínico-epidemiológico y virológico de los pacientes con enfermedades oportunistas definitorias de sida de nuestro país que ingresan en el IPK y la probabilidad de ocurrencia de estas. Además de brindarnos un modelo predictivo sobre la función de supervivencia de estos pacientes, por lo que nos aporta sobre la base de la evidencia, herramientas sólidas para sustentar el programa de control de la infección por VIH/sida.

Marco Teórico

Generalidades

Los virus que producen la infección por VIH son retrovirus, los cuales son virus de ARN que se replican mediante un ADN intermediario, que depende del ADN polimerasa o retro transcriptasa (TR), proveniente del ARN y que se encuentra dentro del virión. Este conjunto enzimático permite copiar o transcribir información genética en forma de ARN, sólo atribuible a estos virus. ⁴

El VIH tiene una gran variabilidad genética y se puede clasificar en numerosos subtipos con una distribución geográfica muy diferente. El subtipo B dentro del grupo M del VIH tipo 1 (VIH – 1), es el más prevalente en los países desarrollados de Europa y América y el subtipo más ampliamente estudiado, del cual existe mayor conocimiento, tanto de sus características biológicas como de su respuesta al tratamiento antirretroviral. A pesar de esto la inmensa mayoría de las infecciones por VIH – 1 se origina por el resto de subtipos, llamados genéricamente recombinantes no – B y de recombinantes intersubtipo. ¹³

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la infección por VIH en 4 etapas: En la etapa 1 (infección por VIH) no hay afecciones relacionadas con el sida; además el recuento de células CD4+ es de al menos 500 células por microlitro (mm^3) o su porcentaje es al menos 29% de todos los linfocitos. En la etapa 2 (infección por VIH) el recuento de células CD4+ es de 350 – 499. En la etapa 3 (inmunosupresión avanzada por VIH): el recuento de células CD4+ es de 200 – 349 y la etapa 4 (sida), se caracteriza por recuentos de células CD4+ menor de 200 o el porcentaje es menos de un 15%. ¹⁴

Enfermedad avanzada por VIH

En el 2015, la OMS recomendaba que todas las personas con infección por el VIH comenzaran el TARV independientemente de su estado clínico o inmunitario y la mayoría de las directrices nacionales habían adoptado esta recomendación. Este paso hacia el inicio más temprano del TARV, junto con el mayor acceso a las pruebas de detección del VIH y al tratamiento de la infección por el VIH, dio lugar a una mejora general del estado de salud al inicio del TARV, tal como indica el aumento gradual de la mediana de la cifra de linfocitos CD4 al inicio del TARV observado en la mayoría de los entornos. ²

A pesar de este progreso, gran parte de las personas con infección por el VIH siguen acudiendo en busca de atención cuando ya presentan una infección avanzada por el VIH, definida como la presencia de una cifra de linfocitos CD4 <200 células/mm³ o una enfermedad del estadio clínico 3 o 4 según la clasificación de la OMS. El riesgo de fallecimiento de estas personas es elevado, incluso después de iniciar el TARV; dicho riesgo aumenta a medida que disminuye la cifra de linfocitos CD4, sobre todo cuando es <100 células/mm³. La infección avanzada por el VIH también se asocia a un aumento de los costos de la atención de salud. ²

En España al cierre de 2021 el porcentaje de casos con Enfermedad avanzada por el VIH fue del 30,1% y con diagnóstico tardío de 49,8%, siendo mayor en las mujeres, aunque la diferencia entre ambos sexos no fue significativa estadísticamente. ¹²

Según las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los antirretrovirales (ARVs) del 2016, se debe ofrecer un conjunto de intervenciones que incluya el tamizaje, el tratamiento y la profilaxis de las principales infecciones oportunistas, el inicio rápido del TARV y el apoyo intencionado de la adhesión al tratamiento a todas las personas que acudan en busca de atención con una infección avanzada por el VIH. ²

Otras causas de mortalidad en las personas con infección avanzada por el VIH que son menos frecuentes y no se tratan en estas directrices son el sarcoma de Kaposi, las infecciones gastrointestinales y la insuficiencia renal. ²

Situación Epidemiológica

En 2023 alrededor de 630 000 [500 000 – 820 000] personas murieron de enfermedades relacionadas con el sida en todo el mundo, frente a los 2,1 millones [1,6 millones – 2,7 millones] de 2004 y los 1,3 millones [1 000 000 – 1,7 millones] de 2010. No obstante, la mortalidad relacionada con el sida ha disminuido un 56% entre las mujeres y las niñas y un 47% entre los hombres y los niños desde 2010. ⁸

Las infecciones oportunistas ocurren como consecuencia de la inmunodepresión de los pacientes infectados por VIH y han sido por años su principal causa de mortalidad. Entre las más frecuentes en el mundo figuran: a) la tuberculosis (causada por el *Mycobacterium tuberculosis*), las infecciones por el complejo *Mycobacterium avium*, la neumonía

bacteriana y la septicemia; b) Enfermedades protozoarias como la toxoplasmosis, criptosporidiosis e isosporidiosis; c) Enfermedades micóticas, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la candidiasis, criptococosis (meningitis criptocócica); d) Enfermedades víricas, como las causadas por el *citomegalovirus*, el virus del *herpes simple* y e) Neoplasias asociadas al VIH como el Sarcoma de Kaposi y el linfoma. ¹⁵

Las prevalencias de las diferentes enfermedades difieren según las áreas geográficas. Así, en África son más frecuentes las infecciones intestinales en relación con los países occidentales. En España, con una alta endemia de infección tuberculosa respecto a los países europeos circundantes, la tuberculosis era la infección oportunista más frecuente. Las que son propias de América Latina y el Caribe, con características que las clasifican como infecciones oportunistas, son la *leishmaniasis*, *isosporidiasis*, *paracoccidioidomicosis*, entre otras. ¹⁵

En Colombia a diferencia de lo que sucede en los países desarrollados, las hospitalizaciones para los pacientes con sida se deben particularmente a infecciones oportunistas, especialmente la tuberculosis, la candidiasis esofágica y la encefalitis por toxoplasma. En este país se han realizado estudios aislados sobre la prevalencia de las infecciones oportunistas y se cuenta con datos muy generales sobre su prevalencia en personas con HIV. Los datos disponibles al respecto mostraron que la prevalencia de estas es significativamente mayor en hombres, en mayores de 40 años, poblaciones desplazadas, indígena, así como aquellos con discontinuidad en el tratamiento antirretroviral. Sin embargo es necesario aclarar que en gran medida la prevalencia de las infecciones oportunistas puede cambiar según la calidad del sistema de salud y de la atención del registro y la notificación. ³

En Cuba diversos artículos sobre estudios realizados al respecto, afirman que las infecciones oportunistas marcadoras de sida más frecuentes son la neurotoxoplasmosis, la tuberculosis pulmonar, la candidiasis esofágica, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y el síndrome de desgaste por sida. ^{16,17}

Conocer las características clínico – virológicas y epidemiológicas de las infecciones oportunistas ha sido durante varios años uno de los principales objetivos de las investigaciones que se realizan en la rama de la Infectología del VIH/sida. Según la

publicación de 2022 de la peruana Espinoza Susel y col, en el estudio realizado en un hospital de atención terciaria en India en el 2018, con el objetivo de determinar las manifestaciones neurológicas en relación con el recuento de linfocitos CD4+ en pacientes VIH/sida, y se halló que la cefalea y la fiebre eran las principales manifestaciones clínicas; la meningitis tuberculosa la complicación neurológica más frecuente, relacionada en más de la mitad de los casos con un recuento de linfocitos CD4 entre 100 – 199 células. ¹⁸

A nivel nacional en Perú, Vela –Fachín H, y col, realizaron un estudio en el Hospital Regional de Loreto en el período de 2011 – 2013, en el que hallaron que los casos fallecidos por la infección VIH/sida se encontraban en pacientes entre 18 – 50 años, principalmente del sexo masculino. ¹⁸

El grupo de estudio Uruguayo de VIH, en un estudio realizado en 795 pacientes con diagnóstico de VIH en el período de julio de 2018 a mayo de 2021, obtuvo que el mayor porcentaje de los casos eran hombres y en cuanto a la orientación sexual el mayor porcentaje de estos tenía sexo con hombres, mientras que en las mujeres un 2% tenía sexo con otras mujeres y un 1% bisexual. En el estudio el 49,4% llevaba más de 10 años viviendo con el VIH y el 25% estaban en estadio sida, ya sea por haber padecido una enfermedad oportunista o por conteo de CD4 < 200 células/mm³. ¹⁹

En relación a las comorbilidades que pudieran guardar relación con la aparición de enfermedades oportunistas o la progresión a la fase sida de la infección por VIH, no se dispone de una sólida evidencia científica. No obstante, se ha observado un aumento de la frecuencia de enfermedades cardiovasculares en personas con sida, sobre todo hipertensión. Sin embargo, no se sabe si esto está relacionado al aumento de la sobrevivencia de los pacientes, que llegan al envejecimiento; si tiene relación con la propia infección por VIH; si se atribuye a la terapia antirretroviral (TARV), como consecuencia de los efectos adversos de los fármacos; o si todos estos factores guardan relación con la aparición de enfermedades cardiovasculares. ²⁰

El hábito de fumar constituye una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo. Por ende, un adecuado control de este hábito en las PVV/sida es prioritario ya que se trata de una población especialmente susceptible al efecto nocivo del tabaco, pues implica una peor respuesta viral e inmunológica al tratamiento de esa enfermedad. Indican

los estudios realizados al respecto que la prevalencia de tabaquismo en estos pacientes duplica a la población en general. ²¹

Situaciones Clínicas Diagnósticas de sida

Como se ha hecho referencia con antelación, la infección crónica por el VIH y el agotamiento de los linfocitos CD4+ acaban provocando el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), que puede diagnosticarse por la presencia de ciertas enfermedades oportunistas definitorias del sida. Estas incluyen un amplio espectro de infecciones bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias, así como varias enfermedades malignas y afecciones generalizadas. A continuación aparecen enumeradas cada una de estas entidades que marcan la fase sida en los PVV adultos (CDC 1993).²²

1. Cáncer cervical (invasivo).
2. Candidiasis esofágica.
3. Candidiasis de tráquea, bronquios o pulmones.
4. Coccidioidomicosis (extrapulmonar o diseminada).
5. Criptococosis (extrapulmonar).
6. Criptosporidiosis, intestinal crónica (> 1 mes de duración).
7. Encefalopatía asociada al VIH.
8. Enfermedad por citomegalovirus que no afecte a hígado, bazo y nódulos.
9. Herpes simple: úlceras crónicas (> 1 mes de duración); o bronquitis, neumonitis o esofagitis.
10. Septicemia recurrente por Salmonella.
11. Histoplasmosis (diseminada o extrapulmonar).
12. Isosporiasis (intestinal crónica > 1 mes de duración).
13. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
14. Linfoma inmunoblástico.
15. Linfoma cerebral primario.
16. Linfoma de Burkitt.
17. *Mycobacterium avium complex* o *Mycobacterium kansasii* (diseminada o extrapulmonar).

18. *Mycobacterium*, otras especies o especies sin identificar (diseminada o extrapulmonar).
19. Neumonía (recurrente)
20. Neumonía por *Pneumocistis Jirovecii*
21. Retinitis por citomegalovirus con (pérdida de la visión).
22. Sarcoma de Kaposi
23. Síndrome de Emanación por VIH
24. Toxoplasmosis cerebral
25. *Mycobacterium tuberculosis* (extrapulmonar o diseminada)
26. Leishmaniasis visceral (kala – azar). ²²

Por lo expuesto con antelación, el conteo de linfocitos CD4+ se utiliza en personas VIH al momento del diagnóstico y periódicamente para monitorear la evolución de la respuesta inmunológica independiente del uso de la terapia antirretroviral. Según el estado de inmunosupresión de los PVV/sida tras la era del empleo ARVs, entre las infecciones oportunistas más frecuentes figuran la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, la cual puede presentarse con todos los recuentos de CD4+. Hasta finales de 2020 se estimaba que entre el 3 y el 16% de los pacientes con VIH no tratados tienen riesgo anual de activación de la enfermedad tuberculosa, mientras que el riesgo de por vida entre las personas VIH negativas con tuberculosis latente era de aproximadamente 5%. La enfermedad de tuberculosis pulmonar (TBp), definida como enfermedad clínicamente activa, a menudo con frotis y cultivos positivos, puede desarrollarse poco después de la exposición a organismos de *M. tuberculosis* (enfermedad primaria) o después de la reactivación de una infección latente, pues los bacilos tuberculosos viables pueden persistir durante varios años, condición conocida como infección tuberculosa latente (LTBI). ⁴

Tabla 1. Relación Relación entre el número de CD4 y la aparición de enfermedades ²³

Linfocitos CD4/ mm ³	Enfermedades
<350	Candidiasis vulvovaginal, tuberculosis pulmonar, sarcoma de Kaposi, linfoma de Hodgkin
<200	Linfoma no Hodgkin, neumonía por PCP, tuberculosis diseminada, diarrea por <i>Cryptosporidium</i>
<100	Candidiasis esofágica, toxoplasmosis Cerebral
<75	Meningitis criptocócica, histoplasmosis Diseminada
<50	Linfoma del SNC, infección diseminada por bacterias atípicas, retinitis por citomegalovirus

Por otro lado encontramos a la enfermedad por coccidias, cuya forma sintomática después de la infección por el VIH incrementa el riesgo de aparición en los pacientes cuando el recuento de CD4+ es <250 células/mm³. Esta es causada por un hongo que habita en el suelo y que consiste en dos especies, *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*. La mayoría de los casos de coccidias asociadas al VIH se han informado en áreas en las que la enfermedad es altamente endémica. ⁴

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), sigue siendo una de las principales causas de infecciones oportunistas en este grupo de personas, principalmente en aquellos con un recuento celular bajo (<200 células/mm³), como aquellos que desconocen su estado serológico o no reciben atención médica. Su modo de transmisión es a través de la ruta aérea. Los estudios serológicos muestran que la infección primaria ocurre temprano en la vida, con el 75% de los humanos infectados a la edad de cuatro años. Inicialmente se creía que la PCP permanecía en estado latente a menos que el paciente quedara inmunodeprimido; sin embargo, esto puede no tener en cuenta todos los casos de PCP.

