

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD MULTIDISCIPLINARIA ORIENTAL  
ESCUELA DE POSTGRADO



**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:**

FACTORES ASOCIADOS A LA SUPRESIÓN VIROLÓGICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA QUE INICIAN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN EL HOSPITAL NACIONAL SAN JUAN DE DIOS, DE SAN MIGUEL DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2018 A DICIEMBRE DEL 2020.

**PRESENTADO POR:**

JAIRO JOSUÉ BONILLA ROMERO  
HERSON ALFREDO POLÍO PERDOMO

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE:**

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

**DOCENTE ASESOR:**

DR. CARLOS GILBERTO TORRES PEÑALBA

**SAN MIGUEL, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA ,SEPTIEMBRE  
2023,UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**AUTORIDADES**

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO  
**RECTOR**

DOCTOR RAÚL ERNESTO AZCÚNAGA LÓPEZ  
**VICERRECTOR ACADÉMICO**

MAESTRO JUAN ROSA QUINTANILLA  
**VICERRECTOR ADMINISTRATIVO**

MSC. FRANCISCO ANTONIO ALARCÓN SANDOVAL  
**SECRETARIO GENERAL**

LICENCIADO RAFAEL HUMBERTO PEÑA MARÍN  
**FISCAL GENERAL**  
**FACULTAD MULTIDISCIPLINARIA ORIENTAL**  
**AUTORIDADES**

LICENCIADO CRISTÓBAL HERNAN RÍOS BENÍTEZ  
**DECANO**

LICENCIADO OSCAR VILLALOBOS  
**VICEDECANO**

LICENCIADO ISRAEL LÓPEZ MIRANDA  
**SECRETARIO GENERAL INTERINO**

MAESTRO JORGE PASTOR FUENTES CABRERA  
**DIRECTOR GENERAL DE PROCESOS DE GRADUACIÓN**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**  
**AUTORIDADES**

MAESTRA ROXANA MARGARITA CANALES ROBLES  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

MAESTRA ELBA MARGARITA BERRÍOS CASTILLO  
**COORDINADORA GENERAL DEL PROCESO DE GRADUACIÓN DE**  
**DOCTORADO EN MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PROGRAMA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**AUTORIDADES**

MAESTRA MARTA DEL CARMEN VILLATORO DE GUERRERO

**DIRECTORA DE ESCUELA DE POSTGRADO**

DOCTOR SAÚL RENÉ PÉREZ GARCÍA

**COORDINADOR GENERAL DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**

DOCTOR ROQUE ALEJANDRO BARAHONA JORGE

**COORDINADOR DOCENTE DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**TRIBUNAL CALIFICADOR**

DOCTOR CARLOS GILBERTO TORRES PEÑALBA

**TRIBUNAL ASESOR**

DOCTORA SANDRA CAROLINA ESCOBAR ALMENDARES

**JURADO CALIFICADOR**

DOCTOR MANUEL ANTONIO ZÚNIGA FUENTES

**JURADO CALIFICADOR**

**ASESORES**

DOCTOR CARLOS GILBERTO TORRES PEÑALBA  
**DOCENTE ASESOR**

DOCTOR ERNESTO MORALES MAGAÑA  
**DOCENTE ASESOR**

MAESTRO: JORGE PASTOR FUENTES CABRERA  
**ASESOR METODOLÓGICO**

LICENCIADO SIMÓN MARTÍNEZ DÍAZ  
**ASESOR ESTADÍSTICO**

## ÍNDICE GENERAL

<b>Contenido</b>	<b>Pág.</b>
Contenido	Pág. .... 7
INDICE DE TABLAS .....	9
RESUMEN .....	12
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
1.1 SITUACIÓN PROBLEMÁTICA .....	13
1.2 ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	16
1.3 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	16
1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	17
2. MARCO TEÓRIO.....	18
2.1 FACTORES QUE AFECTAN EL CONTEO ABSOLUTO DE CÉLULAS CD4 .....	28
<b>2.2 USO DEL CONTEO DE CÉLULAS CD4 PARA MONITOREO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.....</b>	<b>29</b>
2.3 FALLA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL .....	36
2.4 FALLA VIROLÓGICA .....	38
2.5 PREDICTORES DE FALLA VIROLÓGICA .....	41
3. SISTEMA DE HIPÓTESIS .....	45
3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	46
3.2 HIPÓTESIS NULA .....	46
3.3 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS .....	46
3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE HIPÓTESIS .....	48
4. DISEÑO METODOLÓGICO .....	53
4.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	53
4.2 POBLACIÓN .....	53
4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	53
4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	54
4.5 MUESTRA.....	54
4.6 TIPO DE MUESTREO .....	54
4.7 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	55
4.8 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	55
4.9 PLAN DE ANÁLISIS.....	56

4.10	RIESGOS Y BENEFICIOS .....	57
4.11	CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	57
5.	RESULTADOS .....	61
5.1	FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS PRESENTES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA AL INICIO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL. ....	61
5.2	CAMBIOS DE CARGA VIRAL PLASMÁTICA PRESENTES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA ENTRE EL INICIO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL Y 6 MESES DESPUÉS.....	73
5.3	FACTORES ASOCIADOS A LA CONSECUCCIÓN DE CARGA VIRAL PLASMÁTICA MENOR DE 1000 COPIAS/ML A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA QUE INICIARON TERAPIA ANTIRRETROVIRAL. ....	76
5.4	PRUEBA DE HIPÓTESIS PARA DETERMINAR LOS FACTORES ASOCIADOS A LA CONSECUCCIÓN DE CARGA VIRAL PLASMÁTICA MENOR DE 1000 COPIAS/ML A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA QUE INICIARON TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.....	100
6.	DISCUSIÓN.....	103
7.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	107
7.1	CONCLUSIONES.....	108
7.2	RECOMENDACIONES .....	108
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	110
9.	<b>GLOSARIO</b> .....	121
10.	<b>ANEXOS</b> .....	123
10.1	Anexo 1. Consentimiento informado.....	123
10.2	Anexo 2. Cédula de entrevista dirigida a población de estudio. ....	126
10.3	Anexo 3. Cronograma de actividades .....	134
10.4	Anexo 4. Presupuesto.....	137
10.5	Anexo 5. Tabla de distribución Chi o Ji cuadrada .....	139

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b> Poblaciones linfocitarias básicas T / B / NK, sangre total.....	23
<b>Tabla 2</b> Clasificación de la infección por VIH propuesta por la OMS en 1990.....	25
<b>Tabla 3</b> Clasificación de los CDC de 1993.....	25
<b>Tabla 4</b> Correlación de complicaciones con el conteo de linfocitos T CD4, según estadio clínico OMS Conteo de linfocitos T CD4.....	33
<b>Tabla 5</b> Factores que se asocian a fracaso virológico.....	44
<b>Tabla 6</b> Factores propios del paciente al inicio del tratamiento: directos.....	61
<b>Tabla 7</b> Factores propios del paciente al inicio del tratamiento: indirectos.....	68
<b>Tabla 8</b> Cambio de carga viral entre el inicio y 6 meses de tratamiento antirretroviral.....	73
<b>Tabla 9</b> Factores propios del paciente a los 6 meses de tratamiento: directos.....	76
<b>Tabla 10</b> Factores propios del paciente a los 6 meses de tratamiento: indirectos.....	85
<b>Tabla 11</b> Esquema de tratamiento y carga viral a los 6 meses.....	93
<b>Tabla 12</b> ganancia de CD4 en el tratamiento antirretroviral en pacientes VIH.....	95
<b>Tabla 13</b> Correlación entre los valores de CD4 y la carga viral a los 6 meses de tratamiento.....	97
<b>Tabla 14</b> Valor de correlación entre CD4 y la carga viral a los 6 meses de tratamiento.....	99

## NDICE DE GRAFICAS

<b>Grafica 1</b> Factores Sociodemográficos presentes en pacientes Con VIH al inicio de la terapia antirretroviral.....	66
<b>Grafica 2</b> Distribución de los factores propios del paciente al inicio del tratamiento: indirectos.....	72

<b>Grafica 3</b> Cambio de carga viral entre el inicio y 6 meses de tratamiento antirretroviral .....	75
<b>Grafica 4</b> Distribución de los factores propios del paciente a los 6 meses de tratamiento: directos. ....	82
<b>Grafica 5</b> Factores propios del paciente a los 6 meses de tratamiento: indirectos .....	91
<b>Grafica 6</b> Representación del esquema de tratamiento y carga viral a los 6 meses.....	94
<b>Grafica 7</b> <i>Ganancia de CD4 en el tratamiento antirretroviral en pacientes VIH</i> .....	96
<b>Grafica 8</b> valores de CD4 y la carga viral a los 6 meses de tratamiento.....	98

## SUMMARY

**Introduction:** In countries like ours, where resources are scarce, the identification of risk factors would help in the development of early virological failure warning indicators to provide them with a more specific follow-up. **Objective:** To determine the factors associated with the achievement of plasma viral load less than 1000 copies/ml at 6 months of treatment in patients with human immunodeficiency virus infection who started antiretroviral therapy between January 2018 and December 2020, at the Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel. **Methodology:** Cross-sectional correlational analytical type study, because it examined the relationship between variables and viral load in patients diagnosed with HIV-1 infection by Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assays (ELISA) with confirmation by Western Blot, older than 18 years, had never received ARV drugs (naive) and initiated antiretroviral therapy between January 2018 and ended December 2020. A 37-item interview of two components was applied: medical history data and patient-directed interview. In addition, data were extracted from the HIV AIDS epidemiological evaluation and surveillance system SUMEVE, PSPP 1.2 program will be used for tabulation and hypothesis testing. **Conclusions:** Initial undetectability is 11.4% (<1000 copies/ml) and at completion 87.7% with non-significant difference at 95%. There are four significant factors: socioeconomic stratum at baseline; adherence, depression and drug use at the end of the antiretroviral therapy process. And Spearman correlation between CD4 and undetectability of -0.258 significant.

**Keywords:** Acquired immunodeficiency syndrome; HIV; antiretroviral therapy; virological failure.

## RESUMEN

**Introducción:** En países como el nuestro, donde escasean los recursos, la identificación de factores de riesgo ayudaría al desarrollo de indicadores de alerta de falla virológica temprana para brindarles un seguimiento más específico. **Objetivo:** Determinar los factores asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml a los 6 meses de tratamiento en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que iniciaron terapia antirretroviral entre enero 2018 y diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel. **Metodología:** Estudio de tipo analítico correlacional transversal, porque examinó la relación entre las variables y la carga viral en pacientes con diagnóstico de infección por el VIH-1 por pruebas Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assays (ELISA) con confirmación por Western Blot, mayores de 18 años, nunca habían recibido medicamentos ARV (naive) e iniciaron terapia antirretroviral entre enero 2018 y finalizaron diciembre 2020. Se aplicó una entrevista de 37 ítems de dos componentes: datos de la historia clínica y entrevista dirigida al paciente. Además, se extrajeron datos del sistema de evaluación y vigilancia epidemiológica del VIH SIDA SUMEVE, se utilizará el programa PSPP 1.2 para la tabulación y comprobación de hipótesis. **Conclusiones:** La indetectabilidad inicial es de 11.4% (<1000 copias/ml) y al finalizar de 87.7% con diferencia no significativa al 95%. Existen cuatro factores significativos: el estrato socioeconómico al inicio; la adherencia, la depresión y el uso de drogas al final del proceso de las terapias antirretrovirales. Y correlación de Spearman entre CD4 e indetectabilidad de -0.258 significativa.

**Palabras clave:** Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida; VIH; terapia antirretroviral, fracaso virológico

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 SITUACIÓN PROBLEMÁTICA

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es una enfermedad caracterizada por una inmunosupresión progresiva producida por el retrovirus VIH, el cual afecta básicamente a las células T y los macrófagos que expresan el CD4, además de los ganglios linfáticos y las células dendríticas foliculares. (1)

La cantidad de nuevos casos de VIH en América Latina se ha reducido con solo un 1% desde 2010, con aproximadamente 100 000 nuevas personas infectadas cada año. El Caribe tuvo una reducción del 18% de 2010 a 2017, de 19,000 casos nuevos estimados en 2010 para 15,000 en 2017. Aproximadamente un tercio de las nuevas infecciones ocurren en personas jóvenes (15 – 24 años). (3)

En 2017, aproximadamente 1,8 millones de personas vivían con el VIH en América Latina y 310 mil en el Caribe. (3)

Se estima que el 23% de las personas con VIH en América Latina y el 27% en el Caribe desconocen su estatus serológico, y aproximadamente un tercio se diagnostica tarde, con inmunodeficiencia avanzada (menos de 200 CD4 por mm<sup>3</sup> de sangre). (3)

La terapia antirretroviral se ha constituido como una herramienta que permite que los pacientes tengan una sobrevida mayor a la de otras enfermedades crónicas, así como una calidad

de vida que les permita un funcionamiento familiar, social y laboral igual que una persona inmunocompetente.

La infección por el VIH ha afectado a unos 60 millones de personas hasta la fecha,(4) En 2009, había 33,3 millones de personas que vivían con el VIH en todo el mundo; Se presentaron 2,6 millones de nuevos casos y 1,8 millones de muertes fueron secundarias al sida en el mismo año(5) En 2009, África subsahariana era la región del mundo con mayor número de muertes causadas por el SIDA, con 1,3 millones de casos (5) Aunque el SIDA es un problema mundial, los países con menos recursos son los más afectados. (6)

El Grupo de Trabajo de OMS/OPS/ONUSIDA sobre el SIDA, calcula que cerca de 1,3 millones de personas viven con el VIH en América Latina, 360.000 en el Caribe y cerca de un millón en América del Norte. (7)

En el 2012, se perdieron 91,9 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en todo el mundo a causa del VIH/SIDA, solo superado por la diarrea en términos de morbilidad por enfermedades infecciosas y el séptimo en general. Representa una disminución del 9,6 por ciento con respecto a 2000. En el análisis por región, África suma 66.8 millones de AVAD perdidos (72.7%); Asia sudoriental, 11,8 millones (12,8%); Europa, 4,5 millones (4.9%); Mediterráneo Oriental, 2 millones (2,2%); Pacífico Occidental, 3.3 millones (3.6%); y las Américas, 3.5 millones (3,8%). Los datos de la carga mundial de morbilidad presentan valores absolutos más bajos para los AVAD (69,4 millones en 2013), pero muestran una disminución similar entre 2000 y 2013

Debido a este panorama, la Organización Mundial de la Salud creó los objetivos 90-90- 90 para poder erradicar la pandemia del VIH. Se constituyen por fortalecimiento de medidas para alcanzar que al año 2020 el 90% de personas que viven con VIH conozcan su estado serológico, el 90% reciba tratamiento antirretroviral y de ellas el 90% tenga supresión virológica. No obstante, existen factores que dificultan conseguir los objetivos. Estos responden a índole psicosociales, socioeconómicos y clínicos cuyo efecto es aumentar la carga viral pese a la terapia antirretroviral, a lo cual se denomina falla o fracaso virológico. Esto obliga a cambiar progresivamente las combinaciones de fármacos hasta llegar al uso de las llamadas terapias de salvamento o de rescate. Por lo tanto, identificar los factores que contribuyen a estos sería la clave para alcanzar los objetivos.