Los estudios en animales y humanos han demostrado la eliminación del organismo y hay una evidencia de transmisión de persona a persona y posiblemente a través de depósitos ambientales. ⁴

Las manifestaciones clínicas de la PCP son generalmente de inicio gradual y se caracterizan por fiebre (80 a 100%), tos (95%) y disnea (95%) que progresan de días a semanas. El paciente como promedio tiene síntomas pulmonares durante aproximadamente 3 semanas antes de la presentación. Los pacientes pueden describir la fatiga con actividades habituales que antes se realizaban sin dificultad. La tos es generalmente no productiva. Otros síntomas incluyen fatiga, escalofríos, dolor en el pecho y pérdida de peso. Aproximadamente del 5 al 10% de los pacientes son asintomáticos. ⁴

La histoplasmosis por su parte se presenta generalmente con un recuento de CD4+ <150 células/mm³, esta es causada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*. La infección por hongos es endémica en el centro y sur – centro de los Estados Unidos, donde es especialmente común en los valles de los ríos Ohio y Mississippi. La histoplasmosis también se encuentra en América Latina y el Caribe y con menos frecuencia en otras partes del mundo. En áreas endémicas la tasa de incidencia anual puede acercarse al 5% entre las personas con VIH. Dicha infección se adquiere por inhalación de microconidios que se forman en la fase micelial del hongo en el medio ambiente. Su diseminación asintomática en el contexto de la infección, más allá de los pulmones es común y la inmunidad celular es crítica para controlar la infección. La inmunidad celular disminuida puede conducir a la reactivación de una infección focal inactiva adquirida años antes; este es el supuesto mecanismo para la aparición de la enfermedad en áreas no endémicas. ⁴

La criptococosis y la criptosporidiosis son enfermedades que se presentan en aquellos PVV con un recuento de CD4+ <100 células/mm³. La mayoría de las infecciones criptocócicas asociadas al VIH son causadas por *Cryptococcus neoformans*. Aunque la infección criptocócica comienza en los pulmones, la meningitis es la manifestación más frecuente de criptococosis entre las personas con inmunosupresión avanzada. Sin embargo, la infección se caracteriza más adecuadamente como meningoencefalitis en lugar de meningitis, ya que el parénquima cerebral casi siempre está involucrado en el examen histológico. En cambio la criptosporidiosis es causada por varias especies del

parásito protozoario *Cryptosporidium*, que infecta la mucosa del intestino delgado y, si es sintomática, la infección generalmente causa diarrea. *Cryptosporidium* también puede infectar otros sitios gastrointestinales y extraintestinales, especialmente en individuos cuyos sistemas inmunes están suprimidos. ⁴

Cuando el recuento de linfocitos CD4+ está por debajo de las 50 células/ mm³, las infecciones oportunistas marcadoras de sida de mayor prevalencia que se presentan en los pacientes VIH son la retinitis por citomegalovirus, la enfermedad diseminada y la linfadenitis focal por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) y la encefalitis por *toxoplasma gondii*. ⁴

El citomegalovirus (CMV) es un virus de ADN bicatenario de la familia del virus del herpes, que puede causar enfermedad diseminada o localizada de órganos terminales en pacientes infectados por VIH con inmunosupresión avanzada. Antes de la terapia antirretroviral potente, se estima que el 30% de los pacientes con sida experimentaron retinitis por CMV en algún momento entre el diagnóstico de sida y la muerte. Para aquellos con retinitis por CMV establecida, la recurrencia de las lesiones activas se produce a una tasa sustancialmente menor que la observada en la era anterior a la TAR. Sin embargo, incluso para aquellos con recuperación inmune suficiente para interrumpir la terapia anti-CMV, es decir, recuentos de CD4 +> 100 células / mm³, la recaída de la retinitis ocurre a una tasa de 0.03 / persona-año y ocasionalmente puede ocurrir con recuentos de CD4 altos, como 1,250 células / mm³. ⁴

A diferencia de otras infecciones oportunistas en pacientes con sida, se cree que la infección por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) es el resultado de una adquisición reciente en lugar de una reactivación, ya que no existe infección latente con este organismo. Los portales de entrada para el organismo parecen ser el tracto respiratorio y gastrointestinal con bacteriemia después de la diseminación a través de los vasos linfáticos. En las personas que viven con VIH con inmunosupresión avanzada que no están en tratamiento antirretroviral, la enfermedad MAC a menudo es una infección diseminada de múltiples órganos, aunque también se puede observar una enfermedad localizada. Los primeros síntomas pueden ser mínimos y pueden preceder a la micobacteremia detectable por varias semanas. ⁴

La toxoplasmosis es la infección más común del sistema nervioso central en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida que no reciben la profilaxis adecuada. La enfermedad parece ocurrir casi exclusivamente debido a la reactivación de quistes de tejido latente. La infección primaria ocurre después de comer carne poco cocida que contiene quistes de tejido o ingerir ooquistes que se han eliminado en las heces de los gatos y se han esporulado en el medio ambiente, un proceso que lleva al menos 24 horas. En los Estados Unidos, el consumo de mariscos crudos, incluidas ostras, almejas y mejillones, se identificó recientemente como un nuevo factor de riesgo de infección aguda. Pero debemos señalar que la probabilidad de desarrollar toxoplasmosis reactivada es tan alta como 30% entre los pacientes con sida con un recuento de CD4+ <100 células / microlitros que son seropositivos a toxoplasma y no reciben profilaxis efectiva o terapia antirretroviral. ⁴

La Progresión a la Fase sida una problemática de abordaje multifactorial en PVV

El diagnóstico tardío (DT) de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha definido como la presencia de menos de 350 CD4/ mm³ al diagnóstico de VIH. Este supone un importante problema de salud pública tanto en Europa como en otras latitudes del mundo, ya que aumenta la morbilidad de los pacientes afectados (hasta 8 – 10 veces) y el riesgo de desarrollar eventos definitorios de sida (EDS), puesto que los pacientes que inician el tratamiento antirretroviral (TARV) con un menor número de linfocitos tardan más en recuperar la inmunidad. Los pacientes con CD4 inferiores a 200/mm³ o un EDS en el momento del diagnóstico presentan un riesgo de muerte de 5,22 veces superior al de los que no se presentan con DT. ²⁴

La terapia antirretroviral (TARV), ha constituido uno de los avances más significativos en el control de la epidemia de VIH/sida, ha permitido reducir la morbilidad y mortalidad en las personas que viven con el VIH (PVV). Sin embargo, debido a que la TARV no ha sido capaz de erradicar el virus del organismo se ha necesitado que el tratamiento sea de por vida. En Cuba la TARV comenzó en el año 2001 con el empleo en los esquemas de primera y segunda línea de antirretrovirales (ARVs) genéricos, producidos por la industria biofarmacéutica nacional. ²⁵

Esta terapia a pesar de ser uno de los factores protectores primordiales de los pacientes VIH/sida, puede ocasionar alteraciones metabólicas como hipercolesterolemia (aumento del colesterol en la sangre) y resistencia a la insulina, que aumentan el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. ²¹

Las clases de ARVs con las que se cuenta en la actualidad son: inhibidores análogos de nucleósidos de la TR (INTR), inhibidores no análogos de nucleósidos de la TR (INNTR), inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores de entrada e inhibidores de la integrasa (IIN). La terapia antirretroviral de primera línea, se basa en la utilización de las tres primeras clases de fármacos como triterapia, habitualmente dos INTR, o bien INTR más un IP. ⁶

Sin tratamiento antirretroviral, la infección por VIH toma entre 5 y 10 años hasta que el paciente progresa a sida, lo más común es entre 8 y 10 años. Debido a la observación de una tendencia al incremento de los pacientes que desarrollan sida pocos años después del diagnóstico de VIH, en Cuba se decidió realizar una investigación por parte de científicos del "Instituto de Medicina Tropical IPK", acerca de la Variante Viral de VIH – 1 asociada con rápida progresión a sida en individuos cubanos. Los resultados del mismo indicaron que el subtipo *CRF19_cpx*, como predictor más fuerte de progresión rápida a sida, pues este es un virus con alta adecuación evolutiva, se replica de manera eficiente activando la respuesta inmune, lo que incrementa los niveles de quimiocina de regulación por activación expresada y secretada por linfocitos T o *RANTES* (por sus siglas en inglés), que bloquearía el correceptor de entrada de VIH (CCR5) promoviendo el cambio del virus a X4, explicando potencialmente la rápida progresión a sida. ²⁶

Varios investigadores del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí en el año 2007 realizaron un estudio con el objetivo de determinar la influencia de la recombinación viral en la evolución de pacientes infectados por el VIH – 1. El tiempo medio de progresión a sida fue mayor en pacientes recombinantes, así como la probabilidad de supervivencia a los 10 años, con respecto al grupo de pacientes no recombinantes.²⁷

Las cepas del VIH – 1 se han clasificado en 3 grandes grupos según su homología genética, empleando fundamentalmente los genes env y gag y más recientemente pol. Estos son el grupo M (main o principal), el grupo O (outlier) y el grupo N (no M, no O). El grupo M se ha dividido en 9 subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J, K) y en cepas recombinantes

circulantes (CRF) o formas recombinantes únicas (URF). Las CRF se forman por fragmentos genómicos de distintos subtipos y se caracterizan por tener puntos de recombinación comunes y conocidos, así como por haber sido reconocidos en más de 3 individuos relacionados epidemiológicamente. Las URF se han encontrado en individuos aislados o en grupos de personas infectadas relacionadas epidemiológicamente y no comparten los puntos de recombinación intersubtipo con las CRF conocidas, lo que permite agruparlas con ellas. Se han descrito alrededor de 32 CRF y su número aumenta constantemente, estas se denominan por un número de orden y por los subtipos genéticos que los han originado. ¹³

Hay varios factores involucrados en el éxito de la TARV y uno de los principales inconvenientes a falla virológica, además de las toxicidades, es la resistencia a fármacos antirretrovirales (ARVs). En diversos estudios poblacionales, entre 30 y 63% de los pacientes fallan al año de haber iniciado tratamiento. ⁶

La resistencia del VIH a los medicamentos ARVs está definida por la aparición de mutaciones, principalmente sobre el *genpol*, en específico a nivel de la transcriptasa reversa (TR) y de la proteasa viral. Estas mutaciones determinan una reducción en la susceptibilidad de la cepa viral del paciente a los fármacos, comparado con la cepa salvaje del paciente sin mutaciones. Para evaluar la resistencia es necesario realizar pruebas fenotípicas y genotípicas. Estas últimas detectan mutaciones si están presentes en más de 20% de la población viral. Las mutaciones asociadas a resistencia se presentan generalmente en el contexto de la presión selectiva que ejercen los fármacos ARVs, por lo que al suspender o discontinuar la terapia, las cepas mutantes por su menor capacidad replicativa en relación a la cepa salvaje, se va transformando en poblaciones minoritarias (menos del 20%), y no podrán ser detectadas por las técnicas habituales de genotipificación. Al reinstalar los fármacos a los que se desarrolló resistencia o con resistencia cruzada, puede resultar una rápida reaparición de las cepas mutantes. La mayoría de las recomendaciones de los estudios de genotipificación concuerda en indicar su uso frente a fracaso virológico, respuesta virológica sub – óptima, mujeres embarazadas con los mismos criterios anteriores, accidentes laborales y primoinfección, dependiendo de la epidemiología local, principalmente indicada en países con niveles de resistencia primaria o transmitida > 5 – 10%. ⁶

El grado de resistencia que presentan los ARVs depende de la barrera genética de cada fármaco en particular o grupo de ARVs, la que está definida por el número de mutaciones que se requiere para provocar resistencia. Fármacos con una baja barrera genética pueden requerir de una sola mutación para producir resistencia, como es el caso de lamivudina con la mutación M184V o efavirenz con la mutación K103N. Una alta barrera genética en cambio está definida por un gran número de mutaciones necesarias para inducir resistencia, como es el caso de la mayoría de los inhibidores de proteasas (IP).⁶

Son varios los factores que influyen en el desarrollo de resistencia a los ARVs y dependen por un lado del virus, como es la alta tasa de mutaciones espontáneas debido a errores en la acción de la reverso transcriptasa (TR) (3×10^{-5}), lo que explica la alta variabilidad genética del VIH, pero también contribuyen, la alta tasa replicativa del virus y *turnover* (renovación) de (10^{-8} - 10^{-9} partículas virales al día) y los reservorios latentes, tanto celulares o anatómicos. Se ha estimado que se incorpora al genoma viral un promedio de 0,1 a 1 mutación por cada ciclo de replicación. Así en un mismo individuo, la población tendrá una gran diversidad genética, lo que se denomina *quasi – especies*. Por otro lado está presente con problemas de adherencia, elemento clave en la generación de variantes resistentes, o efectos adversos a los ARVs y, finalmente, determinan también resistencia factores propios de los ARVs, como la presión selectiva y concentraciones sub – terapéuticas. Además, el uso de monoterapias y biterapias en el pasado, de alguna manera han contribuido al desarrollo de resistencia.⁶

Control Semántico

Enfermedades oportunistas: se denominan infecciones oportunistas a aquellas que se presentan en pacientes inmunodeprimidos y definen el estadio sida, que se asocia a un conteo de CD4+ menor a 200 células/ mm³. ^{1,4,17}

Resistencia a la TARV: es la pérdida total o parcial de la susceptibilidad de los ARVs, por la presencia de mutaciones, las que representan cambios en el genoma viral. ⁶

Resistencia primaria o transmitida: es aquella que se presenta en pacientes que no han recibido aún TARV, debido a la adquisición de un virus que posee mutaciones asociadas a resistencia. ⁶

Resistencia secundaria o adquirida: surge en el contexto de un paciente en TARV, bajo la presión selectiva de los ARVs. ⁶

Mutaciones que confieren resistencia a los inhibidores nucleósidos de la retro o reverso transcriptasa (INTR): cambios ocasionados en primer lugar por aumento en la fosforólisis vía ATP o pirofosfato (pirofosforólisis). Mediante una hidrólisis se produce la remoción de los INTR incorporados a la cadena de ADN, lo que permite continuar la síntesis de la cadena. Por este mecanismo inducen resistencia las mutaciones TAM (sigla en inglés para "mutaciones asociadas a timidina") que aparecen gradualmente y son seleccionadas por zidovudina (AZT) y delavardina (D4T). Y en segundo lugar por disminución de unión al sustrato o discriminación. Se genera una inhibición estérica, ya que las mutaciones determinan un cambio estructural (cercano al sitio catalítico) de la TR, permitiéndole así discriminar entre los INTR, a favor de la incorporación de los desoxinucleótidos trifosfatos (NTP), a la cadena de ADN. Por este mecanismo inducen resistencia. ⁶

INTR: son "prodrogas" que requieren ser trifosforiladas por las quinasas celulares para ser activadas. Una vez fosforilados compiten con los desoxinucleótidos trifosfatos (dNTP) naturales. Al incorporarse a la cadena de ADN en formación, bloquean su elongación y finalizan su síntesis. ⁶

Mutaciones que confieren resistencia a los inhibidores no nucleósidos de la retro o reverso transcriptasa (INNTR): Los INNTR se unen a un bolsillo hidrofóbico cercano al sitio catalítico de la enzima y mediante una inhibición alostérica desplazan residuos aspárticos asociados al sitio de unión a la polimerasa. Las mutaciones responsables de resistencia a estos ARVs se encuentran en el bolsillo hidrofóbico de unión. Una mutación puntual puede generar un alto nivel de resistencia a uno o todos los INNTR y emerge rápidamente si éstos son administrados como monoterapia, o en terapia combinada con supresión parcial. ⁶

INNTR: a diferencia de los INTR, no requieren activación celular y actúan directamente en el bloqueo de la actividad enzimática. ⁶

Mutaciones que confieren resistencia a inhibidores de proteasas (IP): está mediada por cambios estructurales en el bolsillo de unión a estos ARVs, determinando reducción de la afinidad por los IP. Las mutaciones en otros sitios de la proteasa son menos obvias y parecen involucrar mecanismos de alteración en la catálisis enzimática, estabilidad del dímero enzima-sustrato, alteraciones en la cinética enzimática o perturbaciones estructurales mayores. ⁶

Mutaciones que confieren resistencia a los inhibidores de integrasa (IIN): Los cambios originados se encuentran fundamentalmente próximos al centro catalítico de la enzima, entre las posiciones 66 y 155. ⁶

Estabilidad durante la TARV: administración de ARVs durante al menos 12 meses; ausencia de reacciones adversas a los fármacos que hagan necesario el seguimiento periódico; ausencia de enfermedades en curso; y buena comprensión de la adhesión y de los datos indicativos del tratamiento exitoso (2 determinaciones consecutivas de carga viral con valores indetectables o, cuando no se haga el seguimiento de la carga viral, un aumento de la cifra de linfocitos CD4, o un valor superior a 200 células CD4/mm³) y una medición objetiva de la adhesión al tratamiento. ²

Material y Métodos

Diseño de Investigación: De acuerdo a los objetivos planteados se desarrolló un estudio observacional de cohorte retrospectivo, para definir la proporción de pacientes ingresados con enfermedad avanzada por VIH y explorar su asociación con variables clínicas, epidemiológicas y virológicas, así como su probabilidad de supervivencia desde su diagnóstico con el VIH a partir de las variables descritas.

Universo y Muestra: La muestra estuvo constituida por todos los pacientes con VIH/sida cumplieron con los siguientes criterios de inclusión

Criterios de inclusión: Pacientes VIH de ambos sexos ingresados en el IPK, con sospecha enfermedades oportunistas definitiva de sida (EDS) confirmadas al diagnóstico y no confirmadas.

Criterios de exclusión: pacientes seropositivos al VIH que ingresaron por otras causas, dígame Enfermedad Renal Crónica, chequeo general.

La selección de los sujetos incluidos en el estudio se realizó a través de un muestreo no probabilístico por conveniencia, según el criterio de los expertos a cargo, teniendo en cuenta el tiempo, y las posibilidades reales para realizar la investigación, siempre tomando con reserva los resultados del estudio.

Definición y Operacionalización de las Variables

Variables Dependientes:

Casos de oportunistas: (número, proporciones y tasas) de ingresos por enfermedades infecciosas o tumorales causadas por patógenos oportunistas (en piel, aparato respiratorio, digestivo y SNC)

Enfermedad Avanzada por VIH

Variables independientes:

Género

Edad

Hábitos Tóxicos

Comorbilidades asociadas

Ingreso en UCI

Fecha de Diagnóstico por VIH

Fecha en que Marca sida

Supervivencia

Diagnóstico Tardío por VIH

Enfermedad Avanzada por VIH

Estabilidad durante el TARV

Demora en el Tratamiento con ARVs

Fecha de Inicio de TARV

Tiempo de TARV

Número de Esquemas de ARVs

Diagnóstico tardío de infección por VIH

Valor de Hemoglobina (Hb)

Subtipo viral

Conteo de CD4

Carga Viral Plasmática (VIH)

Tabla 2. Operacionalización de las Variables

Para la realización de esta investigación fueron operacionalizadas las siguientes variables, que dieron salida a los objetivos trazados.

VARIABLE	TIPO	ESCALA	DESCRIPCIÓN	Indicador
Epidemiológicas				
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino: 0 Femenino: 1	Según sexo biológico.	Proporción
Edad	Cuantitativa Discreta	15– 24 años: 1 25- 34 años:2 35 – 44 años: 3 45 – 54 años: 4 55 -64 años: 5 65 -74 años: 6 75 – 84 años: 7	Edad en años según tenga cumplidos al momento del diagnóstico de VIH	Proporción, Media
HábitosTóxicos	Cualitativa nominal dicotómica	No: 2 Sí: 1	Hábito de fumar, consumo de alcohol ocasional o habitual, drogas.	Proporción
Año de Diagnóstico por VIH/sida *UA: tiempo	Cuantitativa Discreta	1990 – 2000: 0 2001 -2011: 1 2012 – 2022: 2 2023: 3	Año en que se diagnóstica la infección por VIH/sida	Proporción

Tiempo de TARV *UA: individuo	Cuantitativa Discreta	< 1 año: 0 1 – 4 años: 1 ≥ 5 años: 2	Lapso de tiempo en el que el paciente recibió TARV	Proporción
Demora en el tratamiento con ARVs	Cuantitativa Discreta	< 1 mes: 0 1 – 4 meses: 1 ≥ 5 meses: 2	Tiempo que demora el paciente en recibir tratamiento con ARV	Proporción
Número de Esquemas de ARVs *UA: individuo	Cualitativa nominal politómica	1 solo esquema: 0 Dos esquemas: 1 Más de dos esquemas: 2	Total de TARV que ha recibido el paciente al ingreso	Proporción
Supervivencia *UA: tiempo	Cuantitativa Discreta	≤ 36 meses : 0 36 - 84 meses : 1 ≥ 120 meses : 2	Tiempo transcurrido del diagnóstico de VIH hasta que presenta una Enfermedad Oportunista	Proporción
VARIABLES CLINICAS				
Casos de Enfermedad Oportunista *UA: individuo	Cualitativa nominal politómica	TB pulmonar: 0, Toxoplasmosis: 1, Herpes Virus:2; PCP: 3, Criptococosis: 4, Coccidioidomicosis: 5 Sarcoma de Kaposi: 6 Linfoma no Hodgkin: 7 Síndrome de Desgaste: 8 Coinfección por dos o más EO: 9 Candidiasis esofágica: 10 Ninguna: 11	Aquellas que se presentan en pacientes inmunodeprimidos y definen el estadio sida, que se asocia a un conteo de CD4+ menor a 200 células/ mm ³	Proporción, Tasa de Ataque Global

Diagnóstico Tardío de infección por VIH	Cualitativa nominal dicotómica	No: 1 Sí: 0	Pacientes que se diagnostican con inmunosupresión avanzada (≤ 349 células/mm ³)	Proporción
Estabilidad durante la TARV	Cualitativa nominal dicotómica	Sí: 0 No: 1	Pacientes que cumplen con la definición de caso correspondiente	Proporción
Ingreso en UCI *UA: individuo	Cualitativa nominal dicotómica	Sí: 0 No: 1	Pacientes con criterio diagnóstico para ingreso en UCI.	Proporción
Valor de Hemoglobina (Hb) al diagnóstico de EDS	Cualitativa ordinal	< 11,6 g/L: 0 12 – 14 g/L: 2	Recuento de gramos hematíes por decilitro de sangre en ambos sexo al diagnóstico de la Enfermedad Oportunista Definitoria de sida	Proporción
Comorbilidades asociadas	Cualitativa nominal politómica	Hipertensión Arterial: 0 Diabetes Mellitus: 1 Asma Bronquial: 2 Cardiopatía Isquémica: 3 Hepatitis B: 4 Hepatitis C: 5 No comorbilidad: 6 2 o más de las anteriores: 7	Enfermedades no transmisibles al diagnóstico de la enfermedad oportunista	Proporción

Variables Viroológicas				
Enfermedad Avanzada por VIH	Cualitativa nominal dicotómica	No: 0 Sí: 1	Pacientes con una cifra de linfocitos CD4 <200 células/mm ³ o la presencia de un evento clínico correspondiente al estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS.	Proporción
Subtipo Viral	Cualitativa Nominal Dicotómica	B: 0 G: 1 CRF 18_cpx: 2 CRF 19_cpx: 3 CRF 20_cpx: 4 CRF 24_cpx: 5 No amplificó: 6	Subtipo de VIH en el gen amplificado (PR-RT, INT, PRRT-INT)	Proporción
Conteo de CD4 En el momento del diagnóstico EO *UA: individuo	Cualitativa Ordinal	< 200 células/mm ³ : 0 200 – 349 células: 1 350 – 499 células: 2 >500 células: 3	Recuento de linfocitos T CD4 en la sangre por (mm ³)	Proporción
Carga Viral Plasmática de VIH	Cualitativa Ordinal	< 50 UI/ml: 0 50 -1000 UI/ml:1 >1000 UI/ml: 2	Cantidad de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en la sangre	Proporción

*UA: unidad de análisis

Fuentes de información, instrumentos y procedimientos de recolección de datos

Recolección de datos clínicos:

Se utilizaron fuentes primarias de información, como: Historias Clínicas y Reportes de Estudios de Resistencia, para tal fin fueron diseñadas planillas de recolección de datos teniendo en cuenta la necesidad de posterior vaciado de la información. Cada uno de los resultados posibles de las variables fue codificado para tal fin. La clasificación final del caso ingresado se realizó por el médico clínico - infectólogo. Los datos epidemiológicos y estadísticos referidos a los ingresos y los resultados de laboratorio, serán compilados semanalmente por el GBT de las Salas correspondientes a estos casos.

Plan de procesamiento y de análisis estadístico de datos

Captura y procesamiento de datos:

La captura de datos individuales de tipo clínico-epidemiológico una vez recolectados a través de las planillas diseñadas, fue ingresada en una Base de Datos electrónica diseñada en Excel, y posteriormente procesadas en el paquete estadístico *SPSS versión 21.0*. Los datos de las muestras de laboratorios referentes a subtipos virales y globales recolectados, también fueron ingresados en dicha Base de Datos Excel. Así como los datos restantes sobre las Pruebas de Resistencia Genotípicas realizadas por el laboratorio de ITS a las muestras.

Análisis de la información

Para dar salida a los objetivos propuestos se procedió a la realización de un análisis univariado, bivariado y multivariado. En el primer objetivo para describir las variables epidemiológicas, clínicas y virológicas seleccionadas en el grupo de personas estudiadas se realizó un análisis descriptivo

- ✚ Para tal fin se elaboraron distribuciones de frecuencia absoluta y relativa de acuerdo a las tablas de salida de los resultados elaboradas por objetivos de la investigación.

✚ Se calcularon las medianas, proporciones, en los pacientes con VIH/sida atendiendo a:

- Sexo
- Edad
- Hábitos Tóxicos
- Comorbilidades asociadas
- Ingreso en UCI
- Demora en el Tratamiento con ARVs
- Número de Esquemas de ARVs
- Tiempo de TARV
- Casos con Enfermedades Oportunistas (EOs)
- Diagnóstico tardío
- Estabilidad durante el TARV
- Valor de Hemoglobina (Hb)
- Enfermedad Avanzada por VIH
- Subtipo viral
- Conteo de CD4
- Carga Viral Plasmática (VIH)

✚ En el segundo objetivo, para identificar las enfermedades oportunistas más frecuentes en los pacientes estudiados, inicialmente también se realizó un análisis descriptivo donde se calcularon las proporciones de pacientes con enfermedades oportunistas y luego para identificar su asociación con las variables incluidas en el estudio se realizaron varios análisis de tipo bivariado:

- La comparación de proporciones se realizó mediante la Prueba de *Ji al cuadrado* cuando las frecuencias esperadas fueron superiores a 5, en los casos contrarios se empleó el Ji Cuadrado corregido (Corrección por Continuidad) o la Prueba Exacta de Fisher. La secuencia para esto fue: se obtuvieron las tabulaciones cruzadas para cada variable dependiente (casos por Enfermedades Oportunistas) y las independientes incluidas en el análisis (clínicas – epidemiológicas y virológicas) seleccionadas.

- Luego, se realizó un análisis multivariado, (debido al resultado dicotómico de la variable de respuesta que fue utilizada), para evaluar las asociaciones entre la variable dependiente y las independientes consideradas como factores con relevancia clínica en la presente investigación ($p < 0,05$) y para la literatura, controlando las variables potencialmente confusoras, con el propósito de obtener un modelo final de determinantes de las EOs en los pacientes estudiados. Para esto se empleó un *Modelo de Regresión Logística Binario*. (La variable dependiente Enfermedades Oportunistas fue recodificada como 1 para la ocurrencia, no ocurrencia 0)

- ✚ En el tercer objetivo para explorar la probabilidad de progresión a sida y supervivencia en el grupo de pacientes seleccionados según las variables incluidas en el estudio se realizó un análisis de supervivencia:
 - Inicialmente se realizó un análisis bivariado para de manera exploratoria estimar la supervivencia global de la cohorte seleccionada (**N**= 102 pacientes) mediante el método de *Kaplan Meyer* con una seguridad del 95% en sus intervalos de confianza y una significación inferior al 5%, empleando los resultados de las estimaciones referentes a la mediana ya que en el análisis de las curvas de supervivencia al ser de datos imperfectos, nosotros esperábamos llegar al seguimiento del 50% de la muestra o sea a la mediana de supervivencia, en la presente investigación de manera satisfactoria llegamos a la mediana de supervivencia. Los datos censurados en el análisis fueron codificados como (0): *pacientes que no desarrollaron EOs; los fallecidos por otras causas, pacientes en debut clínico; pacientes presentadores de inmunosupresión avanzada asintomáticos*; mientras que el evento (ocurrencia de enfermedades oportunistas fue codificado como 1).
 - Seguidamente, se realizó un análisis multivariado mediante el Modelo de Riesgos Proporcionales (*Regresión de Cox*), al cumplirse los supuestos de supervivencia, con la finalidad de determinar las relaciones de las variables clínico – epidemiológicas y virológicas con

la progresión a sida y obtener un modelo predictivo de la función de supervivencia a partir de las mismas. Para evaluar la proporción de pacientes que este modelo predictivo evaluó adecuadamente en cuanto a la ocurrencia o no de Enfermedades Oportunistas se empleó el método estadístico de la *Curva ROC* (características operativas del receptor), evaluando diferencias significativas del área bajo la curva (AUC) y la línea de no discriminación = 0,5 (diagonal de referencia), así como de sus intervalos de confianzas al 95% de seguridad.

Consideraciones Éticas

La investigación forma parte del Proyecto Institucional 241014 Caracterización clínica-epidemiológicas-microbiológicas de pacientes con enfermedad avanzada por VIH, atendidos en el Instituto “Pedro Kourí”. 2024-2026. Todos los procedimientos se desarrollaron según lo establecido por las guías de ética internacionales, como la Declaración de Helsinki, y la investigación fue presentada y aprobada por la Comisión Científica Especializada del Hospital y a la Comisión de Ética de las Investigaciones del IPK.

Riesgos posibles

En el estudio no fue necesario la participación directa de los pacientes para la obtención de la información.

Indemnización y compensaciones

El costo de la recolección y procesamiento de las muestras de especímenes respiratorios y sanguíneos que se realizó como parte de este estudio fueron asumidos y compartidos por el Laboratorio Nacional de Referencia – IPK. De igual forma, fueron cubiertos los costos del cuidado médico de rutina, los exámenes de laboratorio y radiológicos que se realizan como parte de la atención médica de rutina.

Consentimiento informado

La información requerida para el desarrollo de la investigación fue obtenida de las bases de datos e historias clínicas de los pacientes VIH/sida ingresados en el IPK, por lo que los coordinadores del estudio no necesitaron solicitar el consentimiento informado a los pacientes y a los padres/tutores de estos.

Confidencialidad de los participantes

Para proteger la confidencialidad de los participantes, se adoptó el número único de historia clínica hospitalaria establecido.

Los resultados de las pruebas de laboratorio se reportaron siguiendo las normas nacionales establecidas de reporte del Ministerio de Salud Pública.

Todos los especímenes biológicos humanos recolectados como parte del estudio, se utilizaron solamente para los objetivos del mismo y para fines de vigilancia como establece el Ministerio de Salud Pública. Los datos generados por estos especímenes no estuvieron disponibles para personas o instituciones o terceras partes que no fueron involucradas directamente en el estudio.

Alcance y limitaciones del estudio

De acuerdo a los objetivos planteados el diseño de estudio desarrollado responde, aunque con ciertas limitaciones, a las interrogantes planteadas si tenemos en cuenta que se trata esencialmente de un estudio con un enfoque analítico, que no se realiza por primera vez, sino que surge como respuesta a preguntas o “hipótesis” que han sido formuladas a partir de las informaciones obtenidas con estudios de tipo descriptivo sobre el tema. Nos permite además un mayor control de los sesgos, en particular, en la medición de la exposición

Las limitaciones propias de la implementación de dicha investigación en cuanto a la, toma de muestras y recolección de datos a través de los instrumentos diseñados, además de ser proclives a un grave sesgo potencial por pérdidas durante el seguimiento.

No obstante, es posible considerar válidos los resultados a pesar de las limitaciones propias de este tipo diseño epidemiológico, pues las relaciones descubiertas pueden ser consideradas como causales.

Resultados

En el periodo comprendido desde enero de 2022 a diciembre de 2023 fueron ingresados en el IPK 134 PVVS. En el presente estudio se incluyeron 102 pacientes cuyas historias clínicas cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. Fueron excluidos 32 pacientes que ingresaron por infecciones asociadas a catéter de hemodiálisis, 26 de ellos en más de una ocasión.

En la tabla 3 se describe la muestra según edad y sexo. La edad mediana de los pacientes incluidos fue de 42 años (rango intercuartílico de 20 a 64 años).

Se observa que el grupo etario más frecuente fue el de 25-34 años con 32 pacientes. Sin embargo, el porcentaje estuvo similar en grupos etarios desde 35 a 64 años, por lo que el 95% de los pacientes del estudio estuvieron entre 25 y 64 años de edad.

En cuanto a la distribución por sexo se registra un predominio del sexo masculino con 75 pacientes de los 102, estando el 96% de los hombres en edades comprendidas entre los 25 y 64 años de edad. En las mujeres enfermas se observa que el 63% estuvo entre los 35 y 54 años de edad.

Tabla 3. Distribución de los pacientes ingresados con VIH/sida en el IPK, según edad y sexo.

	Sexo				Total	
	masculino		Femenino		N	%
	1	1,3%	1	3,7%	2	1,96%
15 - 24 años	27	36,0%	5	18,5%	32	31,4%
25- 34 años	10	13,3%	10	37,0%	20	19,6%
35 – 44 años	15	20,0%	7	25,9%	22	21,6%
Edad 45 – 54 años	20	26,7%	3	11,1%	23	22,5%
55 -64 años	1	1,3%	1	3,7%	2	1,96%
65 -74 años	1	1,3%	0	0,0%	1	0,98%
75 – 84 años	75	100	27	100	102	100
Total						

Fuente: Historias Clínicas de PVVS ingresados en el IPK. 2022 – 2023

Las características epidemiológicas de los pacientes ingresados durante el período de estudio se describen en la tabla 4, de las cuales se destacan que el 32,3% de los pacientes presentaban hábitos tóxicos y el 41,2 % tenían comorbilidades presentes. Las enfermedades más frecuentes presentes en comorbilidad al VIH fueron la HTA en el 14,7% y la Hepatitis C en 6,9%. La presencia de dos o más comorbilidades fue encontrada en el 10,8% de los pacientes.