Los factores relacionados dependen tanto del contexto psicosocial, socioeconómico como clínicos. La identificación de factores de riesgo individual en cada paciente ayuda al desarrollo de indicadores de alerta temprana a falla virológica para brindarles un seguimiento más específico de carga viral, en especial para aquellos programas que carecen de recursos para realizarlo sistemáticamente. Asimismo, podría ayudar al desarrollo de medidas preventivas destinadas a mejorar el abordaje clínico y así aumentar la durabilidad del primer régimen terapéutico de antirretrovirales. Es por ello, el presente estudio tiene como objetivo describir los factores asociados con la supresión virológica menor de 1000 copias/ml a los 6 meses de tratamiento en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que inician terapia antirretro viral, en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel.

## **1.2 ENUNCIADO DEL PROBLEMA**

¿Qué factores se asocian con la supresión virológica menor de 1000 copias/ml a los 6 meses de tratamiento en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que inician terapia antirretroviral, durante el período de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel?

## **1.3 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

Actualmente no existen suficientes estudios en nuestro país para estimar la tasa de incidencia de falla virológica, así como la caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes que han cursado con ello. Se busca que el presente proyecto de investigación llene dicho vacío de información. En cuanto al impacto económico, el costo de los fármacos empleados en terapia de segunda línea es alto, al igual que el seguimiento de carga viral y estudios de genotipificación en casos de resistencia a antirretrovirales. En países de escasos recursos como el nuestro, donde la accesibilidad a dichas pruebas se ve comprometida, se espera que la investigación ayudase a determinar la población que requiere mayor monitoreo por riesgo a realizar fracaso virológico y así desarrollar y mejorar medidas preventivas para aumentar la durabilidad del primer esquema terapéutico.

## **1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar los factores asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml a los 6 meses de tratamiento en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que iniciaron terapia antirretroviral durante el período de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar los factores asociados con la enfermedad antes de comenzar la terapia antirretroviral en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que iniciaron terapia antirretroviral en el período de enero 2018 a diciembre del 2020.
2. Describir los cambios de carga viral plasmática presentes en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana entre el inicio de la terapia antirretroviral y 6 meses después en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel.
3. Verificar los factores asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml a los 6 meses de tratamiento en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que iniciaron terapia antirretroviral

en el período de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel.

## **2. MARCO TEÓRIO**

En junio de 1981, científicos en los Estados Unidos informaron de la primera evidencia clínica de la enfermedad que más tarde pasaría a ser lo que se conoce como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o sida. Su causa, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se identificó en 1983. (12)

Se estima que el número de personas viviendo con VIH a nivel mundial asciende a cuarenta millones existiendo una tendencia al aumento en el número de mujeres, personas heterosexuales e individuos que pertenecen a comunidades de escasos recursos. (13) Esta es también una realidad en nuestro país, donde actualmente el VIH es un problema que puede afectar a cualquier persona, sin importar su orientación sexual.

Desde el inicio de la epidemia, en torno a 75 millones de personas han contraído la infección del VIH y alrededor de 32 millones han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con el sida. En 2018 había 37,9 millones de personas con el VIH (12). El diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento del VIH requieren el número de linfocitos T CD4 de la citometría de flujo, una técnica costosa que a menudo no está disponible para las personas en los países en desarrollo.

Los linfocitos son un grupo de células del sistema inmunitario. Sus características singulares las convierten en las únicas células capaces de reconocer diversos determinantes antigénicos y distinguirlos específicamente, por lo que asumen las dos características definitorias de

la inmunidad adaptativa: su especificidad y su memoria (14) Desempeñan un papel fundamental en el control de las infecciones y cualquier deficiencia o desbalance en su cantidad o su función conlleva un riesgo importante para la salud.

En los linfocitos se evidencian subpoblaciones que difieren entre sí en sus funciones y productos proteicos, pero son muy similares desde el punto de vista morfológico. Por esta razón se necesitan técnicas de alta sensibilidad y especificidad para su estudio diferencial.

Durante el estudio de los leucocitos humanos se adoptó un sistema de nomenclatura según el cual, cualquier marcador de superficie que identificara una estirpe particular o una fase de diferenciación, cuya estructura estuviera definida y resultara reconocida por un grupo de anticuerpos monoclonales recibía la denominación en inglés de “cluster of differentiation” (CD). Así, los diferentes marcadores de superficie que se iban identificando eran nombrados como “CD” seguido de un número (ejemplo: CD1, CD4, CD8). La clasificación de linfocitos según la expresión de Antígenos CD se encuentra ampliamente difundida y vigente en la actualidad.

En los últimos años se han desarrollado anticuerpos monoclonales que reconocen dichos antígenos de superficie que conjugados a distintos fluorocromos permiten su detección y caracterización de las células que los expresan mediante técnicas muy sensibles y precisas como es la Citometría de Flujo. De esta manera, los linfocitos humanos pueden clasificarse en dos poblaciones principales según su función biológica y su expresión de antígenos de superficie celular: linfocitos B y linfocitos T.

*Linfocitos B:* Están implicados en la inmunidad adaptativa con un rol fundamental que es el de producir anticuerpos (inmunidad humoral). Los linfocitos B maduros se caracterizan por expresar los marcadores CD19 y CD20 en su superficie.

*Linfocitos T:* a diferencia de los linfocitos B, los linfocitos T están involucrados en la inmunidad celular. Reconocen antígenos de los microorganismos intracelulares y actúan destruyendo los microorganismos y las células infectadas. Expresan la molécula CD3 en su superficie asociada al receptor antigénico de la célula T (TCR).

Dentro de este conjunto de linfocitos, se pueden diferenciar dos subtipos: Linfocitos T cooperadores y Linfocitos T citotóxicos, ambos de importancia clínica.

*Linfocitos T cooperadores:* son CD3+CD4+. Su función característica es que, luego de activarse por exposición a un antígeno secretan intermediarios (citocinas) que ayudan a la activación y proliferación de otras células como macrófagos y linfocitos B, para controlar la infección. En la actualidad, su cuantificación ha tomado importancia por su relación con la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). El linfocito CD3+CD4+ junto a monocitos y células dendríticas, son las células susceptibles de infección por el VIH. Durante la infección aguda se produce una disminución brusca de linfocitos CD3+CD4+. Si durante la evolución de la enfermedad el recuento de linfocitos CD3+CD4+ cae por debajo de 200 células/ $\mu$ L, el riesgo de infecciones u otros componentes clínicos del SIDA se incrementa considerablemente.

*Linfocitos T citotóxicos:* se caracterizan por ser CD3+CD8+. Están implicados en la destrucción de células infectadas por microbios y células tumorales. En la infección por VIH se produce una respuesta de linfocitos T CD8+ citotóxicos específicos contra el virus, con lo cual su número se incrementa. En momentos de alta viremia de VIH, el número de linfocitos CD3+CD4+ disminuye y el de CD3+CD8+ aumenta. En un individuo sano, la relación CD3+CD4+/CD3+CD8+ es de 0.9 a 1.9 (3). En un individuo infectado con VIH se produce un desbalance que disminuye esta relación, encontrándose valores más bajos.

Además de los linfocitos B y T existen otros tipos de células denominadas *células NK* que son morfológicamente indistinguibles de los linfocitos T y B excepto por los gránulos que contienen. Las células NK son componentes importantes en la defensa inmunitaria innata y median la citotoxicidad contra ciertas células tumorales y células infectadas por virus. Las células NK están caracterizadas por la presencia de los marcadores CD56, CD16 y por la ausencia de CD3 y del receptor antigénico de células T (TCR).

El estudio de subpoblaciones linfocitarias por Citometría de Flujo mediante los marcadores CD3, CD19, CD56, CD16, CD4 y CD8 puede utilizarse para la monitorización del estado inmunológico. La medición del valor relativo y/o absoluto de estas subpoblaciones es de suma importancia para la toma de decisiones diagnósticas y/o terapéuticas. Por ejemplo, la medida de los niveles de linfocitos CD3+CD4+ y determinación de la relación CD3+CD4+/CD3+CD8+ en pacientes infectados con VIH se han utilizado para establecer los puntos de decisión para iniciar la profilaxis de ciertas infecciones oportunistas, o para la terapia antiviral y también para supervisar la eficacia del tratamiento, Se recomienda realizar el recuento de linfocitos

CD3+CD4+ acompañado de la medición de Carga Viral, dos o tres veces al año, a pacientes VIH positivos tratados o no tratados

Linfocitos (1.000-4.000 células/ $\mu$ l; 25 - 33% del CGB) Estas son las células de reconocimiento responsables de iniciar la respuesta inmune específica del sistema inmune.<sup>37</sup> Los linfocitos son el segundo más común tipo de célula blanca (neutrófilos son los más comunes) que circulan en la sangre.

Hay tres tipos principales de linfocitos, las células B, células T y células asesinas naturales (células NK). Estas células se dividen en subtipos en base a su función.

Células T (800-3,200 células /  $\mu$ l, el 80% de linfocitos totales) Formados por las células madre pluripotenciales de la médula ósea, las células T maduran en el timo (un órgano pequeño situado en la parte superior del pecho) (37). Hay dos subtipos de células T, los linfocitos T citotóxicos (CD8) y células T colaboradoras (células CD4).

Las células T citotóxicas (CD8) se unen específicamente a células objetivo, las células infectadas por virus, las células cancerosas, o cualquier célula extraña al cuerpo. Después de su unión las células objetivo, las células T citotóxicas destruyen directamente la célula objetivo.

Las células T colaboradoras (células CD4) liberar sustancias químicas especiales que ayudan a activar a otras células de la respuesta inmune, incluyendo: las células B, células T citotóxicas, otras células auxiliares T, células NK y los macrófagos.

Células B (100 a 600 células / $\mu$ l; el 10-15% de linfocitos totales).(37) Estas células se producen a partir de las células madre pluripotenciales de la médula ósea y se alojan en la médula para madurar. Las células B están a cargo de la producción de anticuerpos. Las células B se unen a sus antígenos específicos, se convierten en células activadas del "plasma" y secretan anticuerpos en grandes cantidades.

Células asesinas naturales (50 a 400 células /  $\mu$ l; el 5-10% de linfocitos totales). (37) Las células asesinas naturales (células NK) se unen a las células infectadas por virus y células cancerosas y las matan directamente.

**Tabla 1** Poblaciones linfocitarias básicas T / B / NK, sangre total

Tipo	Valores	Unidades	Edad
CD3	56 – 84	%	> 12 años / Adulto
CD4	31 – 52	%	> 12 años / Adulto
CD8	18 – 35	%	> 12 años / Adulto
CD19	06 – 23	%	> 12 años / Adulto

---

CELULAS NK	3 – 22	%	> 12 años /
			Adulto

---

(15) Antaviana, Can. “Catálogo.” *Poblaciones Linfocitarias Básicas T / B / NK, Sangre Total - Catálogo - Centro De Diagnóstico Biomédico*, <http://cdb.hospitalclinic.org/catalogo-cdb/521431162/poblaciones-linfocitarias-basicas-t-b-nk-sangre-total>.

La determinación en el laboratorio del número de células CD4 se sustenta en la utilización de la citometría de flujo<sup>16</sup> y es un parámetro indispensable en la atención médica a los pacientes infectados por VIH, se emplea para estadificar la infección y como guía en la toma de conducta clínica. Cierta nivel de células CD4 sirve como referencia para iniciar profilaxis contra infecciones oportunistas y/o para iniciar tratamiento antirretroviral. El conteo de células CD4 es también un indicador de respuesta al tratamiento antirretroviral. (17)

La infección aguda por VIH se caracteriza por la infección directa de los linfocitos T de memoria CD4 positivos en el tejido linfoide asociado a mucosa y, consecuentemente, con la muerte de muchas de estas células infectadas.

Como el tejido asociado a mucosa es el principal reservorio de linfocitos T en el organismo y el principal sitio de residencia de los linfocitos T de memoria, esta destrucción local es reflejada como una considerable reducción de linfocitos a escala global en el organismo.(18)

Varias semanas después de establecida la infección aguda ocurre un incremento en el número de células CD4 que coincide con un aumento en el nivel de linfocitos T CD8 positivos,

específicos contra VIH, y con la reducción de los niveles en sangre del RNA perteneciente al VIH. (19) En los pacientes sin tratamiento antirretroviral, el conteo de células T CD4 declina de manera paulatina durante los años subsiguientes.

**Tabla 2** Clasificación de la infección por VIH propuesta por la OMS en 1990

Linfocitos	CD4 (cel/mm <sup>3</sup> )	1 Asintomático	2 Leve	3 Moderado	4 Severo
(A) > 2 000	>500	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>
(B) 1 000 - 2 000	200-500	1B	2B	3B	4B
(C) < 1 000	<200	1C	2C	3C	4C

Díaz Torres, Héctor Manuel, and Ana Luisa Lubián Caballero. “Definición De Caso y Clasificación De La Infección Por VIH y Sida.” *Revista Cubana De Medicina*, 1999, Editorial Ciencias Médicas,<sup>22</sup>

**Tabla 3** Clasificación de los CDC de 1993

Categorías clínicas
---------------------

	A	B	C
Categoría de linfocitos CD4+	Infección aguda Infección asintomática o GLP	Infección sintomática no A no C	Condiciones indicadoras de SIDA
(1) $\geq 500$ cel./mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
(2) 200-499/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
(3) $< 200/\mu\text{L}$	A3	B3	C3

Díaz Torres, Héctor Manuel, and Ana Luisa Lubián Caballero. "Definición De Caso y Clasificación De La Infección Por VIH y Sida." *Revista Cubana De Medicina*, 1999, Editorial Ciencias Médicas,<sup>22</sup>

Según diferentes autores, la velocidad de declinación anual de las células T CD4 positivas está en el rango de 50 cél/mL, aunque hay marcada variación entre pacientes. (20, 21) El riesgo de infecciones oportunistas se incrementa con la declinación del conteo de células T CD4 positivas. Este parámetro es un marcador de deterioro del sistema inmune.

Técnica e interpretación de la cuantificación de las células CD4 positivas. Usualmente se utiliza la citometría de flujo, como se comentó previamente. Para el conteo de células CD4, los especímenes de sangre deben ser procesados dentro de las 18 h después de su colección. El conteo absoluto de células CD4 puede diferir cuando se utilizan técnicas diferentes, o cuando la misma técnica es realizada en laboratorios diferentes. Por tal motivo, estos elementos deben ser considerados al interpretar los resultados. (23)

El conteo normal de células CD4 positivas en un adulto se encuentra en un rango de 800 a 1 050 cél/mL, con un espectro de variación (2 desviaciones estándares) de 500 a 1,400 cél/mL (24) este amplio rango de valores de normalidad es porque el conteo de células CD4 es producto de 3 variables: el conteo global de leucocitos, el porcentaje de linfocitos y el porcentaje de linfocitos que poseen el antígeno CD4 (25). Los laboratorios reportan la relación CD4:CD8, que en el individuo normal es superior a 1. La citometría de flujo reporta el porcentaje de células CD4 positivas; el conteo absoluto se calcula multiplicando el porcentaje por el conteo total de leucocitos. De manera habitual, el conteo absoluto de células CD4 y el porcentaje son concordantes y sus valores correspondientes son:

- Conteo absoluto de células CD4  $< 200$  cél/mL se corresponde a CD4  $< 14\%$ . En el paciente infectado por el VIH, típicamente el laboratorio informa una relación CD4:CD8 menor que 1. Las modificaciones en el conteo global de leucocitos pueden afectar el conteo absoluto de células CD4, pero el porcentaje no varía.
- Conteo absoluto de células CD4 entre 200 y 500 cél/mL se corresponde a CD4 entre 14 y 28%.
- Conteo absoluto de células CD4  $> 500$  cél/mL se corresponde a CD4  $> 29\%$ .