Tabla 4. Descripción de los pacientes ingresados con VIH, según la presencia hábitos tóxicos y comorbilidades. IPK, 2022-2023.

Antecedentes de hábitos tóxicos y comorbilidades		No (%)
Hábitos tóxicos presentes		33 (32,3 %)
Comorbilidades presentes (total)		42 (41,2%)
Tipo de comorbilidad	Hipertensión arterial	15 (14,7%)
	2 o más	11 (10,7%)
	Hepatitis C	7 (6.8%)
	Asma Bronquial	5 (4,9%)
	Diabetes Mellitus	3 (2,9%)
	Hepatitis B	1 (0,9%)

Fuente: Historias Clínicas de PVVS ingresados en el IPK. 2022 – 2023

En la tabla 5 se describen las características de la infección por VIH en los pacientes estudiados. El 31,4% de los pacientes ingresaron con un diagnóstico tardío y el 52,9% con enfermedad avanzada por VIH.

Del total de pacientes estudiados, el 51% tenía más de 5 años desde el diagnóstico de VIH y una cifra similar refirió haber recibido sólo un esquema de ARVs. El 72,5% de los casos, ingresaron con recuento de Linfocitos TCD4 menor de 350 células. Se realizaron determinación de carga viral a 85 pacientes de los cuales el 31,8% presentaron carga Viral Plasmática de VIH superior a las 1000 copias/ml.

Tabla 5. Descripción de los pacientes ingresados según características de infección por VIH. IPK, 2022-2023.

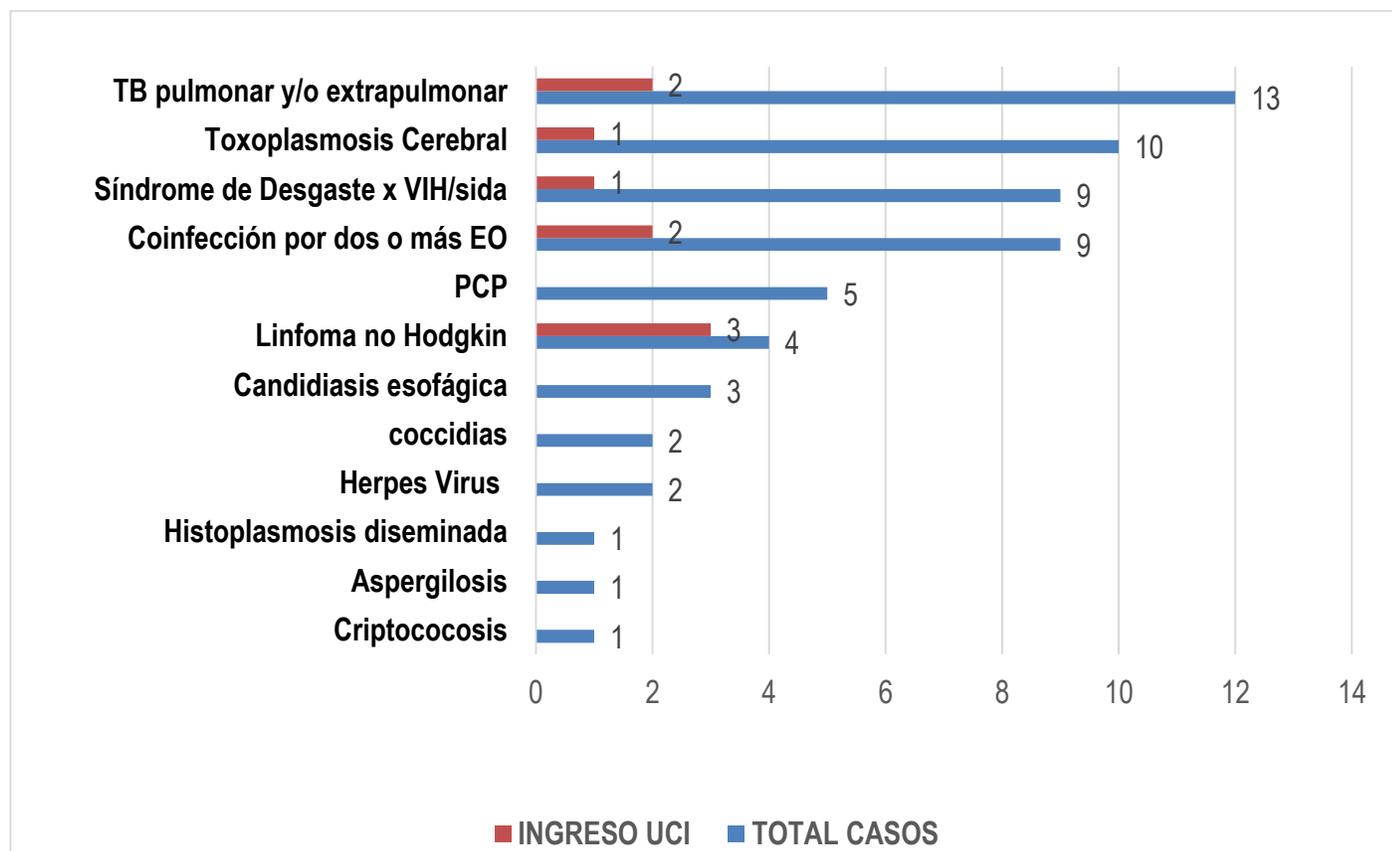
Características de infección por VIH.		No (%)
Diagnóstico Tardío		32 (31,4%)
Enfermedad Avanzada por VIH		54 (52,9%)
Tiempo de TARV	< 1 año	34 (33,3%)
	1 – 4 años	16 (15,5%)
	≥ 5 años	52 (51%)
Número de Esquemas con ARVs	1 sólo esquema	52 (51%)
	Dos esquemas	32 (31,4%)
	Más de dos esquemas	18 (17,6%)
Recuento de Linfocitos TCD4	<200 células/mm ³	54 (52,9%)
	200 – 349 células/mm ³	20 (19,6%)
	350 – 499 células/mm ³	11(10,8%)
	≥500 células/mm ³	17 (16,7%)
Carga Viral Plasmática de VIH	< 1000 UI/ml	58 (68,2%*)
	> 1000 UI/ml	27 (31,8%*)

*pacientes con carga viral de VIH N=85

Fuente: Historias Clínicas de PVVS ingresados en el IPK. 2022 – 2023

Del total de pacientes estudiados (N=102), 60 (58,8%) presentaron enfermedades oportunistas (EOs), de estos 9 (15%) respecto a (N = 60)) pacientes presentaron confección de más de 2 enfermedades oportunistas. Las enfermedades oportunistas presentadas y su evolución a gravedad, se describen en el gráfico 1, donde se observa que la TB pulmonar y/o extrapulmonar (21,7%), toxoplasmosis cerebral (16,7%) y el síndrome de desgaste (15%), fueron las más prevalentes. En cuanto a la evolución a gravedad, se observa que el 75% de los pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin fueron reportados de graves por lo que requirieron ingreso en UCI. Por su parte los pacientes con dos o más enfermedades oportunistas evolucionaron hacia la gravedad en el 22,2% de los ingresos reportados. La TB pulmonar a pesar de ser la EOs presente con mayor frecuencia entre los pacientes ingresados, solo tuvo un aporte del 15,4% en cuanto a la gravedad. Mientras que los pacientes con Síndrome de Desgaste por VIH y

Toxoplasmosis Cerebral presentaron una contribución proporcional ligeramente similar en cuanto a ingresos en UCI del 11,1 y 10% respectivamente.



6Fuente: Historias Clínicas de PVV ingresados en el IPK. 2022 – 2023

Gráfico 1. Distribución de los pacientes ingresados con VIH, según enfermedades oportunistas y su evolución a gravedad. IPK, 2022-2023.

Los resultados de los reportes de Ensayos Genotípicos de Resistencia (PRG) indicados a los pacientes incluidos en el estudio (12) para un 11,7%, se observan en el gráfico 2:

En los pacientes tratados con inhibidores de la reverso transcriptas (PRRT) las CRFs_BG y CRF 19_cpx se identificaron con mayor frecuencia 41,7 y 33,3% respectivamente, así como en un 33,3% de los pacientes con INT. El subtipo B solo fue identificado en el 16,7% de los pacientes con INT y PRRT. Mientras que la CRF 18_cpx se identificó en el 16,7%

de los pacientes con INT y la CRF 18_cpx/B en el 8,3% de los pacientes con PRRT. Gráfico 2

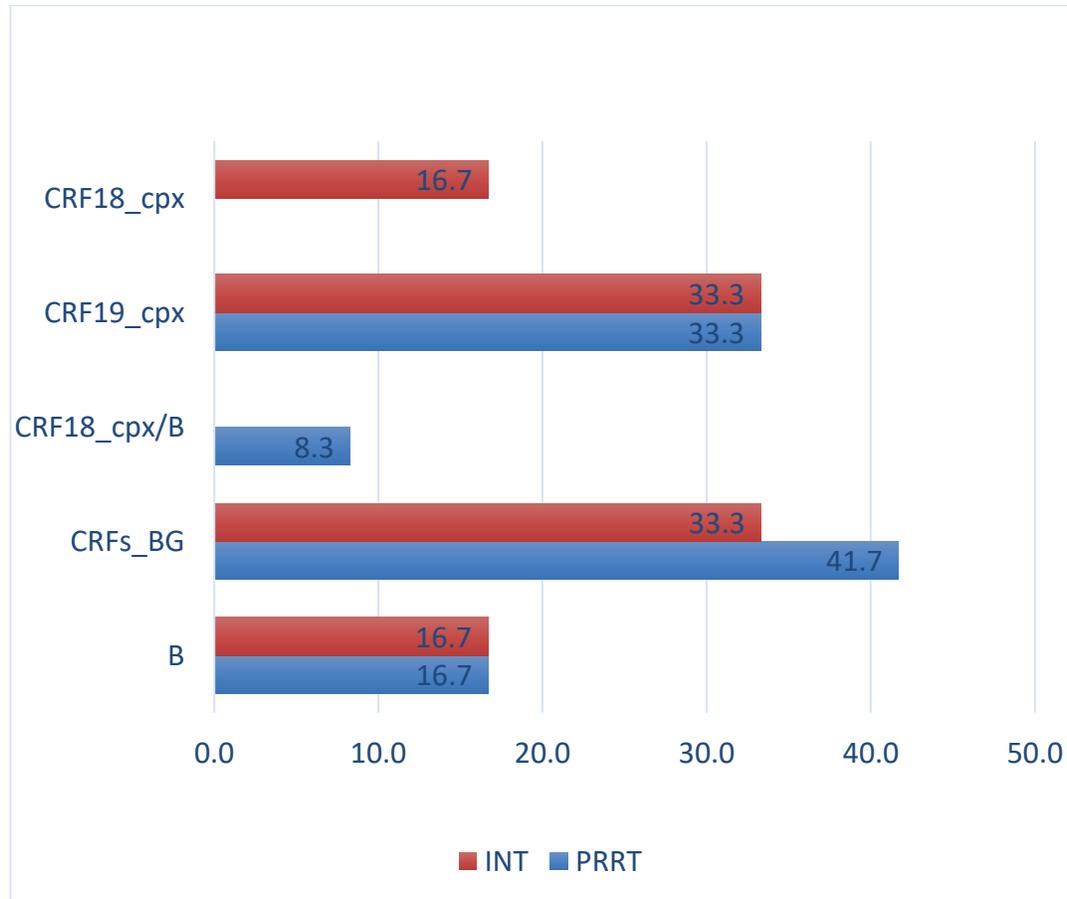


Gráfico 2. Subtipos de VIH identificados en la muestra estudiada.

(Análisis bivariado)

En cuanto al recuento de CD4+, el valor de la mediana fue de 142 células/ microlitros mm³ (rango intercuartílico de 122 a 406 células/ mm³). El análisis bivariado muestra asociación significativa entre las enfermedades oportunistas y el recuento de linfocitos CD4+ p= (0,000); donde los pacientes con recuentos menores e iguales a 349 células por microlitros presentaron mayor probabilidad de presentar una Enfermedad Oportunista respecto a aquellos con recuentos mayores a 350 células por microlitros (RP=2,538; IC95%: 1,721 – 3,742). (Tabla 6)

Tabla 6. Asociación entre la frecuencia de enfermedades oportunistas y el conteo de linfocitos CD4+ de pacientes VIH positivos que ingresaron en el IPK. 2022 – 2023

Recuento de Linfocitos TCD4	Total	EOs No (%)	Valor de p	RP	IC (95%)
≤349 células/mm ³	74	58 (78,4%)	0,000	2,538	1,721 – 3,742
350 – 499 células/mm ³	11	1 (9,1%)	1,000	1,300	0,299 – 5,647
500 o más células/mm ³	17	1(5,9%)		0,813	0,197 – 3,357

Fuente: Historias Clínicas de PVVs ingresados en el IPK. 2022 – 2023. Para la cohorte de pacientes con 350 - 499 células y 500 o más células, se empleó la corrección por continuidad (Ji cuadrado corregido) y el estadístico exacto de Fisher ya que 2 casillas presentaron una frecuencia inferior a 5.

La asociación entre la enfermedad avanzada por VIH en pacientes ingresados en el IPK y sus características clínico -epidemiológicas se muestran en la tabla 7, donde se establece la comparación entre un grupo de pacientes que desarrollan Enfermedad Avanzada y otro que no.

Como podemos apreciar, con una certeza del 95%, la no estabilidad durante la TARV, el diagnóstico tardío, comenzar la TARV 5 meses o más luego del diagnóstico, la carga viral plasmática (CVP) del VIH >1000 UI/mL, así como llevar menos de 1 año en TARGA, son factores que no se comportan de manera independiente ($p < 0,05$), con el hecho de desarrollar Enfermedades Oportunistas (EOs) durante el transcurso de la infección por VIH. Pues los pacientes no estables durante la TARV presentan mayor probabilidad de desarrollar EOs, $RP= 2,758$; $[IC = 1,643 - 4,628]$, así como aquellos con una presentación tardía al diagnóstico, $RP= 6,767$; $[IC = 2,205- 20,767]$; también presentan mayor probabilidad los pacientes con $CVP > 1000$ UI/mL, $RP= 13,300$; $[IC = 3,933 – 52,138]$; los que demoran 5 meses o más en iniciar la TARGA, $RP= 2,438$; $[IC = 1,084- 5,479]$ y los que presentan menos de 1 año con TARV, $RP= 4,176$; $[IC = 1,790 – 9,740]$. En cambio, el número de esquemas de ARVs, las comorbilidades asociadas y el sexo por lo menos en este grupo de pacientes con una seguridad del 95% y una significancia inferior al 5%, no

presentan una sólida asociación con el desarrollo de enfermedades oportunistas (*IC de su RP es nulo es decir incluyen el valor 1*).

Debemos destacar que los pacientes con anemia ($p = 0,000$) presentaron mayor probabilidad de desarrollar Enfermedades Oportunistas $RP= 2,334$; [$IC = 1,433 - 3,802$] respecto al grupo de pacientes sin esta condición.