Pacientes infectados por el VIH y un conteo absoluto de células CD4 positivas  $< 200$ /mL son clasificados como sida por los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos de Norteamérica y por la Organización Mundial de la Salud.<sup>18</sup> Pacientes con un conteo de células CD4 positivas  $< 200$ /mL están en riesgo de adquirir infecciones oportunistas y deben iniciar profilaxis.

Se considera un cambio significativo en el estado de las células CD4 positivas, que puede tener implicaciones clínicas, a una variación entre 2 *tests* que iguale o supere el 30 % del conteo absoluto o un incremento o decrecimiento en el porcentaje de células CD4 en 3 puntos o más (26,27).

## **2.1 FACTORES QUE AFECTAN EL CONTEO ABSOLUTO DE CÉLULAS CD4**

El conteo absoluto de células CD4 es calculado sobre la base del número global de leucocitos, el porcentaje de linfocitos total y el porcentaje de linfocitos CD4 positivos. El número absoluto fluctúa entre individuos o puede ser influenciado por factores que afecten el total de leucocitos o el porcentaje de linfocitos. Algunos medicamentos e infecciones asociadas con leucopenia pueden resultar en depresión del conteo absoluto de células CD4. Por el contrario, medicamentos o infecciones que generan leucocitosis resultan en incremento del conteo absoluto de células CD4 (20-23). En estos casos, el conteo absoluto y el porcentaje de células CD4 resultan discordantes. Estos cambios no indican una modificación real del estado inmunológico del paciente y deben ser interpretados con cautela. Cuando ocurren cambios sorprendentes del conteo absoluto de células CD4, sin modificaciones significativas del porcentaje de estas células, el clínico debe mostrar suspicacia en la interpretación de estos resultados.

El porcentaje de células CD4 en ocasiones se utiliza de manera preferencial en la práctica clínica, ya que es más estable que el conteo absoluto de estas células. El aporte relativo de estos parámetros como predictores de progresión en la infección por VIH es motivo de controversia.

(24, 25) Existen evidencias que justifican que el conteo absoluto es preferible con una celularidad CD4 positiva  $< 350$  cél/mL. (26) En pacientes con conteo de células CD4  $> 350$  cél/mL, el porcentaje de estas células es un marcador mucho más preciso de progresión de la enfermedad. (27,28)

Pacientes afectados con cirrosis hepática no infectados por VIH presentan bajos niveles de células CD4, a pesar de esto, el porcentaje de esas células se mantiene en niveles normales, este hecho sugiere que en pacientes con cirrosis hepática infectados por el VIH el porcentaje de células CD4 es un parámetro más preciso de progresión de la enfermedad.(29) Durante el embarazo, los cambios fisiológicos de este estado también justifican mayor precisión utilizando el porcentaje preferentemente al conteo absoluto de células CD4.(30) En paciente infectados por VIH con historia de esplenectomía o esplenomegalia, el porcentaje de células CD4 positivas es también el mejor indicador del estado inmunológico del paciente.(31)

En individuos sanos existe variación estacional y mensual en el conteo absoluto de células CD4 positivas. (32) Durante el día ocurren cambios en su conteo caracterizados por valores mínimos en la mañana y máximos durante la tarde. (33) Por tal motivo el espécimen clínico debe ser colectado en horario matutino. El conteo de células CD4 puede incluso estar influenciado por el ejercicio.

## **2.2 USO DEL CONTEO DE CÉLULAS CD4 PARA MONITOREO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.**

Se considera una adecuada respuesta a la terapia antirretroviral a un incremento en el conteo absoluto de células CD4 en un rango de 50 a 150 cél/mL por año, con una respuesta acelerada en los primeros 3 meses. Incrementos subsecuentes en pacientes con adecuado control virológico muestran un incremento en 50 a 100 cél/mL por año hasta que se alcanza la estabilización.

(28) Cuando la terapia antirretroviral se interrumpe ocurre un rápido rebote de la carga viral y una caída en el conteo absoluto de células CD4; la reducción ocurre de manera habitual a razón de 100 a 150 cél/mL en 3 o 4 meses. (29, 30)

La recuperación inmunológica de los pacientes infectados por el VIH se correlaciona negativamente con los factores siguientes: edad avanzada, sexo masculino y tipo de terapia antirretroviral utilizada. (31, 32) El grado de compromiso inmune previo a la terapia antirretroviral afecta cuantitativa y cualitativamente la recuperación inmunológica del paciente, (33, 34) lo cual sugiere que pacientes con deterioro avanzado del sistema inmunológico pueden tener reservas limitadas para su recuperación. (35)

El conteo de células CD4 debe ser monitorizado cada 3-4 meses para determinar cuándo comenzar terapia antirretroviral en pacientes sin tratamiento, monitorizar la respuesta a la terapia e identificar la necesidad de iniciar o discontinuar la profilaxis contra infecciones oportunistas. (31)

Diversos estudios demuestran que cuantificar las células CD4 positivas de manera aislada es un parámetro inadecuado para monitorizar la respuesta al tratamiento antirretroviral y que la carga viral es un parámetro inestimable cuando está disponible.<sup>36</sup> La respuesta del conteo de

células CD4 a la terapia antirretroviral varía ampliamente. La pobre respuesta de este parámetro a un régimen terapéutico con demostrada supresión virológica en raras ocasiones es un indicador de cambio de tratamiento.

En pacientes que mantienen una consistente supresión de la carga viral porque verdaderamente han experimentado una reconstitución inmune relacionada con la terapia antirretroviral, el conteo de células CD4 provee limitada información, y las pruebas frecuentes pueden causar ansiedad innecesaria en el paciente con estabilidad clínica. Por este motivo, en pacientes bajo regímenes terapéuticos que garantizan supresión viral consistente y con niveles de células CD4 que superan el umbral de susceptibilidad a infecciones oportunistas, el conteo de células CD4 puede ser medido con menor frecuencia que la carga viral. En tales pacientes la determinación de células CD4 puede ser realizado cada 6 o 12 meses, a menos que ocurran cambios en el estado inmunológico, como nuevos síntomas clínicos asociados a VIH o iniciación de tratamiento con interferón, esteroides o agentes antineoplásicos. (32)

Es importante para el clínico, conocer que numerosos factores además de la infección por el VIH pueden influir en el conteo de linfocitos T CD4 positivos. Los cambios en este parámetro generados por estos factores no indican verdaderas modificaciones en el estado inmunológico del paciente y deben ser interpretados con cautela.

Es la prueba de laboratorio que por lo general se acepta como el mejor indicador de la competencia inmunitaria del paciente con infección por VIH. Se ha comprobado que este parámetro, que es el porcentaje de linfocitos T CD4+ (determinado por citometría de flujo)

multiplicado por la cifra total de linfocitos (determinada por el recuento de leucocitos y la fórmula leucocítica), guarda muy buena correlación con la competencia inmunitaria. Los pacientes que tienen recuentos de linfocitos T CD4+  $<200/\mu\text{L}$  se encuentran en una situación de alto riesgo de contraer una infección por *Pneumocystis jirovecii* y aquellos con recuentos  $<50/\mu\text{L}$  presentan un alto riesgo de padecer una infección por citomegalovirus, micobacterias del complejo de *Mycobacterium avium* (MAC, *M. avium* complex,) y/o *T. gondii* (fig. 197-32). Cuando el recuento de linfocitos T CD4+ es  $<200/\mu\text{L}$ , los pacientes deben iniciar un régimen profiláctico contra *P. jirovecii*, y una vez que la cuenta sea  $<50/\mu\text{L}$  está indicado el tratamiento preventivo para la infección por MAC. Al igual que con cualquier medición de laboratorio, se deben obtener dos determinaciones antes de realizar cambios importantes en el manejo de los pacientes con base sólo en el recuento de linfocitos T CD4+. Los pacientes en quienes se acaba de diagnosticar la infección por VIH deben realizarse un recuento de linfocitos T CD4+ en el momento del diagnóstico y luego cada 3 a 6 meses, aproximadamente. Deben realizarse mediciones más frecuentes en caso de advertir una tendencia a la merma. Para pacientes que han estado bajo cART por al menos 2 años, con una persistencia en las concentraciones de RNA viral  $<50$  copias/mL y cifras de CD4  $>500/\mu\text{L}$ , se considera como óptimo el seguimiento del recuento de CD4. Existen unas cuantas situaciones clínicas en las que el conteo de linfocitos T CD4+ podría ser engañoso. Los pacientes con infección concurrente con HTLV-1 y VIH podrían tener cifras altas de linfocitos T CD4+ que no son un reflejo exacto del grado de competencia inmunitaria. En pacientes con hiperesplenismo o que se han sometido a esplenectomía, y en aquellos que reciben fármacos supresores de la médula ósea, como IFN-cx, el porcentaje de linfocitos T CD4+ puede ser un indicador más fiable de la función inmunitaria que el recuento de

los mismos. Un porcentaje de linfocitos T CD4+ de 15 es comparable a un recuento de éstos de 200/ $\mu$ L.

**Tabla 4** Correlación de complicaciones con el conteo de linfocitos T CD4, según estadio clínico OMS

Conteo de linfocitos T CD4	Etiología infecciosa probable
>500 / UI	Síndrome retroviral agudo Candidiasis vaginal
200 – 500/ uL	Neumonía neumocócica u otras neumonías bacterianas Tuberculosis pulmonar Candidiasis nasofaríngea Herpes zoster Criptosporidiosis Sarcoma de Kaposi Leucoplasia oral vellosa VPH: Neoplasia cervical intraepitelial VEB: Linfoma células B VHH-8: Sarcoma de Kaposi/Enfermedad de Castleman
<200 /UI	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>

<100 /UI	Histoplasmosis sistémica y coccidioidomicosis
	Tuberculosis miliar / extrapulmonar
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
	Herpes simple diseminado
	Toxoplasmosis
	Criptococosis
	Criptosporidiosis
<50 /UI	Microsporidiosis
	Candidiasis esofágica
	Citomegalovirus diseminado
	Micobacterium avium complex diseminado

**Fuente:** The Sandford Guide to HIV/AIDS Therapy 2017, pag. 21

En ausencia de una cura, el objetivo del tratamiento del VIH es suprimir al máximo la replicación viral y mantener el VIH-1 en plasma por debajo del nivel de detección con antirretrovirales (ART). Además, dado que tratamiento antirretroviral no elimina el provirus no replicante, el tratamiento de por vida es obligatorio para garantizar la supresión viral. El éxito general de un régimen de ART se puede ver en términos de su capacidad para suprimir la replicación viral sin resistencia.

Los esquemas terapéuticos consisten en la combinación de tres fármacos antirretrovirales, de los cuales dos de ellos corresponden a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa

(INTR), siendo de elección la tercera droga entre las familias de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores de la integrasa (INSTI). El esquema se plantea de acuerdo a las características individuales de cada paciente, del escenario clínico (naive, rescate, simplificación) y de la posibilidad de resistencia frente a algunos fármacos. Sin embargo, se registran casos donde hay incapacidad de conseguir o mantener la supresión de la replicación viral ante una indicación terapéutica lo que se denomina fracaso o falla virológica

En El Salvador, el fracaso virológico se identifica cuando la carga viral se encuentra mayor a 1000 copias/ml a los 06 meses de tratamiento, o en casos cuando la carga viral se encontraba previamente indetectable y luego se torna mayor a 1000 copias/ml en dos mediciones consecutivas con un intervalo de 04 semanas, con mínimo de 06 meses de tratamiento. Se dice que existe un rebote virológico cuando la viremia oscila entre 200 y 1000 copias/ml en al menos 02 medidas de RNA VIH después de un periodo de supresión. También existen episodios aislados y transitorios de viremia de bajo grado (entre 50-1000 copias/ml), conocidos como blips, los cuales pueden significar solo una variación de laboratorio o escapes de replicación viral.

La mayoría de los regímenes ART utilizados para la terapia de primera línea son lo suficientemente potentes como para bloquear completamente la replicación del VIH-1 y tienen una barrera genética a la resistencia lo suficientemente alta como para mantener la supresión virológica a largo plazo. En la mayoría de casos, la falla virológica se debe a adherencia incompleta que expone el virus de un paciente a los niveles de ARV supresores incompletos

capaces de ejercer una presión selectiva del medicamento. Sin embargo, también puede suscitarse falla virológica en pacientes sin resistencia a antirretrovirales y con buena adherencia a estos, lo cual es raro. Usualmente se debe a interacción con otros fármacos, alimentos, así como anomalías médicas y anatómicas que alteren la absorción pudiendo producir concentración sérica baja.

De entre los aspectos clínicos, la carga viral al diagnóstico, el estadio clínico, el tiempo para lograr supresión virológica se confirman como factores asociados a fracaso virológico.

El fracaso virológico obedece también diversos factores psicosociales y contextuales como la edad temprana, el apoyo social deficiente, el estigma interno del VIH, las reacciones adversas a los medicamentos, el consumo de alcohol y la depresión. Este ha sido documentado como predictores de fracaso virológico. El estudio de grupos de riesgo, siendo los más destacados la edad temprana al diagnóstico e inicio de tratamiento antirretroviral, conducta sexual de riesgo y nivel socioeconómico, ayudaría a priorizar futuras estrategias de prevención.

### **2.3 FALLA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

La terapia antirretroviral ha mejorado en forma sustancial la sobrevida en los pacientes, por lo que gran parte de los pacientes permanecen en buena condición clínica e inmunológica y con una viremia del virus de VIH indetectable. Pero otros pacientes se encuentran en falla virológica, es decir con viremia detectable producidas por cepas del virus VIH resistentes a los antirretrovirales. La aparición en los últimos años de nuevos fármacos pertenecientes a nuevas

familias de antirretrovirales como enfurvitide, maraviroc, raltegravir, etravirina, tripanavir y darunavir, han permitido construir nuevos esquemas de tratamientos antirretrovirales con altas chances de éxito para el tratamiento de los pacientes con cepas del virus VIH resistentes a los ARV. En el Perú, se cuenta con la nueva Norma Técnica de Atención Integral del adulto con Infección VIH (38), en la que se incluye este nuevo arsenal de nuevas familias de ARV necesarios para el tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes en falla virológica. Se asume que un tratamiento antirretroviral es eficaz si mantiene al paciente con VIH asintomático, sin infecciones oportunistas, sin deterioro inmunológico y con supresión de la replicación viral del VIH.

Existen varias razones por las que un paciente con VIH en TARGA puede fallar a los ARV (39):

- a) Viroológicas: presencia de resistencia viral primaria (virus resistente transmitido al paciente nuevo en la infección) o secundaria (seleccionada durante el transcurso de paciente en TARGA).
- b) Características individuales y basales del paciente como edad, carga viral basal elevada, CD4 basales menores a 200 células/ml, presencia de enfermedades como co-infección como el VHC, comorbilidades, determinadas medicaciones como ARV (ej.: Tenofovir y Didanosina) u otras (interferón, quimioterapia, corticoides), y utilización previa de antirretrovirales.
- c) Medicamentoso: potencia de la TARGA.
- d) Clínico: mala adherencia y seguimiento clínico irregular.
- e) Psicosocial: uso de drogas, alcoholismo, depresión, psicosis y analfabetismo.