Tabla 7. Asociación entre la enfermedad avanzada por VIH en pacientes ingresados en el IPK de 2022 – 2023 y sus características clínico -epidemiológicas. (N =102)

Características	N	%	Valor de p	RP	Intervalo de confianza (IC) al 95%	
					Inferior	Superior
No Estabilidad durante la TARV	44	81,5	0,000	3,178	1,647	6,134
Diagnóstico Tardío	32	59,3	0,000	6,767	2,205	20,767
Comorbilidades Asociadas	24	44,4	0,780	1,071	0,661	1,735
Hábitos Tóxicos	20	37	0,777	1,084	0,619	1,896
Demora en iniciar el TARV (>5 meses)	27	50	0,009	2,657	1,181	5,982
Tiempo de TARV (<1 año)	29	53,7	0,000	3,927	1,817	8,489
Carga Viral Plasmática (VIH)>1000 UI/mL	28	51,9	0,000	10,764	2,769	41,848
Anemia	40	74,1	0,000	2,334	1,433	3,802

Fuente: Historias Clínicas de PVV ingresados en el IPK. 2022 – 2023

RP= razón de prevalencia

% respecto del total de pacientes en enfermedad avanzada por VIH en la muestra

En la presente investigación, sólo 4 variables de las analizadas con antelación formaron parte de un modelo estable de riesgo para las enfermedades oportunistas (*análisis multivariado*) tabla 8, las mismas fueron: el diagnóstico tardío pues fue identificado como un factor de riesgo y/o predictor estadísticamente significativo ($p = 0,009$) de la aparición de Enfermedades Oportunistas ya que los pacientes con esta condición presentan mayor ventaja o predisposición $OR: 9,505$; $IC: [1,693 - 43,772]$. La Estabilidad durante la TARV también estuvo asociado estadísticamente $p = (0,013)$ con la aparición de Enfermedades Oportunistas y constituyó un factor de riesgo en estos pacientes $OR: 6,236$; $IC: [1,46 - 26,480]$. Por su parte la anemia y el Recuento de Linfocitos TCD4, presentaron una asociación positiva y estadísticamente significativa con la variable dependiente (EOs) $p = 0,009$ y $0,001$ respectivamente, por lo que también se comportaron como factores de riesgos ($OR > 1$ e intervalos de confianza $IC \neq 1$) también respectivamente como se

aprecia en la siguiente tabla. La demora en el TARV, el Tiempo de TARGA y la Carga Viral Plasmática (CVP) de VIH no constituyen factores de riesgos estadísticamente significativos en la muestra que se analiza, no al 95% de seguridad.

Tabla 8. Análisis de Riesgo para la aparición de Enfermedades Oportunistas en los pacientes con VIH ingresados en el IPK. 2022 – 2023 (Modelo de Regresión Logística Binaria)

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Diagnóstico Tardío	2,252	0,859	6,878	1	0,009	9,505	1,767	51,147
Tiempo de TARV	-0,029	0,484	0,004	1	0,952	,972	0,377	2,506
Estabilidad en el TARV	1,830	0,738	6,154	1	0,013	6,236	1,469	26,480
Anemia	1,772	0,673	6,923	1	0,009	5,882	1,571	22,013
Recuento de LTCD4 (<349 cél/ mm³)	3,054	0,946	10,415	1	0,001	21,200	3,318	135,469
CVP >1000 UI/mL	,462	0,757	0,372	1	0,542	1,587	,360	7,001
Demora en iniciar el TARV	-,995	0,631	2,484	1	0,115	,370	0,107	1,274
Constante	-3,952	1,254	9,927	1	0,002	,019		

- El Modelo clasificó de manera adecuada al 87,3% de los casos (según ocurrencia de Enfermedades Oportunistas)
- El valor de corte para este modelo es 0,500 (< 0,500 para la no ocurrencia de EOs y >0,500 para la ocurrencia de EOs)
- Las variables incluidas explican la variabilidad de la variable independiente en un 69,2% por lo que presume de validez (según resultado de R cuadrado de Nagelkerke)

Respecto al análisis de supervivencia para el desarrollo de enfermedades oportunistas en estos pacientes, se obtuvieron los siguientes resultados: Cohorte: N= 102 PVV

En la cohorte seleccionada con una certeza del 95%, para el desarrollo de enfermedades oportunistas, el *tiempo de vida media fue 120 meses*; con un **IC**: [100,715 – 139,285] y la supervivencia global de un 42,2%. Mientras que la tasa de ataque global por enfermedades oportunistas fue de aproximadamente un 58%. (tabla 9)

Tabla. 9. Tiempo de supervivencia promedio de PVV ingresados en el IPK de 2022 – 2023.

Media (meses)				Mediana (meses)			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
156,475	15,826	125,456	187,494	120,000	9,839	100,715	139,285

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

En el siguiente gráfico se puede apreciar que al inicio del diagnóstico todos los pacientes estaban libres de Enfermedades Oportunistas o eventos definitorios de sida (EDS), pero con el transcurso del tiempo fueron apareciendo e incrementándose en número y a los 120 meses el 50% de los pacientes desarrollaron EOs con un intervalo de confianza que va desde los 101 mes aproximadamente hasta los 139 meses, de modo que al final del estudio solo quedaban libres de estas alrededor de un 20% de los pacientes. Gráfico 3

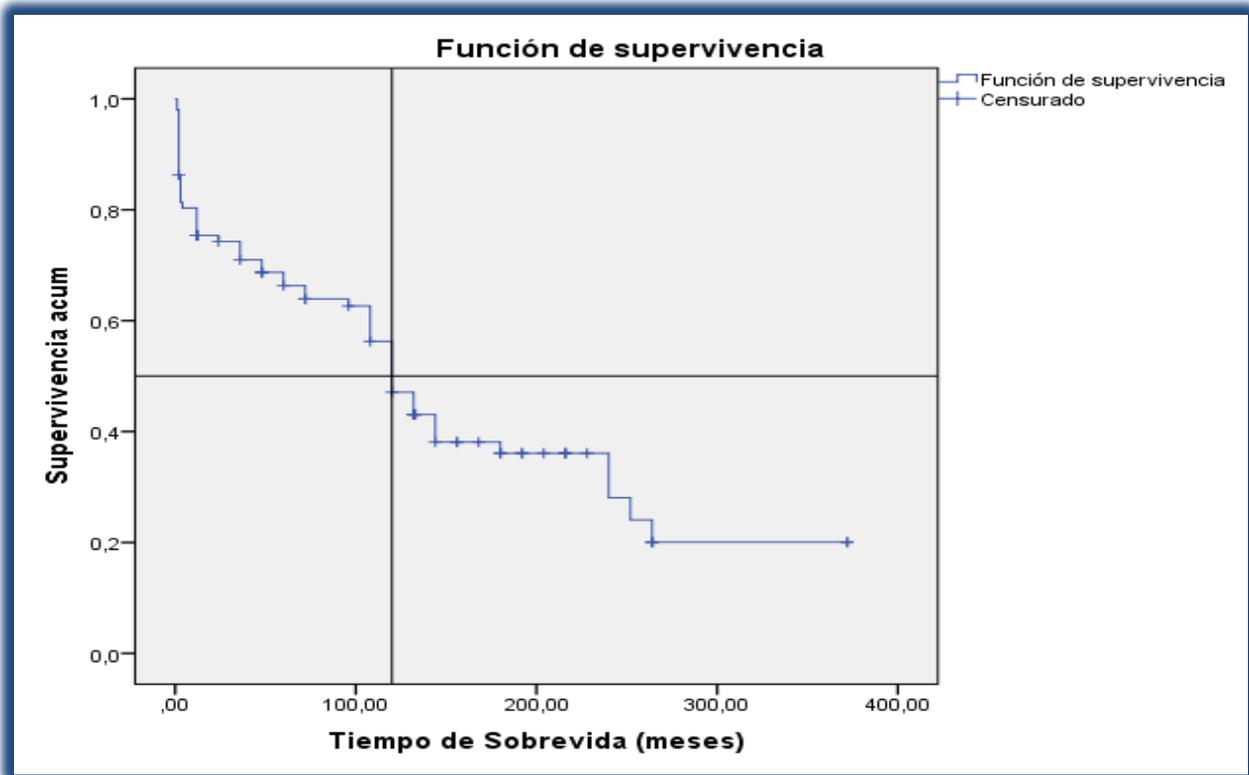


Gráfico 3. Análisis de Supervivencia (*Kaplan Meyer*) de los PVV con Enfermedades Oportunistas ingresados en el IPK (análisis bivariado).

Censurado: *pacientes que no desarrollaron EOs; los fallecidos por otras causas, pacientes en debut clínico presentadores de Enfermedad Avanzada; pacientes presentadores de inmunosupresión avanzada asintomáticos.*

Función de Supervivencia: *los que presentan el evento de interés (desarrollan EOs)*

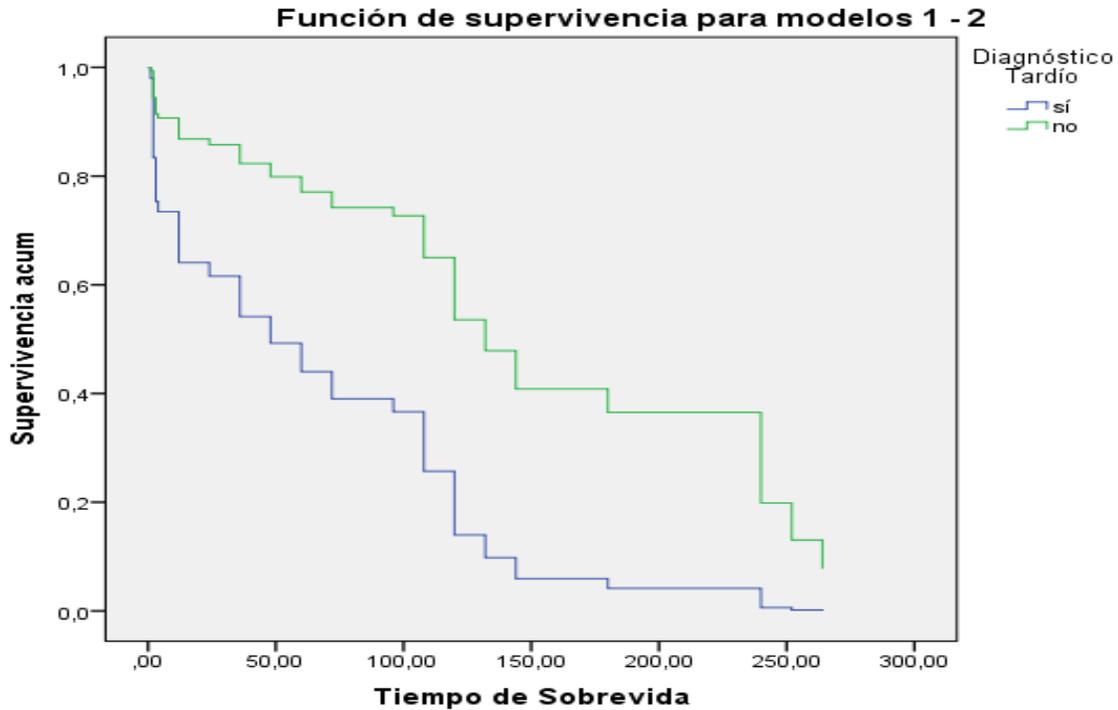
Con una seguridad del 95%, la Estabilidad durante el TARV $p = (0,016)$, reduce en un 51,6% la probabilidad de desarrollar Enfermedades Oportunistas en los PVV [**HR** = 0,484; **IC**: 0,269 - 0,871]. En cuanto al diagnóstico tardío ($p = 0,000$), se obtuvo que a medida en que pasen los meses sin diagnosticar a los pacientes con VIH su riesgo instantáneo de desarrollar EOs se incrementa entre un 67,2 y 94,6% respecto a los pacientes que no se diagnostican tardíamente [**HR**: 3,153; **IC**: 1,672 – 5,946] (*gráfico A*). Por su parte el recuento de hemoglobina también influye de manera significativa en términos de supervivencia y de riesgo $p = (0,035)$ pues a medida que desciendan sus valores en el tiempo en 1 unidad, el riesgo en estos pacientes se va a incrementar en un 93,8% (es inversamente proporcional) *gráfico B*. El Tiempo de Tratamiento con Antirretrovirales

(TARV) resulta ser beneficioso en este sentido $p = (0,000)$, pues a mayor tiempo de tratamiento el riesgo instantáneo de desarrollar Enfermedades Oportunistas queda reducido en un 61%, con una seguridad del 95% (*gráfico C*). La demora en iniciar el TARV ($p = 0,080$), no nos aporta evidencias estadísticas para explicar el tiempo de supervivencia [*HR: 0,718; IC: 0,496 - 1,041*]. Tabla 9

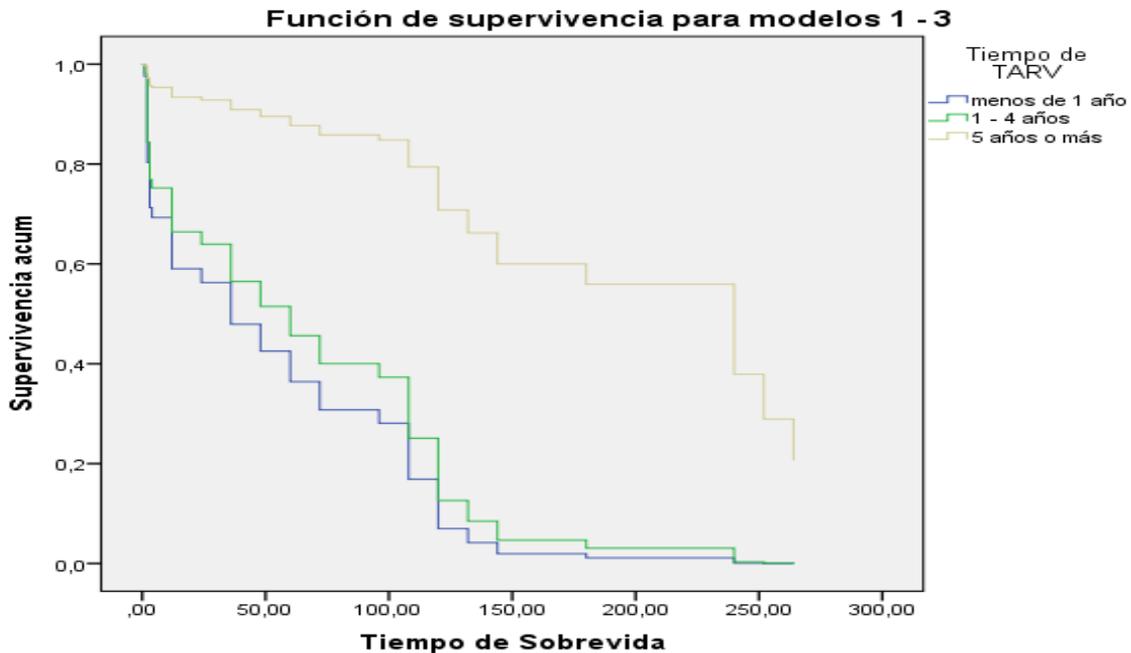
Tabla 10. Análisis de los Coeficientes del Modelo de Cox según las variables incluidas para la predicción de las funciones de supervivencia en la Cohorte de pacientes seleccionada en el IPK.

	Variables en la ecuación				Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	B	ET	Wald	GI			Inferior	Superior
Estabilidad durante la TARGA	-,725	,300	5,854	1	,016	0,484	0,269	0,871
Diagnóstico Tardío	1,148	,324	12,586	1	,000	3,153	1,672	5,946
Anemia	,661	,315	4,421	1	,035	1,938	1,046	3,589
Tiempo de TARV	-,942	,206	20,924	1	,000	,390	0,260	0,584
Demora en iniciar el TARV	-,331	,189	3,057	1	,080	,718	0,496	1,041

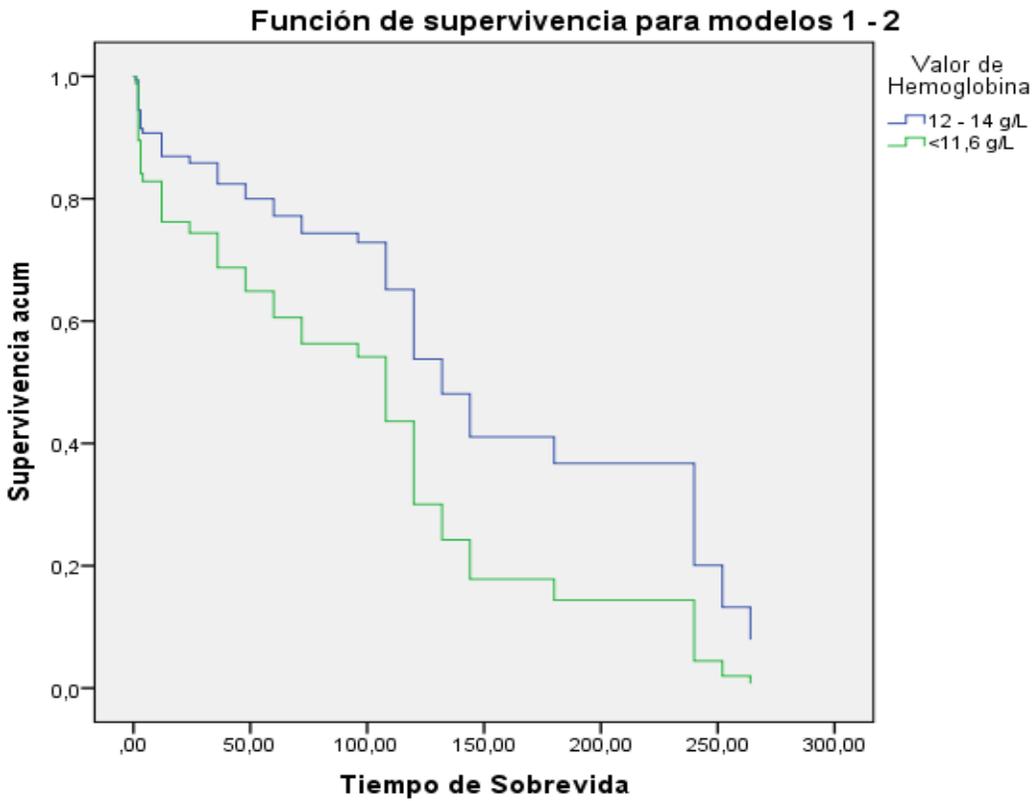
Las Pruebas ómnibus para la evaluación de los coeficientes del modelo se ajustan significativamente $p = 0,000$, por lo que son válidos los resultados obtenidos en cuanto a la predicción de la función de supervivencia y de riesgo según las variables incluidas



A. Curvas de supervivencia para los pacientes VIH positivos ingresados en el IPK según su presentación al diagnóstico.



B. Curvas de supervivencia para los pacientes VIH positivos ingresados en el IPK según su tiempo de tratamiento



C. Curvas de supervivencia para los pacientes VIH positivos ingresados en el IPK según sus recuentos de hemoglobina (Hb)

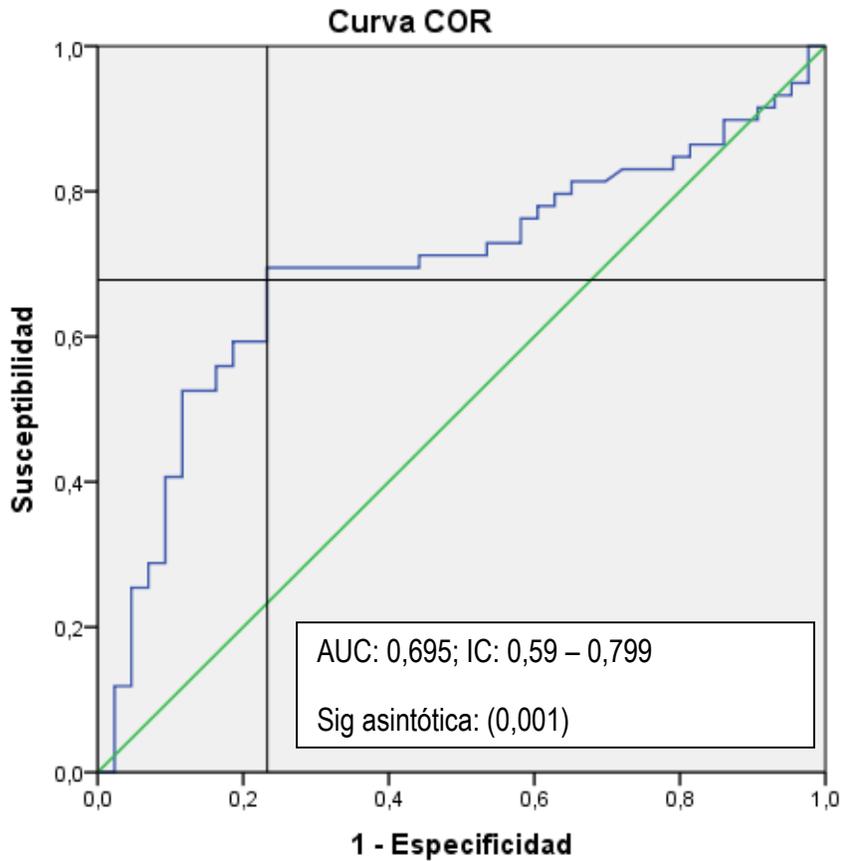
Gráfico 4. Análisis de la función de supervivencia en la cohorte de pacientes ingresada en el IPK según su presentación tardía al diagnóstico (A), tiempo de TARV (B) y valor de Hb. Modelo de Cox.

A continuación, en la siguiente tabla aparecen representados los resultados del modelo predictivo (definitivo) de la función de supervivencia para cada uno de los pacientes de la cohorte seleccionada de manera resumida.

Tabla 11. Evaluación de la función de supervivencia a partir de un conjunto de covariables o predictores en la Cohorte seleccionada. (Modelo predictivo de Cox)

Tiempo de Supervivencia (Meses)	Estabilidad Clínica durante el TARV	Diagnóstico Tardío	Valor de Hemoglobina	Tiempo de TARV	Estado	Probabilidad (SUR)	HAZ Ratio
1	Sí	Sí	12-14 g/L	menos de 1 año	ocurrencia EOs	0,96041	0,04039
3	No	Sí	<11,6 g/L	menos de 1 año	ocurrencia EOs	0,78023	0,24817
12	Sí	Sí	<11,6 g/L	1 - 4 años	ocurrencia EOs	0,87236	0,13655
12	Sí	No	<11,6 g/L	menos de 1 año	no ocurrencia	0,82774	0,18906
36	No	No	12-14 g/L	menos de 1 año	ocurrencia EOs	,47220	0,75036
36	Sí	No	12-14 g/L	1 - 4 años	ocurrencia EOs	,46006	0,77640
60	No	No	<11,6 g/L	5 años o más	no ocurrencia	,85889	0,15211
60	No	No	12-14 g/L	menos de 1 año	ocurrencia EOs	,48005	0,73387
108	Sí	No	<11,6 g/L	5 años o más	ocurrencia EOs	,73592	0,30663
108	Sí	No	12-14 g/L	5 años o más	ocurrencia EOs	,54816	0,60118
120	Sí	No	<11,6 g/L	5 años o más	ocurrencia EOs	,91064	0,9361
120	Sí	No	12-14 g/L	5 años o más	ocurrencia EOs	,46226	0,77163
180	Sí	No	<11,6 g/L	5 años o más	no ocurrencia	,83598	0,17915
180	No	No	12-14 g/L	5 años o más	ocurrencia EOs	,46672	0,76204
264	No	No	<11,6 g/L	5 años o más	no ocurrencia	,58863	0,52996
264	No	No	<11,6 g/L	5 años o más	no ocurrencia	,41926	0,86926
372	No	No	<11,6 g/L	5 años o más	no ocurrencia	,63834	0,44889
372	No	No	<11,6 g/L	5 años o más	no ocurrencia	,53490	0,62567

El modelo predictivo discrimina de manera aceptable (AUC = 70%) los casos en cuanto a ocurrencia de enfermedades oportunistas (EOs). AUC difiere de manera significativa de la no discriminación. Punto de corte en el cual se alcanza la mayor sensibilidad y especificidad 0,4454. Gráfico 5



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfico 5. Curva ROC de un modelo predictivo hipotético sobre la ocurrencia de enfermedades oportunistas en PVV ingresados en el IPK entre 2022 y 2023.

Discusión

Teniendo en cuenta los resultados del presente estudio, son más frecuentes los ingresos por VIH/sida en hombres (73,5%) que en mujeres (26,5%). Este es un comportamiento que ha sido descrito desde el inicio de la epidemia en disímiles estudios sobre el tema, donde se les ha brindado mayor relevancia a aquellos hombres que tienen sexo con otros hombres. Cuba no se encuentra exenta de esta realidad, ya que en las últimas décadas el perfil epidemiológico se encuentra centralizado en los hombres homosexuales, seguido de las personas de ambos sexos que practican el sexo transaccional. Los primeros por ser más vulnerable en cuanto a la infección, ya que la vía que emplean para sus relaciones (anal), brinda al virus una mayor propagación por ser más vascularizada y por ende mayor tropismo X4.

Los hallazgos del estudio que finaliza coinciden con los encontrados en las investigaciones realizadas por Banegas Krisia y otros en Honduras; Espinoza Susel y Espíritu Nora en Perú, Pacheco Santiago y otros en Ecuador por solo mencionar tres citas de latinoamericanos donde predominaron los varones respecto a las féminas en cuanto a la frecuencia de ingresos. ^{18, 28, 29}

Con relación a la edad, la muestra del presente estudio se caracterizó por una mediana de edad de 42 años (rango intercuartílico de 20 a 64 años) y la mayor parte de la población se encontró en edad reproductiva 25 – 34 años (54,5%). En muchas regiones del mundo las infecciones por el VIH se concentran sobre todo en los jóvenes, con más de la mitad de las nuevas infecciones, quienes la contraen principalmente mediante relaciones sexuales, de manera que se dice que están en el centro de la epidemia. En Cuba a lo largo de la historia de la aparición del virus, la incidencia de la edad se ha registrado en pacientes jóvenes de modo que en los últimos años la infección por VIH se ha incrementado entre los 25 y 34 años de edad, donde la transmisión sexual continúa siendo el elemento fundamental de riesgo.

Guzmán José Manuel, en un estudio realizado en el Hospital de Infectología en Ecuador, señaló la mayor frecuencia de ingresos por VIH en el grupo etario comprendido entre los 35 y 44 años, seguido por una escasa diferencia por los pacientes con edades entre 25 y 34 años; para una edad promedio de 39,7 años. Hallazgo similar al de la presente

investigación, fue encontrado en el estudio realizado por Baena Botero Sandra en Colombia donde la edad media de los pacientes ingresados con VIH fue 41 años y a otros en Canadá y en Italia.^{30, 31}

La infección con el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se caracteriza patológicamente por la alteración del sistema inmune del individuo afectado, que particularmente daña cuantitativa y cualitativamente las células que expresan receptores CD4+ en su membrana, predominando la depleción progresiva de las mismas. Una vez que el individuo se vuelve inmunodeficiente, específicamente cuando su recuento de linfocitos TCD4+ es inferior a las 349 células/mm³, aumenta de forma importante su susceptibilidad a una gran variedad de infecciones y procesos tumorales que pueden ocurrir simultáneamente y definen el estadio avanzado de la enfermedad.

En la investigación que se concluye dichos procesos fueron identificados con mayor frecuencia en aquellos pacientes en inmunosupresión avanzada por el VIH (≤ 349 células/mm³), para un 78,4% constituyendo este un factor de riesgo estadísticamente significativo $p = (0,001)$ tanto en el análisis bivariado como en el multivariado. Resultados similares comunicaron Plaza Saldaña Milagros y colaboradores en el año 2020 en Perú y Jayani et al en Indonesia, pues destacaron que el recuento bajo de linfocitos TCD4 está asociado a un mayor riesgo de infecciones oportunistas.^{32, 33} En cuanto a la supervivencia según el recuento de linfocitos TCD4, la autora colombiana Ramírez García Nathaly y colaboradores encontraron un mayor riesgo de muerte en los pacientes con ≤ 349 células/mm³.¹²

Los resultados referentes a las enfermedades oportunistas más frecuentes en el presente estudio corroboran los hallazgos de otros investigadores del IPK, que ubican como las más frecuentes a la tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar presente en el estudio en el 21,7% de los pacientes, seguido de la toxoplasmosis cerebral con un 16,7%. Dicho comportamiento está en relación con la epidemiología local, o sea con la incidencia y prevalencia de cada enfermedad oportunista, así como por su detección y reporte por el sistema de vigilancia local establecido. Además para el caso de la tuberculosis hay que señalar que puede estar presente en cualquier estadio de la inmunosupresión del paciente, lo que la hace aún más frecuente. Por su parte la neurotoxoplasmosis, causada por el parásito intracelular obligado *Toxoplasma Gondii*, es más frecuente en aquellos sitios

donde hay gatos (huésped definitivo), además, su agente etiológico presenta varios huéspedes intermediarios en la naturaleza (como animales de granjas y domésticos) los cuales pueden infectarse con ovoquistes presentes en el agua, material vegetal, el suelo o el área donde duerme el gato que posteriormente se transforman en taquizoítos que se diseminan por todo el cuerpo formando quistes tisulares. Los seres humanos pueden infectarse al ingerir carne de cerdo, cordero, aves mal cocinadas que contengan quistes tisulares, así como agua u otros materiales contaminados. Una vez en el huésped humano, los parásitos forman quistes tisulares sobre todo en el músculo esquelético, el miocardio, encéfalo y los ojos; los cuales pueden permanecer en el cuerpo toda la vida y reactivarse cuando la inmunidad del paciente se compromete, específicamente cuando el recuento de células CD4 es <100 células/mm³.

Hallazgos discordantes se encontraron en el estudio de Magallanes Tipacti José en Perú donde la mayor proporción de enfermedades oportunistas correspondieron con la tuberculosis pulmonar (31,6%), los procesos diarreicos asociados a patógenos oportunistas (24,8%) y el herpes simple (17,2%).³⁴ También en contraposición Molina Aguilar Oswaldo y otros en Colombia señalaron como enfermedades oportunistas más frecuentes a la tuberculosis con 28,4%, seguido de la neumocistosis con 27,9%.³⁵ Por su parte Álvarez Anderson en un Hospital de Chiclayo, Perú, señaló como las más frecuentes a la tuberculosis, las infecciones por herpes virus y a la criptococosis, lo que también difiere de lo identificado en la presente investigación.³⁶ No obstante todos concuerdan con el presente estudio en que la Tuberculosis pulmonar es la más frecuente entre las Enfermedades Oportunistas.^{34, 35, 36}

En los Reportes de Resistencia resultantes de la subtipificación y amplificación del gen viral (VIH-1) realizados en el IPK, las CRFs_BG y CRF 19_cpx fueron identificadas con mayor frecuencia 41,7 y 33,3% respectivamente en los pacientes tratados con inhibidores de la reverso transcriptasa (PRRT) así como en un 33,3% de los pacientes con INT. El subtipo B solo fue identificado en el 16,7% de los pacientes con INT y PRRT. A partir del año 2000 se ha registrado un cambio en cuanto al perfil virológico de los pacientes con el VIH/sida, pues los ensayos genotípicos realizados han identificado un predominio de las formas recombinantes circulantes entre los pacientes respecto a los subtipos virales. Esto está relacionado con la introducción en el país de un amplio número de variantes virales

de diferentes regiones geográficas, Norteamérica, Europa, pero fundamentalmente de países de África, continente donde coexisten todos los subtipos. A esto se suma la concurrencia de más de una vía de contagio y los factores conductuales presentes en la población seropositiva.