- f) Efectos adversos y toxicidad a los antirretrovirales.
- g) Farmacológico: problemas relacionados con la farmacocinética de las drogas.
- h) Falta de acceso a los servicios de Salud y desabastecimiento de ARV

## 2.4 FALLA VIROLÓGICA

En El Salvador, en el seguimiento de un paciente en terapia antirretroviral es imprescindible el monitoreo de la carga viral del VIH para detectar la falla virológica y posteriormente se puede detectar las fallas clínica e inmunológica. Por lo que la carga viral para ARN-VIH se constituye en el gold estándar para el monitoreo de los pacientes en TARGA, cuando se dispone de los recursos adecuados. Cabe señalar que el monitoreo de los pacientes con VIH en terapia antirretroviral en algunos países de limitados recursos es sólo realizado usando criterios clínicos e inmunológicos. En un escenario de países con recursos limitados en el año 2006, la OMS hizo recomendaciones acerca de la terapia antirretroviral en los adultos y adolescentes acerca de la falla a los ARV, definiéndola como la presencia de niveles plasmáticos de ARN del VIH por encima de 10,000 copias /ml en una persona con VIH que toma TARGA más de 6 meses. La OMS define actualmente la falla virológica como la presencia de carga viral mayor a 1000 copias/ml, luego de haber logrado indetectabilidad de la CV y confirmadas con una segunda medición, que debe tomarse de 4 a 12 semanas.

Aunque se ha observado que el criterio clínico y de CD4 sérico de la OMS tiene pobre sensibilidad y especificidad en detectar la falla virológica, en vista de esta situación los individuos con adecuada supresión virológica pueden ser incorrectamente clasificados, por lo

que algunos individuos pueden ser cambiados a un esquema de segunda línea tempranamente y otros en forma tardía, permitiendo el desarrollo de resistencia a los ARV (34). En el estudio de Kantor en Kenia se refuerza esta observación realizada (40). Ellos siguieron 149 pacientes que fueron tratados con TARGA durante 23 meses y usaron el criterio de OMS para acceder al tratamiento de segunda línea por falla virológica. Pero fueron definidos con la clasificación errónea de falla al tratamiento ARV cuando ocurría una disminución de un 25% del CD4 sérico con una carga viral indetectable (menos de 400 copias/ml). Lo interesante fue que en este estudio los pacientes tenían cargas virales para VIH y determinaron quienes eran adherentes a la TARGA e incluso quienes eran sospechosos de tener falla inmunológica (es decir disminución del CD4 sérico más de 25 cel/Ml en 6 meses). 86 de 149 pacientes fueron clasificados erróneamente de tener falla virológica, el 38% de estos pacientes tenían CD4 sérico menor de 200 cel./ml, y 18 de 42 pacientes que tenían disminución del 50% del CD4 sérico, fueron también clasificados erróneamente de tener falla virológica. En el análisis multivariado mostró que la clasificación errónea del paciente de falla virológica, estuvo asociada a altos valores de CD4 sérico (40).

Por lo que se concluyó que el monitoreo inmunológico como indicador de falla virológica permite una inadecuada clasificación de la falla virológica, por lo que debe ser reevaluado ya que prematuramente puede hacer que el paciente cambie a esquema de segunda línea. Por otro lado, su utilidad es limitada llegando a tener una discordancia con la carga viral del RNA del VIH entre el 10 al 30% (41). En el estudio de Ma, se hizo un estudio multicéntrico realizado en 8 provincias de China, donde se incluyeron sujetos con VIH que estaban recibiendo tratamiento ARV por lo menos 6 meses, se estratificaron a 3 grupos según la duración de tratamiento (6-11

meses, 12-23 meses y más de 24 meses), y se usó la clasificación de la OMS de 2006 (42). Se encontró falla virológica probable (entre 1001-10,000 copias/ml) en el 6%, 8% y 12% de los grupos de duración de tratamiento, respectivamente. Para falla virológica definida como > de 10,000 copias /ml, se encontró el 10%, 4% y 18% en los mismos grupos estratificados por duración de tratamiento. En este estudio los autores muestran que hubo discordancia inmunológica y virológica en un 26%. Además, tuvieron problemas con el abastecimiento de Lamivudina (3TC) para el tratamiento de primera línea por lo que tuvieron que usar Didanosina (DDI). Estos pacientes con DDI tuvieron 4 veces más chance de desarrollar inadecuada respuesta virológica que aquellos que usaron 3TC (42).

Se observa que las definiciones de falla virológica son variadas en diferentes estudios clínicos y guías individuales (43) y en las Guía clínica para la atención integral en salud de las personas con VIH de El Salvador En un estudio en Estados Unidos en el año 2006 consideraba el concepto de FV si el nivel plasmático de RNA del VIH es mayor de 50 copias por ml al año de tratamiento ARV (41). Hoy las recomendaciones consideran falla a los ARV cuando la carga viral es mayor de 200 copias/ml o más de 50 copias/ml de acuerdo al método utilizado. Esta consideración se tiene en cuenta en vista de que se requiere de un umbral pequeño de RNA del VIH para que no se produzca la acumulación potencial de mutaciones de los antirretrovirales que pudieran comprometer la segunda línea de tratamiento. Aunque hay que tener en cuenta y tener cuidado en que el cambio de metodologías en el laboratorio y el cambio de los límites de detección han llevado a la obtención de resultados que generan dificultades para su interpretación y cuyo significado y pronóstico aún se desconoce.

## 2.5 PREDICTORES DE FALLA VIROLÓGICA

Robbins (44) usó un modelo de predicción de riesgo de desarrollar falla virológica y usó los datos de 712 pacientes del Hospital de Massachussets, estratificando a los pacientes según el riesgo de falla virológica en bajo, medio y alto riesgo, tomando en cuenta ciertos parámetros como adherencia subóptima, CD4 menor de 100 cel./Ml, consumo de alcohol y drogas, paciente experimentado con ARVs, pérdida de más de una cita médica, falla virológica previa y supresión virológica menos de 12 meses. Las tasas de falla virológica para el grupo de riesgo bajo, medio y alto fueron 3%, 13% y 28.6% respectivamente. En un estudio retrospectivo en Francia (45) se determinaron los factores de falla virológica y resistencia en 71 pacientes con VIH, con un rango de edad de 23 a 69 años, con un seguimiento promedio de 29 meses, encontrándose que el 21% experimentó falla virológica con un régimen INNTR. Se encontró que la falla virológica estaba asociada a dejar de tomar la medicación, depresión, ser un paciente joven y tener baja adherencia durante la evaluación basal. La mejora de la adherencia con INNTR va a depender si se reduce la cantidad de pastillas o si la dosis es única, consiguiéndose la mejora de la adherencia a la TARGA y por consiguiente la mejora en la calidad de vida del paciente (45,46).

En un estudio realizado en Holanda (47) se evaluaron a 271 pacientes nuevos en TARGA y que recibían inhibidores de proteasa y se evaluaron los predictores de falla virológica y el resultado en el seguimiento de dichos pacientes. La falla virológica a la TARGA se observó en el 40% de los pacientes. Los factores de riesgo para falla virológica al tratamiento ARV fueron el ARN del VIH basal, el conteo de CD4 sérico basal y el uso de Saquinavir. Durante el seguimiento de uno año después del inicio de TARGA, se observó que el 6.3% desarrolló nuevos

episodios de enfermedades oportunistas asociadas al SIDA, principalmente en los primeros 3 meses de TARGA. Solo el 3% de ellos fallecieron. El cambio de esquema por otro esquema ocurrió por lo menos en una ocasión en el 53% de los pacientes. Esto ocurrió significativamente en los regímenes que tenían Saquinavir y Ritonavir (47).

Lo interesante fue que los pacientes de este estudio que estaban en TARGA a pesar de tener enfermedad avanzada y exposición previa a los antirretrovirales, tuvieron éxito virológico. Además, cabe señalar que estos pacientes estaban siendo manejados por médicos infectólogos y enfermeras entrenadas en VIH/SIDA (47).

En otro estudio transversal en Tanzania (48) se evaluaron los predictores de falla virológica, de adherencia incompleta y de resistencia a los antirretrovirales en pacientes que habían recibido TARGA más de 6 meses. En 23 de 150 pacientes se encontró adherencia incompleta. La falla virológica fue identificada en el 32% de los pacientes y ésta estuvo asociada a adherencia incompleta y al tratamiento antirretroviral autofinanciado. Un factor protector fue la revelación del status de VIH a los familiares. (45). En un estudio observacional realizado en China (49) en dos centros rurales de atención de pacientes con VIH/SIDA, se reclutaron, entre el año 2003 y el año 2004, 365 pacientes y se hizo seguimiento hasta mayo del 2010. Se encontró falla virológica en el 64.4% de los pacientes durante el seguimiento. 75 pacientes fallecieron y se encontraron mutaciones resistentes al VIH en un 64.4%. La mediana del inicio de la TARGA al desarrollo de la falla virológica fue de 17.5 meses y la falla inmunológica fue de 55.2 meses. La mortalidad por infecciones oportunistas estuvo asociada a ser varón, tener CD4 sérico menor de 50 cel/MI y tener mutaciones resistentes a los ARVs (49). En otro estudio de corte transversal y

observacional (50) realizado en Kampala se estudiaron 137 pacientes con VIH que recibían TARGA. Se evaluó la prevalencia de supresión viral, la falla virológica y las mutaciones a los ARVs. El 66% de los 137 pacientes tuvieron supresión viral a pesar de la enfermedad avanzada. El 91% fueron tratados con NNTR y en el 22% se documentó haber presentado falla virológica.

Por otro lado, se ha descrito alta prevalencia de resistencia a los antirretrovirales en pacientes en falla virológica de los países de bajos recursos como Zimbague, Uganda y Malawi (51), y altas tasas de falla virológica que van desde el 14 al 53% (52). En vista la presencia de cepas del VIH-MDR, ésta se constituye en un importante en los países africanos. En una cohorte retrospectiva de 596 pacientes con VIH de 4 clínicas de Malawi se estudió en cohortes de pacientes que había iniciado TARGA hace 12 meses, la presencia de cepas de VIH-MDR a través de pruebas de genotipaje, encontrándose sólo un 3.4% de dichas cepas (52). En vista de esta situación es importante la vigilancia de los patrones de resistencia para garantizar la adecuada selección de regímenes TARGA de segunda línea en vista de la emergencia de resistencia a los ARVs en los países de bajos recursos. En un estudio transversal realizado en pacientes con VIH en Tanzania, se encontró que 48 de 180 pacientes desarrollaron falla virológica, encontrándose asociación con adherencia incompleta, TARGA auto-financiada por el paciente durante algunos meses (53). En un estudio del Grupo de GHESKIO de Haití (54) se ve como una respuesta rápida a una falla virológica va a condicionar la disminución de la mortalidad, ya que los que no rotan a segunda línea después de la falla virológica van a tener mayor mortalidad. En esta cohorte de 3126 pacientes que iniciaron TARGA entre marzo del 2003 y Julio del 2008, el 15% de ellos reunió los criterios de falla de la OMS. Solo 195 fueron rotados a un esquema de segunda línea. Cuando se hace el estudio de sobrevida a los 12 meses,

se encuentra que la mortalidad en los que hicieron la rotación a segunda línea fue del 93% vs 88%, que no hicieron la rotación. Al realizarse el análisis de los predictores de mortalidad después de la falla a la TARGA se encuentra que estaban asociados: peso en el más bajo cuartil según el sexo, cuenta de CD4 sérico menos de 100 cel/MI, adherencia menos del 90% en el momento de la falla y no hacer la rotación a los ARVs de segunda línea (54). Se ha hecho un interesante análisis de los datos de una cohorte de 18 centros de VIH en Lusaka-Zambia. Estos fueron categorizados en 3 grupos de acuerdo a la ratio de posesión de medicación. De 27,115 pacientes nuevos en TARGA 17,060 (62.9%) tuvieron óptima adherencia y 2,373 pacientes tuvieron pobre adherencia.

El riesgo de mortalidad se incrementa en aquellos con pobre adherencia (55). Se hizo un estudio de una cohorte de pacientes con VIH en Uganda (56) acerca de los factores de riesgo asociado a falla virológica en el Hospital de Arua, centro de referencia localizado en una zona rural de Uganda. Se hizo seguimiento durante 24 meses y se encontró que en los meses 12 y 24, estaban en tratamiento 701/72% y 369/70% de los pacientes, que el 75% y el 72% tuvieron CV indetectables (< 400 copias /MI), siendo los factores de riesgo de falla: pobre adherencia, diagnóstico de TBC después del inicio de TARGA, concentraciones subterapéuticas de NNTR, síntomas clínicos y bajo peso basal.

**Tabla 5** Factores que se asocian a fracaso virológico.

#### **Factores sociodemográficos**

Edad

Sexo

Procedencia

Estado civil

Escolaridad

Religión

Depresión

### **Factores asociados a la enfermedad**

Estadio clínico del VIH

Carga viral

Presencia de infecciones oportunistas

Coinfección Tb

Conductas sexuales de riesgo

Abuso de sustancias psicoactivas

Presencia de otras enfermedades crónicas

Desnutrición IMC menor de 18.4

### **Factores asociados a la terapia antiretroviral**

Adherencias al tratamiento

Efectos secundarios de la terapia

## **3. SISTEMA DE HIPÓTESIS**

### **3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO**

$H_i$ : Existen factores asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml a los 6 meses de tratamiento en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que iniciaron terapia antirretroviral en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel, en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020.

### **3.2 HIPÓTESIS NULA**

$H_0$ : No existen factores asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml a los 6 meses de tratamiento en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que iniciaron terapia antirretroviral en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel. en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020.

### **3.3 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS**

#### **HIPÓTESIS 1**

$H_{ei1}$ : Los factores sociodemográficos están asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana al inicio terapia antirretroviral en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel.

$H_{e01}$ : Los factores sociodemográficos no están asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia

humana al inicio terapia antirretroviral en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel.

## HIPÓTESIS 2

$H_{ei2}$ : Los valores de carga viral plasmática tuvieron cambios significativos entre el inicio y los 6 meses de tratamiento de terapia antirretroviral en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana en el período de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel.

$H_{ei2}$ : Los valores de carga viral plasmática tuvieron cambios significativos entre el inicio y los 6 meses de tratamiento de terapia antirretroviral en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana en el período de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel.

## HIPOTESIS 3

$H_{ei3}$ : Los factores sociodemográficos están asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana a los 6 meses de terapia antirretroviral en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel.

$H_{e03}$ : Los factores sociodemográficos no están asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia

humana a los 6 meses de terapia antirretroviral en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel.

### 3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE HIPÓTESIS

H<sub>e1</sub>: Los factores sociodemográficos están asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana al inicio terapia antirretroviral en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel.

Variables	Definición Conceptual	Dimensiones	Definición Operacional	Indicadores
Factores sociodemográficos.	Son el conjunto de características biológicas, socioeconómico culturales que están presente en la población sujeta a estudio, tomando aquellas que	Edad.  Sexo.  Grado de instrucción.	Número de años al momento de iniciar TARGA.  Característica sexual fenotípica desde el nacimiento.  Nivel más elevado de estudios alcanzados.	Años biológicos.  0=Femenino 1=Masculino  0=Analfabet a 1=Primaria

	pueden ser medibles.	Abuso de sustancias.	Consumo y dependencia de una droga u otra sustancia que acarrea problemas en la esfera física, mental y social.	2=Secundaria 3=Superior  0=No 1=Sí
		Estatus socioeconómico	Total, ingresos mensuales	0 = ≤ 365 1 = 366 – 730 1.0= 731 – 1000 2.0= ≥ 1000
		Depresión.	Trastorno mental caracterizado fundamentalmente por un bajo estado de ánimo y sentimientos de tristeza.	Estado de animo 0 = bajo 1 = normal 2 = alto

H<sub>ei2</sub>: Los valores de carga viral plasmática tuvieron cambios significativos entre el inicio y los 6 meses de tratamiento de terapia antirretroviral en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana en el período de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel.