En cambio, Oliva Castillo Ana y Lau Bonilla Dalila en Guatemala, encontraron que el subtipo B era el más prevalente con una frecuencia del 71,5%, seguido de las formas recombinantes BD y otras como CRF 39_BF y CRF02_AG.³⁷ En Cuba Blanco Madeline y colaboradores tampoco coinciden con los hallazgos del presente estudio, pues señalaron que el subtipo B era más frecuente en los pacientes con el VIH -1 que cualquiera de los subtipos no B y que las CRF.³⁸ En desacuerdo con lo anterior y acorde con el presente estudio Alemán Campos Yoan, en su estudio sobre Resistencia del VIH -1 a los antirretrovirales en el Instituto de Medicina Tropical de Cuba señaló que los subtipos no B son los más frecuentes en el país, demostrando el predominio de las 5 formas recombinantes circulantes (CRF) cubanas donde se destacó la CRF 19_cpx.³⁹

Son innumerables las publicaciones que hablan sobre la importancia de profundizar en el conocimiento de los factores que predisponen a las infecciones oportunistas. Al respecto Castro Paredes Rosangelica en Perú y Castro Rodríguez Arisleida y otros en Cuba demostraron en sus estudios que la práctica de hábitos tóxicos (fumar o beber alcohol) predispone de manera significativa al desarrollo de infecciones oportunistas, por tanto difiere de los hallazgos obtenidos en este sentido en el presente estudio pues no se encontraron diferencias significativas $p (>0,005)$.^{40, 41} No obstante debemos señalar que la proporción de pacientes con enfermedad avanzada por VIH que practicaban hábitos tóxicos en la muestra estudiada era de solo un 37%, por lo que a pesar de no estar asociada de manera significativa con el desarrollo de enfermedades oportunistas hay que destacar que los PVV con alguno estos hábitos (fumar, alcoholismo o ambos) están completamente predispuestos a sufrir estos eventos clínicos. Por ejemplo el humo del tabaco (y/o cigarro) así como sus componentes ocasionan cambios estructurales en el aparato respiratorio (inflamación y fibrosis peribronquiolar, disminución de la depuración mucociliar y disrupción del epitelio respiratorio). Con relación a lo anterior, la nicotina inhibe la actividad fagocítica de los neutrófilos y monocitos – macrófagos, disminuye la producción de radicales de oxígeno y los aldehídos insaturados del humo del tabaco

inhiben la quimiotaxis de los polimorfonucleares. El alcohol por su parte incrementa el estrés oxidativo provocado por el VIH en las células de los pacientes.

La información de la que se dispone a nivel mundial sobre la relación de las comorbilidades y el VIH/sida es muy diversa, en el presente estudio menos de la mitad de los pacientes en enfermedad avanzada por VIH (41,2%) presentaban esta condición y no se encontraron diferencias significativas en cuanto a su presencia y la aparición de enfermedades oportunistas $p (>0,005)$, no acorde con estos resultados Banegas Krisia y colaboradores en Honduras durante un estudio de 2022, sobre la Proporción de infecciones oportunistas y factores de riesgo asociados a su aparición en pacientes con VIH, encontraron la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión arterial como factores de protección, pues arribaron a la conclusión que estos asistían más a consulta que los pacientes con VIH que no presentaban comorbilidad asociada.²⁸

A pesar de los resultados obtenidos en el presente estudio, los PVV con enfermedades no transmisibles como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial requieren de un seguimiento intensivo y prioritario durante el manejo de su infección por VIH, pues ambas afecciones se caracterizan por el desarrollo en los pacientes de un cuadro inflamatorio sistémico de bajo grado, durante la cual los tejidos van a exhibir altos niveles de factores inflamatorios y células inmunes infiltradas, pero al mismo tiempo no van a mostrar alteraciones estructurales o pérdidas en sus funciones primarias. De igual manera con el tiempo van conduciendo a la disfunción de los tejidos y órganos del individuo. Para ser más explícito, los pacientes diabéticos son participes en su organismo de un proceso de glucosilación de proteínas como la hemoglobina, la albúmina o las proteínas de baja densidad (LDL), de manera no enzimática en residuos de lisina y argina, dando origen a los productos terminales de glucosilación avanzada. Estos productos pueden ser reconocidos por los receptores tipo toll (TLR) como el TLR-4 de células inmunitarias como los macrófagos, el cual se encuentra sobreexpresado en enfermedades metabólicas. La activación de los TLR conduce a una cascada de señalización intracelular mediada por el factor nuclear kappa B (NF- κ B), el cual una vez translocado al núcleo activa la transcripción de genes que codifican para citosinas y quimiocinas inflamatorias tales como IL (interleucinas)-1 β , TNF (factor de necrosis tumoral)- α y CXCL8, promoviendo así la respuesta inflamatoria. Por su parte los pacientes hipertensos van a experimentar

cambios en el perfil de expresión del endotelio vascular (secreción de moléculas como selectina endotelial soluble, trombomodulina, VCAM-1, ICAM-1 y factor de von Willebrand) que se dan a consecuencias del estímulo de diversos patrones moleculares reconocedores de daño (DAMP). Estas moléculas tienen un efecto negativo en la función endotelial al activar NF- κ B e interleuquina 6 (IL-6) y promover la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). No obstante, el hecho de no encontrarse asociadas de manera significativa al desarrollo de enfermedades oportunistas pudiera relacionarse de cierta manera con la destrucción que provoca el VIH en las células inmunitarias (principalmente los linfocitos) y por ende la inactivación de las respuestas inflamatorias mediadas por DAMP.

Además del Recuento de linfocitos TCD4 \leq 349 células/mm³ descrita con antelación, en la presente investigación existen otras 4 variables (*diagnóstico tardío, estabilidad clínica durante el TARV, anemia y el tiempo de TARV*) que formaron parte de un modelo estable de riesgo (determinantes) y de supervivencia en el (análisis multivariado) para el desarrollo de enfermedades oportunistas en los pacientes que se encontraban ingresados en el IPK desde enero de 2022 – diciembre de 2023, en los que el tiempo medio de supervivencia fue de 120 meses previo a la aparición de EOs, según el método de Kaplan Meyer empleado. Acorde con estos resultados, García Soto Jesús y otros, en su estudio sobre Progresión a sida y factores pronósticos en seropositivos al VIH-1 en la provincia de Matanzas también encontraron asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en el análisis de riesgos proporcionales (Modelo de Cox) con estas variables.⁴²

Cuando los glóbulos rojos emergen de la médula ósea pierden su núcleo, ribosomas y mitocondrias, pero debido a la alta tensión de dioxígeno en sangre arterial y el contenido de hierro (Fe) hemínico, las especies reactivas de oxígeno (ERO) se producen constantemente dentro de estos glóbulos rojos. Estos de per-sé transportan grandes cantidades de oxígeno durante toda su vida resultando en un estrés oxidativo. Varios factores pueden incidir a la generación de radicales oxidativos en los eritrocitos como O₂ (dioxígeno), H₂O₂ (peróxido), HO (hidroxilo). Hay evidencias que indican que varias condiciones fisiológicas y patológicas como la inflamación y la apoptosis eritrocitaria (eriptocis) son producidas por la acción de ERO. Los virus se encuentran asociados desde hace mucho tiempo a desórdenes hematológicos. Con relación al VIH se conoce que este

presenta tropismo por las células con moléculas de superficie CD4, por ende además de los linfocitos T, monocitos, macrófagos tisulares, las células dendríticas y los megacariocitos, las células progenitoras CD34+ que presentan un pequeño número de moléculas CD4 también van a ser inducidas a la apoptosis y por lo tanto existirá una reducción del número de precursores disponibles. Además el virus afecta la modulación de la hemopoyesis (disminuye la eritropoyetina, el factor estimulante de los granulocitos – mastocitos).

Por tanto, en el curso de la infección por VIH a pesar de que todos los sistemas orgánicos pueden verse afectados por el microorganismo, el compromiso hematológico es relevante, pues pueden verse afectadas todas las líneas celulares, en este sentido también es necesario destacar que el daño en la médula ósea en estos pacientes es multifactorial y además de lo mencionado deben considerarse los efectos secundarios mielotóxicos de terapias utilizadas para tratar la infección y sus complicaciones.

La anemia es la citopenia más frecuente en el momento del diagnóstico de VIH, esta se presentan aproximadamente en un 15%, llegando a un 100% en las etapas finales de la enfermedad. En un estudio realizado en la Sala de Clínica Médica del Hospital Provincial de Rosario por Furno Eugenia, se estableció una relación estadísticamente significativa entre la anemia y el bajo recuento de CD4, resultado que coincide con los del presente estudio $p < (0,05)$.⁴³ En Perú el autor Gutierrez Carlos Manuel, también encontró asociación estadísticamente significativa entre los recuentos bajos de hemoglobina (<11g/L) y el estadio sida.⁴⁴ A diferencia, Martínez Sánchez Lina M, et al en Colombia, en uno de sus artículos publicados sobre el tema, a pesar de identificar con más frecuencia valores inferiores a 12g/L en los pacientes con enfermedad definitiva de sida, no pudieron establecer una relación directa de manera significativa.⁴⁵

El diagnóstico tardío de la infección por VIH es un problema relevante que tiene nefastas consecuencias tanto a nivel individual como comunitario, pues los pacientes con un menor número de linfocitos CD4 que inician el TARV tardan más en recuperar la inmunidad y presentan una pobre respuesta al tratamiento, lo que trae aparejado un incremento de la morbimortalidad y del riesgo de desarrollar eventos definitivos de sida. Al respecto y en correspondencia con los resultados del presente estudio, Bisbal Pardo Otilia en España señaló que los pacientes con presentación tardía al diagnóstico de VIH padecieron a lo

largo de su seguimiento alguna enfermedad definitoria de sida $p < (0,05)$, siendo la probabilidad a los 10 años (120 meses) del 14%.⁴⁶ En Cuba González Rubio Daniel en compañía de otros autores en un estudio de 2019, encontraron asociación entre infecciones oportunistas como la PCP y el diagnóstico tardío.¹⁶ En cambio Tamayo Mónica Alejandra y otros no encontraron asociación significativa entre el diagnóstico tardío con la clínica de VH más sida.⁴⁷ Como se aprecia existen publicaciones en diferentes latitudes que identifican la presentación tardía al diagnóstico de VIH como un factor predictor de enfermedad avanzada por VIH, lo que concuerda con los resultados obtenidos en el estudio que finaliza, aunque este hallazgo también difiere en algunos de los estudios publicados.

Son varias las publicaciones que afirman el rol positivo del tratamiento antirretroviral en la longevidad de los pacientes infectados con el VIH, estos se emplean en esquemas terapéuticos que logran en primer lugar disminuir la carga viral a niveles indetectables, contrarrestando el daño molecular y celular resultante del (estrés oxidativo) generado por el virus de la inmunodeficiencia humana, el cual tiene lugar al comienzo de la enfermedad y se ha evidenciado por una superproducción de H_2O_2 (peróxido) por los leucocitos polimorfonucleares, una elevada concentración de malondialdehído (MDA) y una disminución de los sistemas antioxidantes y por ende daño inmunológico que puede deberse al incremento en la apoptosis de las células T producto a la disminución de los sistemas antioxidantes, aunque en su patogenia el VIH induce la apoptosis o muerte celular programada (por LTCD8+) mediada por la respuesta de los CD4+ infectados con el genoma viral y en segundo lugar aumentar el número de linfocitos CD4. Al respecto y acorde con los resultados de la presente investigación, Méndez Díaz Osvaldo y colaboradores en un estudio realizado en el Instituto de Medicina Tropical de Cuba demostraron la asociación significativa entre la no adherencia al TARV y la aparición de enfermedades oportunistas.⁴⁸ De igual manera reportaron esta asociación en su estudio, las autoras colombianas Lopera Mónica y Lemos Yesly, las peruanas Castro Rosangelica y Nieto Arana Grace, así como la ecuatoriana Bermeo Ayala Mónica, por sólo hacer mención de algunas citas que concuerdan con los resultados del presente estudio respecto al cumplimiento y estabilidad en el TARV.^{3, 40, 49} Respecto a la función de supervivencia, Reus Sergio, et al concuerdan con nuestra investigación sobre el hecho de que la

estabilidad en el TARV reduce el riesgo de progresión a sida ($p < 0,001$).⁵⁰ En desacuerdo, en el estudio realizado en la provincia de Santiago de Cuba por Suárez Ramírez Nancy, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al cumplimiento o no del tratamiento antirretroviral por los pacientes y su supervivencia a lo largo del tiempo.⁵¹

En la investigación que finaliza no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la carga viral plasmática y la progresión a sida, pues existieron limitaciones en cuanto a la obtención en el tiempo del estudio de los resultados de este parámetro virológico en el 100% de los pacientes, por lo que este resultado difiere de muchas publicaciones. No obstante, se conoce que la carga viral plasmática del VIH es la causa primordial de la progresión a sida por su mecanismo de destrucción a nivel del sistema inmunológico especialmente sobre los linfocitos TCD4. Tampoco se dispuso de toda la información correspondiente a los subtipos virales de VIH-1, por la no amplificación de 90 de las muestras analizadas, por lo que no se pudo establecer sobre la base estadística una sólida asociación entre estos y la progresión a sida.

Conclusiones

- Los pacientes con enfermedad avanzada por VIH ingresados en el IPK entre 2022 y 2023, fueron mayoritariamente jóvenes, masculinos con más de 5 años viviendo con VIH, sin estabilidad en su TARV lo que los condujo a una inmunodepresión severa.
- Las enfermedades oportunistas más frecuentes fueron la tuberculosis y neurotoxoplasmosis. Los pacientes con inmunodepresión severa, diagnóstico tardío de VIH y anemia, tuvieron mayor riesgo de asociación con enfermedades oportunistas y una supervivencia limitada.
- El diagnóstico tardío de VIH, la inestabilidad con TARV y la anemia demostraron asociación con la progresión a enfermedad avanzada y permitieron elaborar un modelo predictivo de supervivencia para estos pacientes, lo que resulta de extraordinaria importancia para el conocimiento y manejo de la epidemia de VIH en Cuba.

Recomendaciones

- Intencionar la preparación clínica y epidemiológica en el diagnóstico oportuno de VIH y su adecuado manejo, en todos los escenarios de la salud pública cubana.
- Incrementar los estudios cubanos sobre enfermedad avanzada por VIH y su impacto.

Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida [Internet]. Ginebra: OMS/OPS/CDC/ONUSIDA; c2000 [citado 25 Mar 2023]. Pautas para la prevención de Infecciones Oportunistas en personas que viven con VIH/sida en América Latina y el Caribe; [aprox. 79 pantallas]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bistream/handle/10665.2/45782oportunistas.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS/OPS; c2017 [citado 25 Mar 2023]. Directrices para el tratamiento de la Infección Avanzada por el VIH y el inicio rápido del Tratamiento Antirretroviral; [aprox. 50 pantallas]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/504070>
3. Lopera María M, Lemos Y. Factores socioeconómicos y clínicos asociados con infecciones oportunistas en pacientes con HIV afiliados al sistema de salud. Rev Biomédica de Colombia [Internet] 2019 Ene – Marz [citado 25 Mar 2023]; 39 (1): [aprox. 19p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-41572019000100186&script=sci_arttext.
4. González Barreto MV. “Prevalencia de Infecciones Oportunistas en pacientes con VIH. Servicio de Infectología. Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca. 2017 - 2019”. [tesis]. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2020 [citado 25 Mar 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/15235/>
5. Sariol Resik PC, Prieto Domínguez T, Blanco Aspiazu MA, Resik Aguirre S, Baldoquin Rodríguez W. Mortalidad y factores asociados en pacientes cubanos infectados con VIH – 1. Act Méd Costarricense [Internet] 2022 Oct - Dic [citado 26 Mar 2023]; 64 (4): [aprox. 11 p.]. Disponible en: http://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/1207/1808
6. Afani Saud A, Gallardo AM. Resistencia a la terapia antirretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. Rev Chil de Infectología [Internet] 2011

Oct [citado 26 Mar 2023]; 28 (5): [aprox. 9 p.]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S07161018201100060011

7. Infomed, Portal de Salud de Cuba [Internet]. Santiago de Cuba: Infomed. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas; c2008-2023 [actualizado 24 Mar 2023; citado 26 Mar 2023]. VIH/sida: 40 años de respuesta a una epidemia que marcó a la humanidad; [aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <http://www.infomed.scu.sld.cu/vih-sida-40-anos-de-respuesta-a-una-epidemia-que-marco-a-la-humanidad/>
8. ONUSIDA. Hoja Informativa –Estadísticas mundiales sobre VIH. 2024. Estadísticas Mundiales Ginebra: ONUSIDA; 2024 [citado 25 Mar 2024]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
9. Vázquez de Azócar Y, Benítez M, Llaraza J, Moy F. Infecciones Oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/sida. Rev Bol Venez Infectol [Internet] 2021 Julio – Diciembre [citado 10 Feb 2023]; 32 (2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/n782y>
10. Nuñez I, et al. Infecciones Oportunistas de aparición tardía durante el tratamiento antirretroviral en América Latina: carga y factores de riesgo. Rev Internacional Enf Infecc [Internet] 2022 Sep [citado 12 Abr 2023]; 122 (): [aprox. 7 p.]. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(22\)00375-7/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(22)00375-7/fulltext)
11. Registro Informatizado VIH/sida 2022
12. Ramírez García N, Castillo Cañon JC, Herrera Parra LJ, Gómez B, Valbuena García AM, Acuña Merchán LA. Supervivencia en las personas que viven con el VIH en el marco del sistema de salud colombiano 2011 – 2018. Rev Infectio [Internet] 2021 Oct – Dic [citado 27 ene 2024]; 25(4): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922021000400276
13. Rivas P, et al. Tratamiento antirretroviral según tipos y subtipos del virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Enf Infecc y Microbiol Clín [Internet] 2006