Variables	Definición Conceptual	Dimensiones	Definición Operacional	Indicadores
Factores asociados con la enfermedad.	Conjunto de características asociadas a la infección por VIH.	Carga viral	Número de copias replicadas del VIH circulando en plasma sanguíneo.	Reporte en copias/ml
		Recuento CD4+	Recuento de CD4+ más cercano al inicio del TARGA, menor de 90 días antes y 07 días después.	0=<200 1=200-349 2=350-499 3= $\geq$ 500
		Estadio clínico	Clasificación clínica, según OMS, durante primera visita.	0=Estadio I 1=Estadio II

		<p>Conducta sexual de riesgo.</p> <p>Índice de masa corporal.</p>	<p>Prácticas que condicionan riesgo para adquirir infección por VIH</p> <p>Medida de asociación entre el peso y la talla de una persona.</p>	<p>2=Estadio III</p> <p>3=Estadio IV</p> <p>0=Polígamos</p> <p>1=HSH</p> <p>3=Trabajadores sexuales</p> <p>4=Bisexuales</p> <p>&gt;30 = obesidad</p> <p>25-30 = sobre peso</p> <p>18.5 – 25 = normal</p> <p>&lt; 18.5 = bajo normal</p>
--	--	---	--	---

H<sub>ei3</sub>: Los factores sociodemográficos están asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana a los 6 meses de terapia antirretroviral en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel

Variables	Definición Conceptual	Dimensiones	Definición Operacional	Indicadores
Factores asociados con tratamiento antirretroviral.	Conjunto de características asociadas al tratamiento.	<p>Factores sociodemográficos directos:</p> <p>Factores sociodemográficos indirectos:</p> <p>Adherencia al tratamiento</p> <p>Co-infección tuberculosis</p>	<p>Todos los sociodemográficos evaluados en la hipótesis específica 1.</p> <p>Comportamiento de una persona con VIH que se ajusta a la toma adecuada de los medicamentos antirretrovirales.</p> <p>Positividad de pruebas diagnósticas para TBC al inicio o durante el TARGA</p> <p>Positividad de HbsAg y Anti-core total al inicio o durante el TARGA</p>	<p>Ser significativo al 5% de significancia estadística.</p> <p>0 = Pobre 1 = Buena</p> <p>0=No 1=Sí</p> <p>0=No 1=Sí</p>

		Coinfección con virus de hepatitis B		
--	--	--	--	--

## 4. DISEÑO METODOLÓGICO

### 4.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

El presente estudio es de tipo analítico correlacional transversal ya que se examinó la relación de una enfermedad en este caso la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y diferentes variables en una población determinada y en un momento del tiempo y cuantitativa por que se estableció la relación de las diferentes variables por medio de métodos estadísticos que demostraron la dependencia entre las variables.

### 4.2 POBLACIÓN

La población fue constituida por 286 pacientes VIH que iniciaron y terminaron la terapia antirretroviral en el programa de VIH del Hospital San Juan de Dios de San Miguel en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020.

### 4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Paciente con nuevo diagnóstico de infección por VIH en el periodo del estudio.
2. Paciente mayor de 18 años.

3. Paciente sin tratamiento antirretroviral previo.
4. Paciente con recuento de linfocitos T CD 4 y carga viral plasmática al inicio y a los 6 meses de tratamiento en el expediente.

#### **4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Paciente que no acepta participar en el estudio
2. Pacientes fallecidos, traslado a otro centro asistencial o que haya abandonado el país en el periodo de recolección de datos.
3. Paciente que haya abandonado sus controles por cualquier causa durante el periodo de recolección de datos.
4. Mujeres embarazadas.

#### **4.5 MUESTRA**

Se incluyeron en la muestra al total de expedientes de la población que cumplieron con criterios de inclusión, quedando un total de 114 pacientes.

#### **4.6 TIPO DE MUESTREO**

No se tomó muestra con método probabilístico, sino que fue por conveniencia, es decir no probabilístico. Condicionado por los criterios de inclusión.

#### 4.7 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

##### A) Técnicas de trabajo de campo.

- Se aplicó cedula de entrevista dirigida a pacientes que asisten a controles del programa de VIH del Hospital San Juan de Dios San Miguel que estuviesen incluidos en el periodo de estudio.
- Se procedió a entrevistar a las pacientes seleccionadas y posteriormente se revisó su expediente clínico y revisión del sistema de evaluación y vigilancia epidemiológica del VIH SIDA SUMEVE.

#### 4.8 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se usó cédula de entrevista (Hoja de entrevista y revisión de expediente clínico y revisión del sistema de valuación y vigilancia epidemiológica del VIH SIDA SUMEVE): la cual se estructurará de tal manera que permitirá realizar en primera instancia una entrevista a los pacientes y luego una revisión de su expediente clínico y SUMEVE

La cedula de entrevista constaba de 37 ítems en los cuales de la pregunta 1-6 exploraba los diferentes factores sociodemográficos propios del paciente, directos, que podrían influir en fracaso virológico, de los cuales algunos datos son obtenidos a partir del expediente clínico, de la base de datos del SUMEVE y de la entrevista al paciente de la pregunta 6-37 exploraba los diferentes factores propios del paciente, indirectos, que podrían influir en fracaso virológico, de los cuales algunos datos son obtenidos a partir del expediente clínico, de la base de datos del

SUMEVE y de la entrevista al paciente , desde la pregunta 12-23 se utilizó cuestionario evaluando adherencia al tratamiento el cuestionario ARMS, validado en pacientes con pacientes con múltiples patologías en Latinoamérica , consta de 12 preguntas: 8 dirigidas a evaluar la capacidad del paciente para la adecuada administración de la medicación y 4 a la correcta recogida de la misma. Para cuantificar el grado de adherencia, se asigna un valor de 1 a 4 a cada una de las posibilidades de respuesta de acuerdo a una escala tipo Likert: nunca (valor 1), algunas veces (valor 2), casi siempre (valor 3) o siempre (valor 4). Menores puntuaciones globales indican una mejor adherencia., para las preguntas 29-37 se evaluó depresión utilizando la escala de depresión y ansiedad de Goldberg de las cuales la presencia de dos respuestas afirmativas nos sugiere el paciente presenta depresión este cuestionario ya ha sido validado para aplicación a pacientes en nuestro país

#### **4.9 PLAN DE ANÁLISIS**

Posterior a la autorización del protocolo de investigación por parte del comité de ética del hospital San Juan de Dios, San Miguel, se procedió a seleccionar a los pacientes a entrevistar y se buscó la aceptación de los mismos en esta investigación, se firmaron los consentimientos informados y al obtener el 100% de las cédulas de entrevistas llenas, se procedió a ordenar los datos mediante una base en Microsoft Excel 2013. Se llevará control de calidad de los datos, buscando identificar y corregir valores atípicos, vacíos o no coherentes, El análisis estadístico se realizará mediante el programa PSPP V 1.2 para Windows. Las variables cuantitativas se describieron mediante frecuencias y porcentajes. Para el análisis bivariado se utilizó, en las

variables cualitativas, la prueba Chi cuadrado; y en las cuantitativas el Coeficiente de correlación de Spearman, según sea el caso para una confianza del 95%.

#### **4.10 RIESGOS Y BENEFICIOS**

##### **RIESGOS:**

La presente investigación no conllevó ningún riesgo para los pacientes que aceptaron someterse al estudio, previo consentimiento informado.

##### **BENEFICIOS:**

Los resultados que del presente estudio tuvieron un impacto positivo en los pacientes con infección por VIH, que llevan control en este centro hospitalario, de manera que se plantearán estrategias de salud pública dirigidas hacia los indicadores que tengan mayor incidencia en la supresión virológica a los 6 meses de iniciado el tratamiento antirretroviral.

#### **4.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada a la salud de la CIOMS y OMS 2016:

- Pauta 1, se ha incluido ya que esta permite clarificar el valor social y científico y respeto de los derechos durante el desarrollo de la investigación. en relación con el valor social y respeto de los derechos humanos la presente investigación se ha diseñado con el

propósito de generar conocimientos sobre los diferentes factores que pueden influir para que se presente fracaso virológico en pacientes con VIH y con ello tomar acciones preventivas para esto ocurra.

- Pauta 3, distribución equitativa de beneficios y carga en selección de individuos y grupos de participantes en una investigación, los beneficios están destinados a generar medidas preventivas aplicables a evitar fracaso virológico.

- Pauta 8, asociaciones de colaboración y formación de capacidad para la investigación y la revisión de la investigación, se presentará el presente estudio a comité de ética del hospital a realizar estudio.

- Pauta 9, personas que tienen capacidad de dar consentimiento informado, los participantes en esta investigación se les proporciono la información pertinente y la oportunidad de dar su consentimiento voluntario e informado para participar en esta a investigación o de abstenerse de hacerlo.

- Pauta 12, una vez recolectada la información esta se procesará permitiendo hacer los diferentes análisis e interpretaciones, así como inferencias estadísticas cabe aclarar que el instrumento utilizado no lleva el nombre del participante de la investigación o algún dato de identificación esto para proteger la intimidad individual de cada sujeto en estudio.

- Pauta 18 en este estudio las mujeres podrán participar en la investigación ya que el estudio generara beneficios para ambos sexos por igual.
- Pauta 22, uso de datos obtenidos en entornos en línea y de herramientas digitales en la investigación relacionada con la salud, en esta investigación se obtendrá información relacionada a la enfermedad del paciente y datos sociodemográficos de Sistema de Monitoreo, Evaluación y Vigilancia Epidemiológica del VIH (SUMEVE) de El Salvador.
- Pauta 23, requisitos para establecer comités de ética de la investigación y para la revisión de protocolos con el protocolo revisado y aprobado para su entrega al comité de ética de investigación del centro hospitalario revisara dicho protocolo con la finalidad de asegurarse de que se respeten los derechos de los participantes.
- Pauta 24. rendición pública de cuentas sobre la investigación relacionada con la salud, los resultados obtenidos en la presente investigación serán publicados para posterior servir para generar medidas preventivas para modificar los factores asociados a fracaso virológico de pacientes con VIH.
- Pauta 25, conflicto de intereses, la investigación no genera ningún interés laboral, personal, profesional por parte de los investigadores por lo que la investigación será imparcial con los resultados obtenidos.

Declaración de Helsinki de la AMM- principios éticos para la investigación médica en seres humanos

- Principio 4 la investigación busca promover la generación de acciones que prevengan el fracaso virológico de pacientes con VIH en terapia antiretroviral.
- Principio 6 el fin de la investigación es identificar los factores asociados a presentar fracaso virológico en pacientes con VIH que inician terapia antiretroviral, y con ello generar medidas que ayuden a prevenirlo.
- Principio 7, la investigación de factores que influyen en fracaso virológico de pacientes VIH que inician terapia antiretroviral está sujeto a las normativas éticas que ayudaran proteger los derechos de los participantes.
- Principio 8 uno de los principios de la presente investigación es generar y actualizar conocimientos.
- Principio 22, el protocolo de investigación estará justificado en el desarrollo y explicación de los fines del estudio.
- Principio 23, el protocolo de investigación se enviará al comité de ética del Hospital Nacional San Juan de Dios San Miguel, el mismo revisará que se cumplan con la normativa y que no vulnere los derechos de los participantes, el cual emitirá la autorización respectiva.

- Principio 24, los investigadores guardaran las medidas necesarias para mantener la privacidad e integridad de los sujetos participantes en el estudio y los resultados se presentarán de manera grupal de tal forma que los resultados resguardaran la privacidad de los participantes en el estudio.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS PRESENTES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA AL INICIO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.

**Tabla 6** Factores propios del paciente al inicio del tratamiento: directos

Factores directos propios	Indetectabilidad de la carga viral inicial						G rados de libert ad	V alor chi <sup>2</sup> calcu lado	Si gnifi canci a 0.05	Val or Chi <sup>2</sup> de tabla
	Supresión viral		Detectable		Total					
	F rec	%	F rec	%	F rec	%				
	Grupo de edad 15 -19	0	0	1	0	1				
		.0		.9		9				



	Básica	8	7	5	4	5	5				
			.0	1	4.7	9	1.8				
	Bachillerat	3	2	3	3	3	3	4	2.	0.	9.4
o			.6	5	0.7	8	3.3		807	591	88
	Técnico	0	0		1		1.				
			.0	2	.8	2	8				
	Universitar	2	1		6		7.				
io			.8	7	.1	9	9				
	Total	1	1	1	8	1	1				
		3	1.4	01	8.6	14	00.0				
Ocupa	Desemplea	1	0	1	1	1	1				
ción	do		.9	3	1.4	4	2.3				
	Ama de	3	2	2	1	2	2				
	casa		.6	0	7.5	3	0.2				
	Estudiante	3	2	1	1	1	1				
			.6	3	1.4	6	4.0				
	Agricultor/	1	0	1	1	1	1				
	Obrero		.9	3	1.4	4	2.3				
	Trabajador	2	1	1	1	2	1	7	2.	0.	14.
	formal		.8	8	5.8	0	7.5		780	905	067
	Trabajador	1	0	1	1	1	1				
	informal		.9	4	2.3	5	3.2				

Comercian	2	1	8	7	1	8.			
te	.8			.0	0	8			
Otro	0	0	2	1	2	1.			
	.0			.8		8			
Total	1	1	1	8	1	1			
	3	1.4	01	8.6	14	00.0			

**Fuente:** Cedula de entrevista y registro de este estudio.

En la tabla número 6, se encuentran los datos correspondientes a los factores sociodemográficos clasificados como directos, es decir son propios de la persona, y la detección de la carga viral presente en los pacientes al inicio del tratamiento, además se evalúa su significancia estadística con la que se garantiza su influencia inicial en los valores de la variable dependiente (carga viral). Y se tiene que el porcentaje de supresión viral para la muestra en estudio es del 11.4% y 88.6% detectable, es decir tenían valores >1000 copias/ml:

- Al estudiar la variable edad, se tiene que las más frecuentes oscilan entre 20 – 39 años representado por 67.5%, luego el grupo de 40 – 59 años con un porcentaje de 27.2%. Ambos grupos de edad tienen un mayor porcentaje en la indetectabilidad y también en la detectabilidad de la carga viral. Y dado que su valor chi-cuadrado calculado con los datos de la muestra es 0.847, el cual menor que el de tabla 7.815, indica que no es un factor para el estado de carga virológica.
- Respecto a la variable sexo, se tiene que el 76.3% son hombres y el 23.7 mujeres; la detectabilidad presenta porcentajes mayores en ambos casos. Y además no es un factor

con influencia significativa, ya que su valor chi-cuadrado es 0.003 y es mucho menor al de tabla 3.841.

- Para la variable procedencia se tiene que el 67.5% corresponde al área urbana y el 32.5% a la rural. Con porcentajes más altos de detectabilidad que de indetectabilidad.

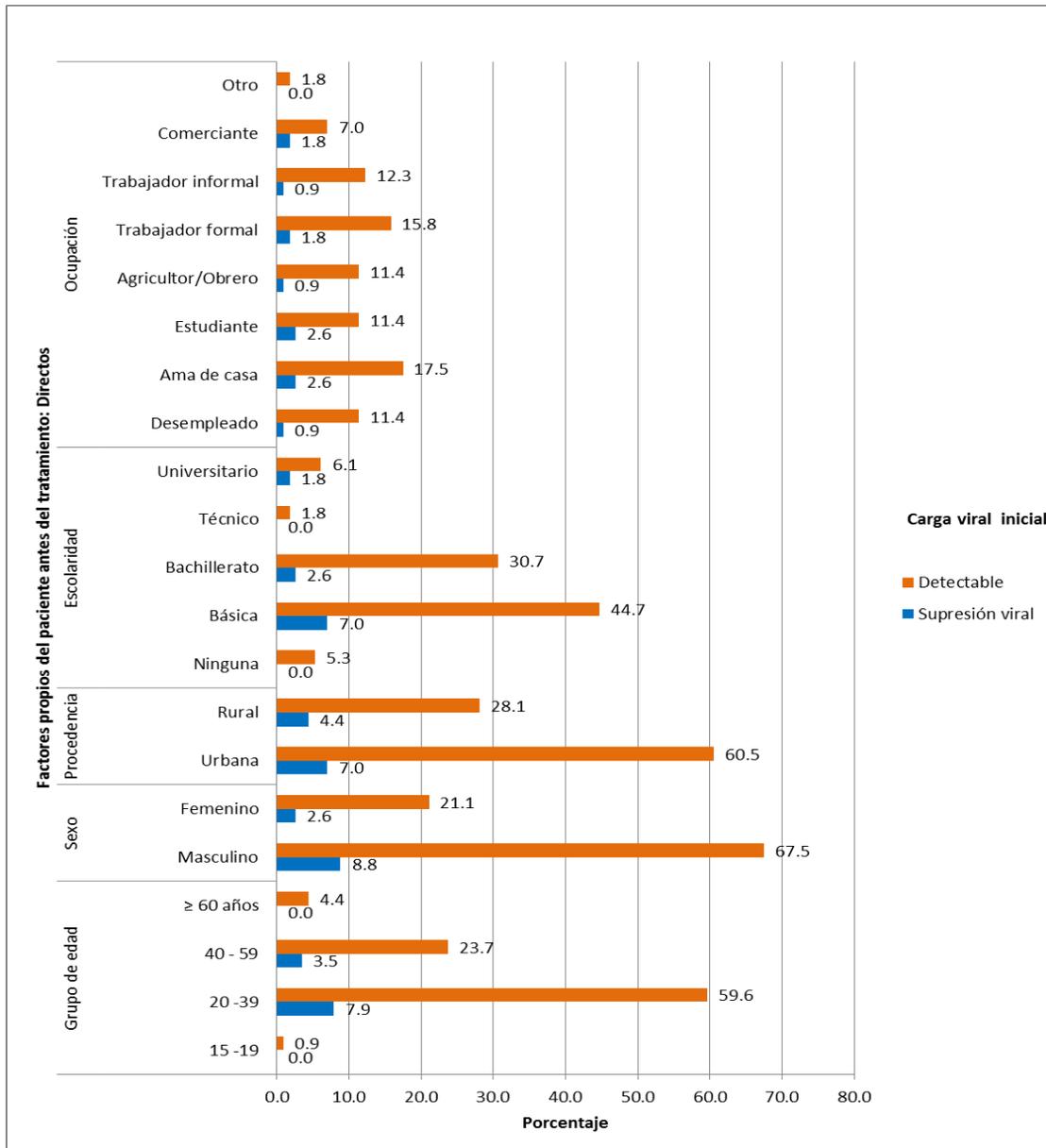
Además no resultó ser un valor significativo ante la presencia de carga viral.

- En cuanto a la escolaridad, los niveles con más presencia son los de básica (51.8%) y bachillerato (33.3%), seguido en tercer lugar de personas con nivel universitario (7.9%). Los dos primeros casos tienen más representación en la detectabilidad de la carga viral de estas personas con VIH. Hasta el momento inicial de proceso de un tratamiento esta variable no es significativa según lo indican los valores del chi-cuadrado, 2.807 el calculado y 9.488 el de tabla por tanto no evidencia que este aspecto sea un factor importante.

- Por último, analizamos entre estos factores directos, la ocupación, se tiene que la más frecuente es la ama de casa (20.2%), seguido de trabajador formal (17.5%), en tercer lugar estudiante (14%), haciendo un total del 51.7% entre estas tres ocupaciones.

Teniendo estas mismas tres los valores más altos de detectabilidad en la carga viral de este estudio. Razón que conlleva a que este factor no sea significativo según lo indican los valores de Chi-cuadrado, con 2.780 el calculado versus 14.067 el de tabla.

**Grafica 1** Factores Sociodemográficos presentes en pacientes Con VIH al inicio de la terapia antirretroviral.



**Fuente:** Tabla 6.

La grafica número 1, detalla los resultados correspondientes a las características sociodemográficas de los pacientes en estudio:

- Los rangos de edad con mayor presencia de pacientes VIH en este estudio. El rango de 20 – 39 años tiene el 7.9% de indetectables y 59.6% de detectables, a este rango pertenece el  $7.9\% + 59.6\% = 67.5\%$  de los casos. Seguido de personas con edades entre 40 – 59 años (27.2%). Lo cual son personas en una etapa de que pueden tener mucha actividad sexual y por tanto estar en un tratamiento antirretroviral es necesario.
- En cuanto al sexo, los mayores predominios de pacientes son del sexo masculino, representado por el 76.3%.
- Con respecto a la procedencia el 67.5% pertenece al área urbana. Siendo una minoría del área rural, ya sea porque hay menos personas contagiadas o porque están menos comprometidas con su salud en cuanto al VIH.
- El nivel de escolaridad, que es más común es básico (51.7%) y bachillerato (33.3%), seguido de universitarios (7.9%), lo que significa que el contagio de VIH según esta muestra en estudio se da en las personas sin distinguir nivel de conocimiento, al parecer la evitación de este riesgo es bastante difícil de controlar al no ser consciente totalmente de la situación o de la verificación inicial de con que comparte evitando las formas de transmisión.
- En relación a la variable ocupación se observa que, es diversa la gama de ocupaciones pero que las que presentan mayor contagio son: ser ama de casa, trabajador formal, estudiante, y así sucesivamente. Lo que evidencia que también no distingue ocupación y que en general se tiene cierto descuido al momento de estar en contacto con alguna de las formas de transmisión de virus del VIH.

En síntesis, esta caracterización describe que en general son personas entre 20 – 59 años, masculinos, del área urbana, con escolaridad básica y media, con ocupaciones de ser ama de casa, trabajador formal y estudiante.

**Tabla 7** Factores propios del paciente al inicio del tratamiento: indirectos

Factores indirectos propios		Indetectabilidad de la carga viral a los 6 meses						Grad	Valor chi <sup>2</sup> de libe	Signifi cancia 0.05	Valor chi <sup>2</sup> de tabla
		Supre sión viral		Detect able		Total					
		F rec	%	F rec	%	F rec	Fr ec				
Poblaci ón clave	HSH	8	70.0	4	35.1	4	42.1				
	TS	0	0.0	1	9.1	1	9.0				
	Transgénero	0	0.0	1	9.0	1	9.0	3	2.	0.	
	No	5	44.9	5	45.5	6	61.4				
	Total	13	114.0	10	86.1	14	100.0				
Clase baja		5	49.4	3	30.9	4	38.6				

Estrato económico	Clase media	6	5	6	5	6	5	2	6.	0.	5.
		.3	0	2.6	6	7.9		247	044	991	
	Clase alta	2	1	2	1	4	3.				
		.8		.8		5					
Total		1	1	1	8	1	1				
		3	1.4	01	8.6	14	00.0				
Nivel de IMC	Bajo peso	0	0	0	0	0	0.				
		.0		.0		0					
	Normal	2	1	3	3	3	3				
		.8	6	1.6	8	3.3					
	Sobrepeso	9	7	6	5	6	6	4	3.	0.	9.
		.9	0	2.6	9	0.5		644	162	488	
	Obesidad	2	1	5	4	7	6.				
		.8		.4		1					
Obesidad extrema		0	0	0	0	0	0.				
		.0		.0		0					
Total		1	1	1	8	1	1				
		3	1.4	01	8.6	14	00.0				
Drogas	Alcohol	0	0	1	8	1	8.				
		.0	0	.8	0	8					
	Marihuana	0	0	1	0	1	0.	2	1.	0.	5.
		.0		.9		9		567	457	991	

Ninguna	1	1	9	7	1	9				
	3	1.4	0	8.9	03	0.4				
Total	1	1	1	8	1	1				
	3	1.4	01	8.6	14	00.0				

**Fuente:** Cedula de entrevista y registro de este estudio.

La tabla número 7, contiene los resultados correspondientes a los factores sociodemográficos clasificados como indirectos (es decir que la persona los puede cambiar por tanto son situacionales o contextuales) y la detección de la carga viral presente en los pacientes al inicio del tratamiento, además se evalúa su significancia estadística con la que se garantiza su influencia inicial en los valores de la variable dependiente (carga viral). Para la carga viral se tiene que el porcentaje de supresión viral (indetectabilidad) para la muestra en estudio es del 11.4% y 88.6% detectable, este 88.6% tenían valores >1000 copias/ml:

- Para la variable población clave se tiene que: el 42.1% pertenece a los hombres que tienen sexo con otros hombre (HSH) y el 56.1% que no pertenecen a esta población. En cuanto a los HSH el mayor porcentaje estaba detectable al inicio del tratamiento. Y resulta que no es un factor importante en la carga viral de la muestra en estudio según los valores de chi-cuadrado, esto es el calculado es 2.390 y el 7.815 el de tabla.
- Al analizar los valores de la variable estrato económico, se tiene que el 57.9% pertenece a la clase media y el 38.6% a la clase baja. Y que el porcentaje de indetectabilidad aumenta a medida que el estrato lo hace también (bajo es 4.4% y medio es 5.3%). Este valor porcentual se garantiza con el valor chi-cuadrado, ya que el

calculado es 6.247 el cual es mayor que el de tabla que es 5.991. entonces se tiene que esta variable si es in factor importante al inicio del tratamiento antirretroviral.

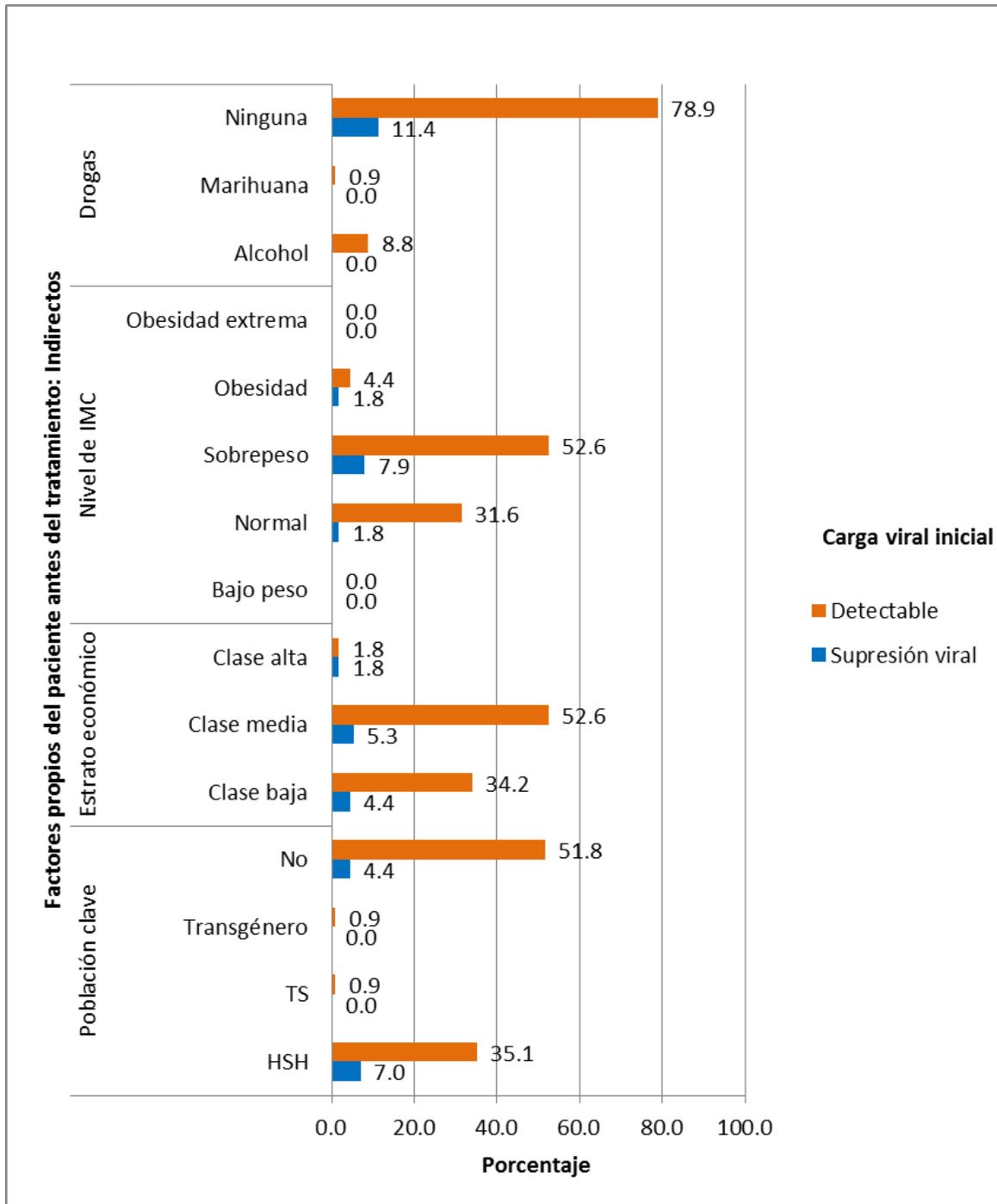
- En relación a la variable nivel de IMC, se encuentra que para este estudio el nivel de sobrepeso es el más común (60.5%) seguido del normal (33.3%) y muy pocos con obesidad. Esta condición de índice de masa corporal al inicio del tratamiento no es significativa para la presencia de carga viral, lo que es garantizado por el valor chi-cuadrado, el calculado es 3.644 y el de tabla 9.488 lo que indica que no hay suficiente evidencia estadística para decir que es factor.

- Y por último, la variable drogas: se tiene que el 8.8% consume alcohol y que un 90.4% no tiene esa precondition hacia un posible razonamiento ante la situación de ser persona con VIH. Por lo que inicialmente no se tiene evidencia para considerarlo un factor según lo indica los valores de chi-cuadrado, el calculado es 1.567 que es menor al de tabla, siendo 5.991.

De los factores considerados en esta tabla número 7, se tiene que el 56.1 por ciento no pertenece a la población y el 42.1% si, que el estrato económico que más prevalece es el de clase media seguido de la baja, en cuanto al IMC el 60.5% está en obesidad, que el 8.8% de estas personas consume alcohol y que el 90.4% no. Que el factor indirecto que es significativo al inicio del tratamiento es el estrato económico.

**Grafica 2** Distribución de los factores propios del paciente al inicio del tratamiento:

indirectos.

**Fuente:** Tabla 7.

En la gráfica número 2, se tienen los resultados correspondientes a las características sociodemográficas de los pacientes en estudio (considerados como factores indirectos):

- Al revisar los datos de la variable población clave, se tiene que el 42.1% pertenece a los HSH (Hombres que tienen sexo con hombres), de ellos el 35.1% estaba detectable y el 7% en supresión viral. Y el 56.2% no pertenece a esa población.
- Al ver la imagen gráfica de la variable estrato económico se tiene que de esta muestra en estudio las personas en su mayoría corresponden a la clase media (57.9%) y que el 38.6% a la baja. Por lo que existe un buen porcentaje de personas que ahora son pacientes VIH que por sus condiciones económicas pueden ser favorecidos o afectados ante la situación de salud.
- Para la variable IMC, el 60.5% está en sobrepeso y el 33.4% está en estado de peso normal. De esta forma se observa que un buen porcentaje esta anormal en su IMC.
- Y respecto a la variable drogas, el 8.8% consume alcohol y una gran mayoría que es el 90.3% no consume ninguna sustancia.