- [citado 12 Abr 2023]; 24 (2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-tratamiento-antirretroviral-segun-tipos-subtipos-13096047>
14. VIH: Etapas de la infección. Generalidades. Healthwise [Internet] 2022 [citado 10 Feb 2023]; (): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://espanol.kaiserpermanente.org/es/health-wellness/healtencyclopedia/he.vih-etapas-de-la-infecci%C3%B3.hw182271>
15. Velastegui Mendoza MA, Valero Cedeño NJ, Márquez Herrera LD, Rodríguez Erazo LE. Infecciones oportunistas en personas viviendo con VIH/Sida (PVVS) adultos. RevCient Dominio de las Cienc [Internet] 2020 Marz [citado 16 Abr 2023]; 6(1): [aprox. 26 p.]. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7542640>
16. González Rubio D, Vidal Turrueles Y, Armas Rodríguez Y. Aspectos clínicos y de laboratorio en pacientes con diagnóstico tardío de sida. Rev hab cienc méd [Internet] 2019 [citado 26 feb 2024]; 18(4): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729519X2019000400593
17. Hernández Resquejo D, Pérez Ávila J, Can Pérez A. Enfermedades oportunistas en pacientes VIH/sida con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral. Rev Cuba InvestBioméd [Internet] 2015 Jun [citado 18 ene 2023]; 34(3): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-773355>
18. Espinoza Pérez S, Espíritu Salazar N. Características clínico – sociodemográficas de pacientes con VIH/sida con complicaciones neurológicas por infecciones oportunistas en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, 2017 – 2019. Rev Horiz Med (Lima) [Internet] 2022 Abr –Jun [citado 20 ene 2023]; 22 (2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: https://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2022000200004
19. González V, Rodríguez M, Mousques N, Dutra A, González H, Alvez M, et al. Características epidemiológicas y clínicas de una cohorte de pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Méd Urug [Internet] 2023 [citado 24

Mar 2023]; 39(1): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/download/1009/984/>

20. Holanda da Cunha G, Correia Lima MA, Gimenez Galvao MT, Vagnaldo Fchine F, Monteiro Fontenele MS, Rodrigues Siqueira L. Prevalencia de Hipertensión arterial y Factores de Riesgo entre personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Rev Latino Amer Enferm [Internet] 2018 [citado 18 Abr 2023]; 26(1) [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/gHQWz6bMZTdqmXBW8s7pLDH?lang=es&format=pdf>
21. Peña García Y, Adraín Silva LC, Sartorio Zayas I, Suárez Padilla D, Lozada Pérez AJ. La carga del tabaquismo en el proceso salud – enfermedad en personas con el virus de inmunodeficiencia humana y el sida. Rev Finlay [Internet] 2017 Sept [citado 18 Abr 2023]; 7 (3) [aprox. 8 p.]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342017000300004
22. Fernández Espinola S, . Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana [Internet]. España: Sociedad Española de Farmacia; 2017 [citado 18 Abr 2023]. [aprox. 19 p.]. Disponible en: http://formasef.h.sefh.es/tecnifarmh/curso-farmacoterapia-infecciosa-paciente-externo/tema01_pagina03.php
23. González Chamero MA. VIH Prevención y Ayuda Farmacéutica. Rev OFFARM [Internet] 2008 May [citado 18 Abr 2023]; 27 (5) [aprox. 19 p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-vih-prevencion-ayuda-farmacologica-13120525>.
24. Gargallo Bernard C, Sangrós González SJ, Arazo Garcés P, Martínez Álvarez R, Malo Aznar C, et al. Oportunidades perdidas en el diagnóstico de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en La Comunidad de Aragón. Importancia del diagnóstico tardío. Rev Enf Infecc y Microbiol Clín [Internet] 2019 Feb [citado 12 Abr 2023]; 37 (2): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-oportunidades-perdidas-el-diagnostico-infección-S0213005X18301630>
25. Machado Zaldívar LY, Blanco de Armas M, Dubed Echavarría M, Díaz Torrez HM, Romay Franchi D, Valdez de Calzadilla N, et al. Resistencia pretratamiento del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 a fármacos antirretrovirales en Cuba: 2009 – 2017. Rev Anales de la Acad Cienc de Cuba. [Internet] 2022

- [citado 21 Mar 2023]; 12(3) [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/1154/1581>
26. Kourí V, Alemán Yoan, et al. Variante Viral de VIH – 1 asociada con rápida progresión a sida en individuos cubanos. Rev Anales de la Acad Cienc de Cuba. [Internet] 2016 [citado 20 Mar 2023]; 6(3) [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/617>
27. Fonseca Gómez C, Pérez Ávila J, Pérez Santos L. Influencia del Subtipo Viral en la evolución de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. Rev Cubana Med Trop [Internet] 2007 [citado 19 Abr 2023]; 59(3) [aprox. 7 p.] . Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602007000300011&script=sci_abstract
28. Banegas Carballo K, Grande Vides M, Martínez Sierra J, Erazo K, Martínez López R. Proporción de infecciones oportunistas y factores de riesgo asociados a su aparición. Rev Científica de la Esc Univ Cienc de la Salud [Internet]. 2022 [citado 12 Abr 2023]; 9(1): [aprox. 12p.]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RCEUCS/pdf/RCEUCS9-1-2022-4.pdf>
29. Pacheco Toro S, Fierro Vasco S, Vega Vasco J, Vega Vasco S. Alteraciones hematológicas en pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana. Rev Conciencia Digital [Internet] 2020 [citado 12 Abr 2023]; 3(11): [aprox 11p.]. Disponible en: <https://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/ConcienciaDigital/articloe/download/1145/2773/>
30. Avecillas Guzmán JM. Enfermedades asociadas a infección por vih en pacientes atendidos en el hospital de Infectología de Guayaquil. Rev Cienc Investigación [Internet] 2022 [citado 22 Abr 2023]; 7(): [aprox. 24 p.]. Disponible en: <https://revistas.utb.edu.ec/index.php/sr/article/download/2732/2357/9755>
31. Botero Baena SM. "Factores relacionados con mortalidad intrahospitalaria en adultos con VIH atendidos en un hospital de tercer nivel de Manizales – Caldas, 2020 – 2023". [tesis]. Caldas: Facultad de Ciencias para la Salud Universidad de Caldas; 2024 [citado 17 ene 2024]. Disponible en:

<https://repositorio.ucaldas.edu.co/server/api/core/bistreams/1d627125-872f-43ba-91bb-7c32f831ddc6/content>

32. Plaza Saldaña MC, Yanagui Ruiz NG, Rodríguez Llanos JR, Silva Díaz H. Recuento de linfocitos CD4 e infecciones oportunistas en pacientes con VIH en un hospital de Chiclayo, Perú, 2020. Rev Exp Med [Internet] 2023 [citado 17 ene 2024]; 9(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/644>
33. Jayani I, EWinarty, Sulystyawati W. The Correlation between CD4 Count Cell and Opportunistic infection among HIV/AIDS. J. Phys.: Conf. Ser. 1569 032066. 2021. [Doi: 10.1088/1742-6596/1569/3/0322066](https://doi.org/10.1088/1742-6596/1569/3/0322066).
34. Magallanes Tipacti JG. "Prevalencia de Infecciones Oportunistas en pacientes con VIH en el Hospital Regional de Ica de Julio 2018 – Junio de 2019 Ica – Perú". [tesis]. Ica: Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Privada San Juan Ica; 2020 [citado 27 ene 2024]. Disponible en: <http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/upsjb/2727>
35. Molina Aguilar OE, Vallejo Serna RA, Escobar Mera MA, Barona Romy D, Gartner Lopez E, Matta Cortés L. Infecciones Oportunistas de acuerdo con el conteo de linfocitos T CD4+ en pacientes con VIH en un centro de referencia terciaria. Rev Act Méd Colombiana Digital [Internet] 2023 Ene – Marz [citado 30 ene 2024]; 48(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01202448202300010000&lng=en&nrm=iso&tlng=es
36. Álvarez Mondragón AO, Díaz Quispe HA, Soto Cáceres VA, Becerra Gutiérrez LK. Frecuencia de Infecciones Oportunistas en pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana atendidos en un hospital de Chiclayo, Perú, 2018. Rev Exp Med [Internet] 2021 [citado 30 ene 2024]; 7(2): [aprox 7 p] Disponible en: <https://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/532/300>

37. Oliva Castillo A, Lau Bonilla D. Análisis filogenético de variantes de VIH-1, mediante la subtipificación de las secuencias de la región *pol* de VIH-1, período 2010 – 2015. Rev Cient [Internet] 2019 [citado 1 feb 2024]; 29(1): [aprox 12 p]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7221200.pdf>
38. Blanco de Armas M, Machado Zaldívar L, Díaz Torres H, Romay Franchy D, Ruiz Gutiérrez N, Silva Cabrera E. Variabilidad genética del Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 en Cuba y sus implicaciones en la transmisibilidad y progresión. Rev Anales Acad Cienc de Cuba [Internet] 2014 [citado 1 feb 2024]; 4(2): [aprox 9 p]. Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/173/173>
39. Alemán Campos Y. "Resistencia del VIH-1 a los antirretrovirales y su relación con la variabilidad genética en muestras de pacientes cubanos". 2009 – 2014. [tesis] La Habana: Instituto de Medicina Tropical de Cuba de la Universidad de La Habana; 2023 [citado 10 feb 2024]. Disponible en: <https://tesis.sld.cu/index.php/index.php?P=FullRecord&ID=239>
40. Castro Paredes RT, Nieto Arana GYG. "Factores de Riesgo asociados a infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos del Hospital Regional del Cusco, 2021". [tesis]. Cusco: Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Andina del Cusco; 2022 [citado 18 feb 2024]. Disponible en: <https://repositorio.uandina.edu.pe/handle/20.500.12557/4812>
41. Castro Rodríguez AC, Santana Fonseca EC, Lemes Báez JJ, Arias de la Torre IF, Rosabal Ferrer E. Factores de riesgo y sida en personas diagnosticadas con VIH. Granma. Rev Multi Med [Internet] 2014 [citado 20 feb 2024]; 18(4): [aprox. 17 p.]. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=55101>

42. García Soto J, Busto Hidalgo J, Prior García A, Delgado Ramos A. Progresión a sida y factores pronósticos en seropositivos al VIH/1. Provincia Matanzas 1986-2003. Rev Med Electrónica [Internet] 2007 [citado 22 feb 2024]; 29(6): [aprox. 22 p.]. Disponible en: <https://revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/457/pdf>
43. Furno E. "Anemia en pacientes portadores de VIH internados en la Sala Clínica Médica del Hospital Provincial de Rosario". [tesis]. Rosario: Universidad de Ciencias Médicas de Rosario; 2018 [citado 22 feb 2024]. Disponible en: <http://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/trabajos-graduados/Furno-Eugenia.pdf>
44. Gutierrez Gutierrez CM. "Anemia en pacientes con VIH/sida atendidos en el Hospital Nacional Sergio Ernesto Bernales año 2017". [tesis]. Piura: Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad César Vallejo de Piura; 2021 [citado 24 feb 2024]. Disponible en: <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/60531>
45. Martínez Sánchez LM, Quintero Moreno DA, Ruiz Mejía C, Carvajal Alzate M, López López L, Álvarez Hernández LF, et al. Compromiso hematológico en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana en un hospital universitario de la ciudad de Medellín, Colombia. Rev Enf Inf Microbiol [Internet] 2020 [citado 24 feb 2024]; 40(4): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/micro/ei-2020/ei204d.pdf>
46. Bisbal Pardo OV. "Presentadores tardíos en la infección VIH: prevalencia, características epidemiológicas, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, respuesta al tratamiento antirretroviral y supervivencia en la Cohorte del Hospital 12 de Octubre". [tesis]. Madrid: Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid; 2021 [citado 25 feb 2024]. Disponible en: <https://docta.ucm.es/bitstreams/8a7c22c4-9169-4645-b27c-2ff802f6d7c1/download>

47. Tamayo Ceballos MA, Palacio Gil NA, Berbesi Fernandez D. Factores asociados al diagnóstico tardío de VIH, Medellín Colombia. Rev CES Enf [Internet] 2020 [citado 28 feb 2024]; 1(1): [aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/enfermeria/article/download/5893/3235/29782>
48. Méndez Díaz OF, Pérez Chacón D, Pérez Ávila J. Respuesta y adherencia al tratamiento antirretroviral en mayores de 50 años viviendo con VIH/sida. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet] 2022 [citado 28 feb 2024]; 59: [aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://revepidemiologia.sld.cu/index.php/the/article/download/1321/1156>
49. Bermeo Ayala M F. "Prevalencia y Factores asociados que predisponen a Enfermedades Oportunistas en pacientes con VIH/sida en el Hospital Teófilo Dávila Periodo septiembre 2018 – agosto 2019". [tesis]. Cuenca: Unidad Académica de Salud y Bienestar de la Universidad Católica de Cuenca; 2020 [citado 28 feb 2024]. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/bistreams/805ccac3-9fbe-40e6-bca4-81dc83e4adcf/download>
50. Reus S, Portilla J, Gimeno A, Sánchez Payá J, García Henarejos JA, Martínez Madrid O, et al. Predictores de progresión y muerte en pacientes con infección avanzada por el VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad. Rev Enf Inf Microbiol Clin [Internet] 2004 Marz [citado 1 Mar 2024]; 22(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-predictores-progresion-muerte-pacientes-con-13058022>
51. Suárez Ramírez N, Quiñones Suárez NI, Soler Santana R, Marin Méndez M. Supervivencia de personas seropositivas al virus de inmunodeficiencia humana en un área de salud de Santiago de Cuba. Rev MEDISAN [Internet] 2020 Nov – Dic [citado 1 Mar 2024]; 24(6): [aprox. 13 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000601089

Anexos

Planillas de Recolección de datos Clínicos – Epidemiológicos y Viroológicos

XX

Historia Clínica		
Edad		
Sexo	Masculino	
	Femenino	
Hábitos Tóxicos	Sí	
	No	
Comorbilidades	Sí	
	No	
Año de diagnóstico por VIH		
Diagnóstico Tardío		
Fecha en que Marca Sida		
Tiempo Transcurrido		
Enfermedad Avanzada por VIH	Sí	
	No	
Fecha de inicio del TARV		
Demora en el inicio del TARV		
# de Esquemas de ARVs		
Tiempo de TARV		
Estabilidad durante el TARV		
Ingreso en UCI	Sí	
	No	
Subtipo Viral (VIH)		
Conteo de Linfocitos TCD4		
Valor de Hemoglobina (Hb)		
Presencia de Enfermedad Oportunista o EDS	Sí	
	No	
Presencia de 2 o más Enfermedades Oportunistas o EDS	Sí	
	No	
Carga Viral Plasmática (VIH)		

Reporte de Ensayo Genotípico de Resistencia

Nombre y Apellidos:

Historia Clínica (HC):

Fecha de entra de la muestra:

Fecha de salida del resultado:

Sequence summary

Sequence includes IN:

[Subtype:](#)

Drug resistance interpretation: IN

INSTI Major Mutations:

INSTI Accessory Mutations:

IN Other Mutations:

Integrase Strand Transfer Inhibitors		
bictegravir (BIC)	Susceptible	
	Resistance	
cabotegravir (CAB)	Susceptible	
	Resistance	
dolutegravir (DTG)	Susceptible	
	Resistanc	
elvitegravir (EVG)	Susceptible	
	Resistance	
raltegravir (RAL)	Susceptible	
	Resistance	

IN comments Accessory