## **5.2 CAMBIOS DE CARGA VIRAL PLASMÁTICA PRESENTES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA ENTRE EL INICIO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL Y 6 MESES DESPUÉS.**

**Tabla 8** Cambio de carga viral entre el inicio y 6 meses de tratamiento antirretroviral

	Carga viral a 6 meses			
--	-----------------------	--	--	--

Estado de la carga viral inicial	Supresión viral		< 40 copias/ml		40 - 999 copias/ml		≥ 1000 copias/ml		Total		Grados de libertad	Valor chi-cuadrado	Significancia 0.05
	F rec	%	F rec	%	F rec	%	F rec	%	F rec	%			
	Indetectable	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0			
< 40 copias/ml	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0			
40 - 999 copias/ml	1	1.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	1.4	2	2.913	0.233
≥ 1000 copias/ml	7	6.6	0	0.0	1	1.5	1	2.3	1	8.6			
Total	8	7.7	0	0.0	1	1.6	1	2.3	1	14.0			

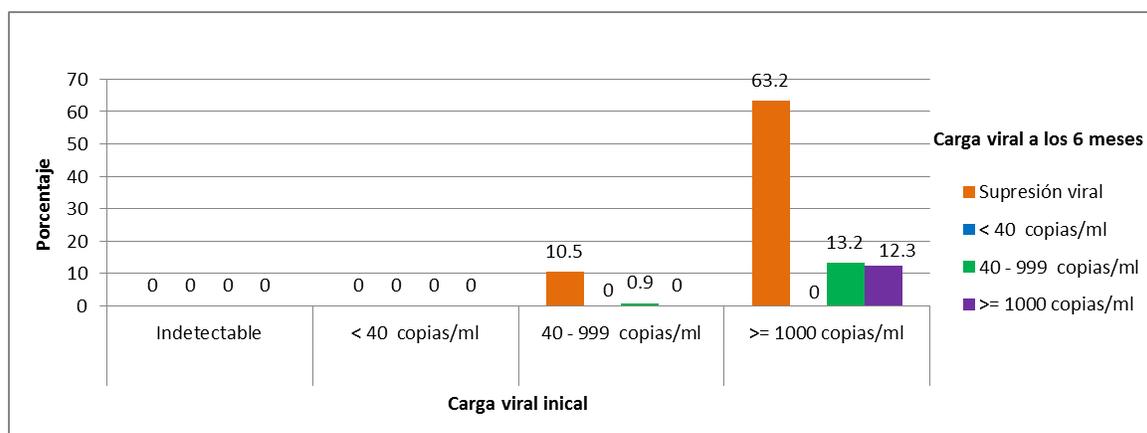
**Fuente:** Cedula de entrevista y registro de este estudio.

Al estudiar la tabla número 8, la cual contiene los resultados correspondientes al cambio de la carga viral entre el inicio y seis meses de tratamiento retroviral. En ella se tiene que el 11.4% ya se encontraba con carga viral indetectable al inicio y el 88.6% no. A los 6 meses el aumento de

indetectables fue de  $63.2\% + 13.2\% = 76.4\%$  y un  $88.6\% - 76.4\% = 12.2\%$  aún siguió con valores detectables al final del tratamiento.

De los datos anteriores se tiene que la indetectabilidad a los 6 meses fue de  $76.4\% + 11.4\% = 87.8\%$  y el  $12.2\%$  detectable en la carga viral. Estos valores reflejan una buena efectividad en el tratamiento de la terapia antirretroviral. Pero al analizar los valores del estadístico chi-cuadrado se tiene que el cambio no es significativo aun totalmente por que el valor calculado es 2.913 y el de tabla es 5.991. Esto indica que si hubo cambio pero que debió ser en un porcentaje más significativo, es decir que hubo cierta fallo retroviral en el tratamiento.

**Grafica 3** Cambio de carga viral entre el inicio y 6 meses de tratamiento antirretroviral



**Fuente:** Tabla 8.

La grafica 3, detalla el desplazamiento de los cambios en la carga viral entre el inicio y seis meses de tratamiento antirretroviral. Se tiene que de todos los detectables al inicio del tratamiento, el 63.2% pasa a tener supresión viral, el 13.2% también ya que pasó a tener valores

menores a 1000 copias/ml (ser indetectable). Pero el 12.3% aun quedó detectable. Lo que significa que hay que seguir revisando cuales son los factores que se deben seguir teniendo en cuenta al estar en el periodo del tratamiento.

**5.3 FACTORES ASOCIADOS A LA CONSECUCCIÓN DE CARGA VIRAL PLASMÁTICA MENOR DE 1000 COPIAS/ML A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA QUE INICIARON TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.**

**Tabla 9** Factores propios del paciente a los 6 meses de tratamiento: directos

Factores directos propios		Indetectabilidad de la carga viral a los 6 meses						Grad	Valor chi <sup>2</sup> calculado	Significancia a 0.05	Valor chi <sup>2</sup> de tabla
		Indetectable		Detectable		Total					
		Frec	%	Frec	%	Frec	%				
		rec	%	rec	%	rec	%				
Grupo de edad	15 -19	1	0	0	0	1	0.9				
	20 -39	6	5	1	7	7	6				
		8	9.9	0	.9	7	7.5				

	40 – 59	2	2		3	3	2	3	0.4	0.	7.8
		7	3.7	4	.5	1	7.2	53	929	15	
	≥ 60 años	4	3	1	0	5	4.				
			.5		.9		4				
	Total	9	8	1	1	1	1				
		9	7.7	5	2.3	14	00.0				
Sexo	Masculino	7	6	1	1	8	7				
		4	4.9	3	1.4	7	6.3				
	Femenino	2	2		0	2	2	1	2.4	0.	3.8
		6	2.8	1	.9	7	3.7	16	120	41	
	Total	9	8	1	1	1	1				
		9	7.7	5	2.3	14	00.0				
Procedencia	Urbana	7	6		6	7	6				
		0	1.4	7	.1	7	7.5				
	Rural	3	2		6	3	3	1	2.2	0.	3.8
		0	6.3	7	.1	7	2.5	41	134	41	
	Total	9	8	1	1	1	1				
		9	7.7	5	2.3	14	00.0				
Escolaridad	Ninguna		4		0		5.				
		5		1		6					
			.4		.9		3				
	Básica	5	4		6	5	5				
		2	5.6	7	.1	9	1.8				

	Bachillerat	3	2		4	3	3	4	4.0	0.	9.4
	o	3	8.9	5	.4	8	3.3	45	400	88	
	Técnico	1	0	1	0	2	1.				
			.9		.9	8					
	Universitar	9	7	0	0	9	7.				
	io		.9		.0	9					
	Total	9	8	1	1	1	1				
		9	7.7	5	2.3	14	00.0				
Ocupa ción	Desemplea	1	1		1	1	1				
	do	2	0.5	2	.8	4	2.3				
	Ama de	2	1		0	2	2				
	casa	2	9.3	1	.9	3	0.2				
	Estudiante	1	1		1	1	1				
		4	2.3	2	.8	6	4.0				
	Agricultor/	1	1		0	1	1				
	Obrero	3	1.4	1	.9	4	2.3				
	Trabajador	1	1		1	2	1	7	12.	0.	14.
	formal	8	5.8	2	.8	0	7.5	049	099	067	
	Trabajador	1	8		4	1	1				
informal	0	.8	5	.4	5	3.2					
Comercian	1	8		0	1	8.					
te	0	.8	0	.0	0	8					

Otro	1	0	1	0	2	1.			
	.9		.9		8				
Total	9	8	1	1	1	1			
	9	7.7	5	2.3	14	00.0			

**Fuente:** Cedula de entrevista y registro de este estudio.

En la tabla número 9, se encuentran los datos correspondientes a los factores sociodemográficos clasificados como directos (por que estos son propios de la persona) y la detección de la carga viral presente en los pacientes VIH a los seis meses de tratamiento, también se evalúa su significancia estadística con la que se garantiza su influencia inicial en los valores de la carga viral. Y se tiene que el porcentaje de indetectabilidad para la muestra en estudio a este tiempo de tratamiento es del 87.7% y 12.3% detectable, es decir que la mayoría de los casos logró valores <1000 copias/ml a esta fecha:

- Al estudiar la variable edad, se tiene que las más frecuentes oscilan entre 20 – 39 años representado por 67.5%, de estos el 59.9% es indetectable y en el grupo de 40 – 59 años con un porcentaje de 27.2% con el 23.7% de indetectables. Ambos grupos de edad tienen un mayor porcentaje en la indetectabilidad. Y dado que su valor chi-cuadrado calculado con los datos de la muestra es 0.453, el cual menor que el de tabla 7.815, indica que no es un factor para el estado de carga virológica.

- Respecto a la variable sexo, se tiene que el 76.3% son hombres, de ellos el 64.9% está en estado de indetectable y el 23.7 mujeres teniendo que este sexo es indetectable en

el 22.8%. Y además no es un factor con influencia significativa, ya que su valor chi-cuadrado es 2.416 y es menor al de tabla 3.841, a pesar de que está bastante cercano.

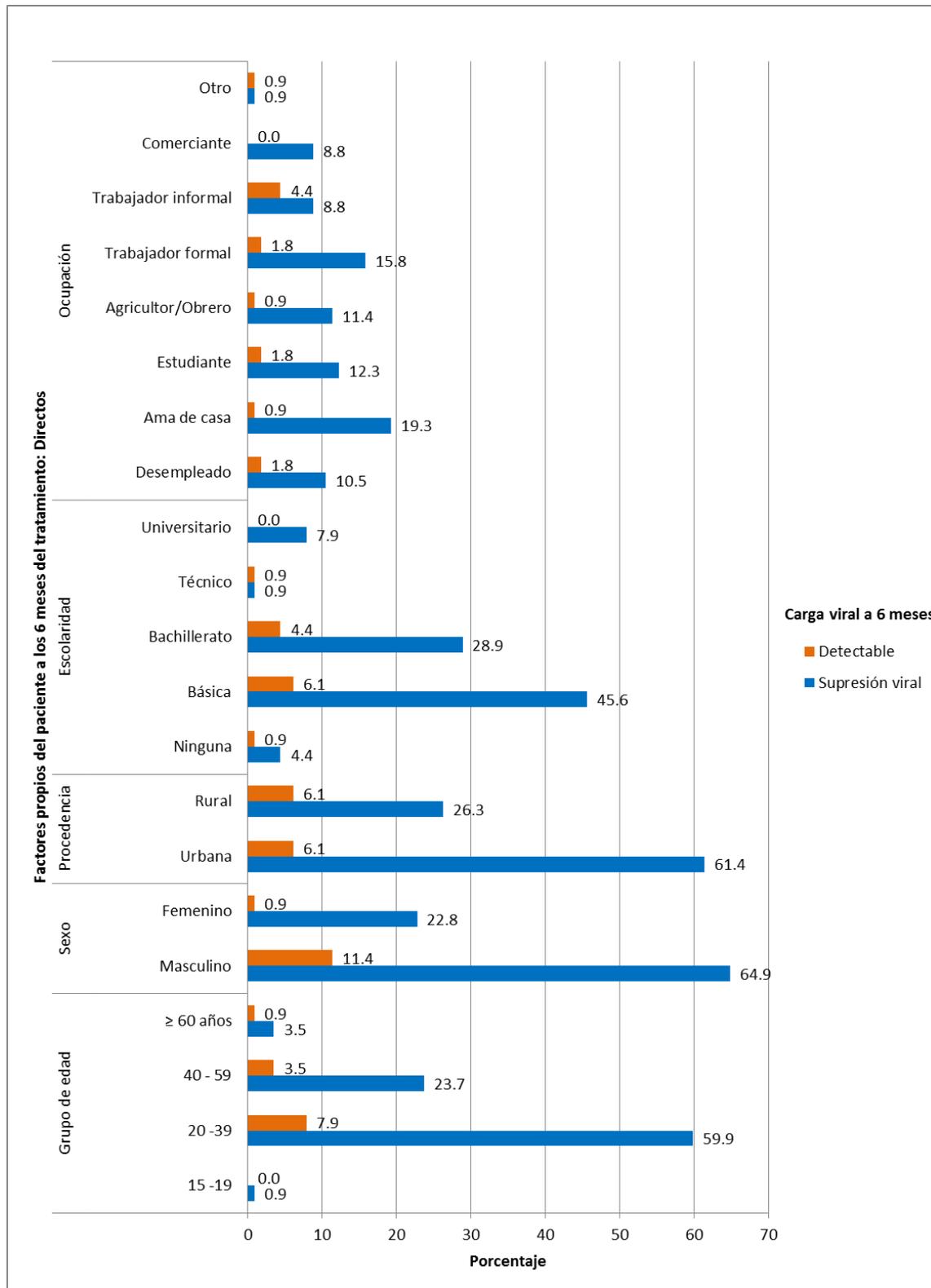
- Para la variable procedencia se tiene que el 67.5% corresponde al área urbana y en esta área el 61.4% es indetectable y el 32.5% a la rural con un 26.3% de indetectable también. Ambos con porcentajes de detectabilidad del 6.1%. Además no resultó ser un factor significativo ante la presencia de carga viral.

- En cuanto a la escolaridad, los niveles con más presencia son los de básica (51.8%) y bachillerato (33.3%), seguido en tercer lugar de personas con nivel universitario (7.9%). Los dos primeros casos tienen más representación en la indetectabilidad de la carga viral de estas personas con VIH, 45.6% y 28.9% respectivamente. Y más admirable que todas las personas universitarias pasaron a ser indetectables. A pesar de estos datos hasta el momento de los 6 meses de tratamiento esta variable no es significativa según lo indican los valores del chi-cuadrado, 4.045 el calculado y 9.488 el de tabla por tanto no evidencia que este aspecto sea un factor importante.

- Para finalizar, analizamos la ocupación, se tiene que la más frecuente es la ama de casa (20.2%), seguido de trabajador formal (17.5%), en tercer lugar estudiante (14.0%), haciendo un total del 51.7% entre estas tres ocupaciones. Teniendo estas mismas tres los valores más altos de indetectabilidad en la carga viral de este estudio. Esta es una variable

que está cercana a ser un factor significativo según lo indican los valores de Chi-cuadrado, con 12.049 el calculado versus 14.067 el de tabla.

***Grafica 4*** Distribución de los factores propios del paciente a los 6 meses de tratamiento:  
directos.



Fuente: Tabla 9

La grafica número 4, detalla los resultados correspondientes a las características sociodemográficas de los pacientes en estudio a los seis meses de tratamiento:

- Referente a los rangos de edad el que tiene mayor presencia de pacientes VIH indetectables es el de 20 – 39 años, representado por el 59.9%, Seguido de personas con edades entre 40 – 59 años (23.7%). Estos datos son relevantes ya que la mayoría son personas se encuentran en una etapa de que pueden tener mucha actividad sexual y por tanto es necesario estar en un tratamiento antirretroviral.
- En cuanto al sexo, el mayor predominio de pacientes son del sexo masculino, representado por el 76.3%, de entre ellos el 64.9% es indetectable al finalizar los 6 meses de tratamiento. Y para el sexo femenino es de 22.8%.
- Con respecto a la procedencia el 67.5% pertenece al área urbana. Siendo una minoría del área rural. Del área urbana el 61.4% tiene valores de carga viral indetectable. Y para ambas áreas el 6.1% aun no logró la indetectabilidad, y esta se convierte en una de las situaciones por las que se requiere hacer consciencia de que las personas se comprometan con su salud en cuanto al VIH.
- El nivel de escolaridad, que es más común es básica (51.7%), de los cuales el 45.6% finaliza indetectable, y de bachillerato el 28.9%, seguido de universitarios (7.9%) de los cuales todos finalizaron indetectables.
- En relación a la variable ocupación se observa que, es diversa la gama de ocupaciones pero que las que presentan mayor contagio son: ser ama de casa, trabajador formal, estudiante, y así sucesivamente. Y también en ellas mismas se muestra que el porcentaje de indetectabilidad al terminar el tratamiento fue mejor.

En síntesis, esta caracterización describe que en general son personas entre 20 – 59 años, masculinos, del área urbana, con escolaridad básica y media, con ocupaciones de ser ama de casa, trabajador formal y estudiante, tuvieron la mejoría en la indetectabilidad por lo que el tratamiento fue efectivo y su seguimiento ha sido adecuado.

**Tabla 10** Factores propios del paciente a los 6 meses de tratamiento: indirectos

Factores indirectos propios		Indetectabilidad de la carga viral a los 6 meses						Grad	Valor chi-cuadrado calculado	Significancia a 0.05	Valor chi <sup>2</sup> de tabla
		Supresión viral		Detectable		Total					
		Frec	%	Frec	%	Frec	Frec				
		rec	%	rec	%	rec	ec				
Población clave	HSB	4	3	6	5	4	4				
		2	6.8		.3	8	2.1				
	TS	1	0	0	0	1	0.				
		.9		.0		9					
	Transgénero	1	0	0	0	1	0.	3	0.2	0.	7.
		.9		.0		9		85	963	815	
	No	5	4	8	7	6	5				
		6	9.1		.0	4	6.1				



Adhere	Mala	0	0	8	7	8	7.				
			.0		.0		0				
	Regular	2	1	0	0	2	1.				
			.8		.0		8				
	Buena	9	8	6	5	1	9	2	65.	0.	5.
		8	6.0		.3	04	1.2		516	000	991
	Total	1	8	1	1	1	1				
		00	7.7	4	2.3	14	00.0				
Depres	Si	1	0	8	7	9	7.				
			.9		.0		9				
	No	9	8	6	5	1	9	1	53.	0.	3.
			9	6.8		.3	05	2.1		234	000
	Total	1	8	1	1	1	1				
		00	7.7	4	2.3	14	00.0				
Drogas	Alcohol	5	4	5	4	1	8.				
			.4		.4	0	8				
	Marihuana	0	0	1	0	1	0.	2	22.	0.	5.
			0	.0		.9	9		298	000	991
	Ninguna	9	8	8	7	1	9				
		5	3.3		.0	03	0.4				
	Total	1	8	1	1	1	1				
		00	7.7	4	2.3	14	00.0				

**Fuente:** Cedula de entrevista y registro de este estudio.

La tabla número 10, contiene los resultados correspondientes a los factores sociodemográficos clasificados como indirectos (es decir que la persona los puede cambiar y por tanto, son situacionales o contextuales) y la detección de la carga viral presente en los pacientes al inicio del tratamiento, además se evalúa su significancia estadística aun 95% de confianza con la que se garantiza su influencia inicial en los valores de la variable dependiente (carga viral). Para la carga viral se tiene que el porcentaje de indetectabilidad para la muestra en estudio es del 87.7% y 12.3% detectable, este 87.7% tenían valores <1000 copias/ml:

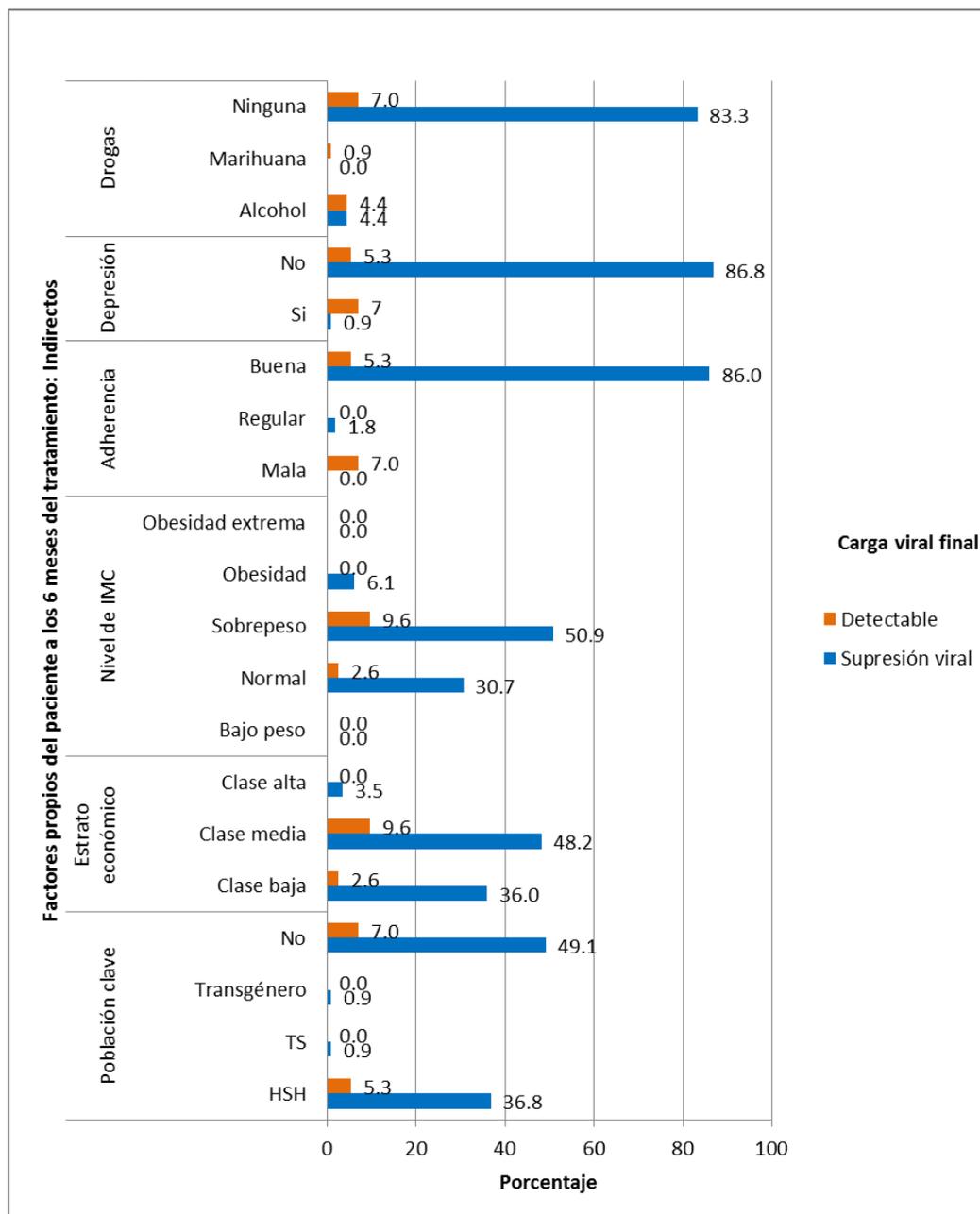
- Para la variable población clave se tiene que: el 42.1% pertenece a los hombres que tienen sexo con otros hombre (HSH) y el 56.1% que no pertenecen a esta población. En cuanto a los HSH el mayor porcentaje logró carga viral indetectable al final del tratamiento (36.8% de 42.1%). Pero aun así resulta que no es un factor importante en la carga viral de la muestra en estudio según los valores de chi-cuadrado, esto es el calculado es 0.285 y el 7.815 el de tabla.

- Al analizar los valores de la variable estrato económico, se tiene que el 57.9% pertenece a la clase media y el 38.6% a la clase baja. Y que el porcentaje de indetectabilidad aumenta a medida que el estrato lo hace también (bajo es 36.0% y medio es 48.2%). Este valor porcentual no se logra garantizar que sea significativo con el valor chi-cuadrado, ya que el calculado es 2.957 el cual es menor que el de tabla que es 5.991. entonces se tiene que esta variable no es un factor importante por si solo durante el proceso del tratamiento antirretroviral.

- En relación a la variable nivel de IMC, se encuentra que para este estudio el nivel de sobrepeso es el más común (60.5%) seguido del normal (33.3%) y muy pocos con obesidad. Esta condición de índice de masa corporal al final del tratamiento no es significativa para la presencia de carga viral, lo que es garantizado por el valor chi-cuadrado, el calculado es 2.517 y el de tabla 9.488 lo que indica que no hay suficiente evidencia estadística para decir que es un factor.
- Al revisar los datos que corresponden a la variable adherencia, se tiene que en esta muestra en estudio el 91.2% tuvo buena adherencia y el 7.0% mala; de las personas que tuvieron buena adherencia al tratamiento el 86.0% se clasifica como indetectable al finalizar el tratamiento antirretroviral. Al evaluar su significancia estadística tenemos que el valor chi-cuadrado calculado es 65.516 el cual es mayor que el valor de tabla 5.991, lo que nos indica que la adherencia es un factor primordial para lograr el cambio en la carga viral de los pacientes VIH.
- En cuanto a la variable depresión se tiene que el 92.1% se clasificó como pacientes no depresivos según la escala aplicada, de ellos el 86.8% son indetectables, a diferencia de los depresivos que solo el 0.9% logró ser indetectable. Estas puntuaciones dan idea de que ser paciente no depresivo bajo la condición de VIH es importante. Esto lo confirma el estadístico de asociación chi-cuadrado, cuyo valor calculado es 53.234 el cual es mucho mayor al de tabla que es 3.841. y por tanto, se tiene que la depresión se convierte en un factor para afectar el cambio en el estado de carga viral de los pacientes en estudio.
- Y por último, la variable drogas: se tiene que el 8.8% consume alcohol y que un 90.4% no tiene esa precondition que vaya a afectar un posible razonamiento ante la

situación de ser persona con VIH. Al observar los datos del 8.8% solo logró la indetectabilidad el 4.4%, es decir la mitad, mientras que del 90.4% el 83.3% tuvo valores indetectables. Por lo que al finalizar el tratamiento se tiene evidencia para considerarlo un factor según lo indica los valores de chi-cuadrado, el calculado es 22.298 que es mayor al de tabla, siendo 5.991.

De los factores considerados en esta tabla número 10, se tiene que el 56.1 por ciento no pertenece a la población y el 42.1% si, que el estrato económico que más prevalece es el de clase media seguido de la baja, en cuanto al IMC el 60.5% está en obesidad, que el 8.8% de estas personas consume alcohol y que el 90.4% no. A pesar de que la mayoría de casos logró valores de indetectabilidad al finalizar el tratamiento antirretroviral no todos pueden ser considerados factores. Esto es, se tiene evidencia solo para: la adherencia, la depresión y el consumo de drogas.

**Grafica 5** Factores propios del paciente a los 6 meses de tratamiento: indirectos

**Fuente:** Tabla 10

En la gráfica número 5, se presentan los resultados correspondientes a las características sociodemográficas de los pacientes en estudio (considerados como factores indirectos):

- Al revisar los datos de la variable población clave, se tiene que el 42.1% pertenece a los HSH (Hombres que tienen sexo con hombres), de ellos el 36.8% pasó a indetectable y el 5.3% detectable. Y el 56.2% no pertenece a esa población, de los que el 49.1% finalizó indetectable.
- Al ver en la gráfica de la variable estrato económico se tiene que de esta muestra en estudio las personas en su mayoría corresponden a la clase media (57.9%) y que el 38.6% a la baja. De las cuales el 48.2% y el 36.0% pasaron a indetectables respectivamente. Esto indica que existe un buen porcentaje de personas que ahora son pacientes VIH que por sus condiciones económicas pueden ser favorecidos o afectados ante la situación de salud.
- Para la variable IMC, el 60.5% está en sobrepeso y el 33.4% está en estado de peso normal. De los primeros el 50.9% se encuentra en estado de indetectabilidad en la carga viral a los seis meses de tratamiento a pesar de que se observa que un buen porcentaje esta anormal en su IMC.
- El factor adherencia refleja un porcentaje de indetectabilidad muy elevado, el 86.0%. y este corresponde al nivel de adherencia clasificada como buena en la investigación.
- Sobre le variable depresión se tiene que del 92.1% que no tiene, el 86.8% finalizó el tratamiento con estado de indetectabilidad. Lo que indica un aspecto muy significativo en los resultados de este estudio.
- Y por último para la variable drogas, el 8.8% consume alcohol y una gran mayoría que es el 90.3% no consume ninguna sustancia. De los que consumen alcohol la mitad pasó a ser indetectable mientras que de los que no consumen lo logró el 83.3%.

Estas últimas tres variables parece que dan un aporte muy significativo al cambio en el estado de la carga viral de los pacientes VIH. Porque una persona con buena adherencia, sin depresión y sin consumo de droga es más propensa a tomar buenas decisiones respecto a las reglas de actuación del tratamiento antirretroviral.

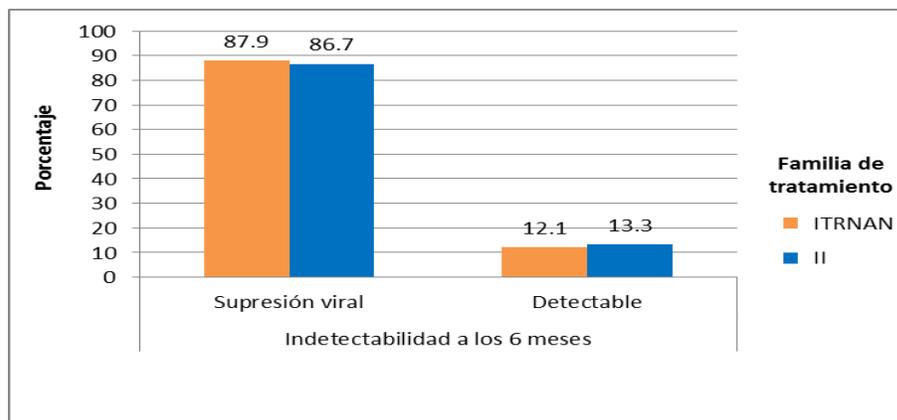
**Tabla 11** Esquema de tratamiento y carga viral a los 6 meses

Familia de tratamiento	Indetectabilidad a los 6 meses						Grupos de libertad	Valor chi-cuadrado calculado	Significancia 0.05
	Supresión viral		Detectable		Total				
	Fr		Fr		Fr				
	ec	%	ec	%	ec	%			
ITR	8	8	1	1	9	1			
NAN	7	7.9	2	2.1	9	00.0			
II	1	8	2	1	1	1	1	0.01	
	3	6.7		3.3	5	00.0	8	894	
Tota	1	8	1	1	1	1			
1	00	7.7	5	2.3	14	00.0			

**Fuente:** Cedula de entrevista y registro de este estudio.

En la talla 11 se tienen los datos correspondientes a las familias de tratamiento utilizados para la terapia antirretroviral que recibieron estos pacientes VIH. En ella se observa que los porcentajes de indetectabilidad generado por cada una de las dos aplicadas es similar, con el 87.9% para ITRNAN y 86.7% para II. Lo cual se justifica al evaluar el valor chi-cuadrado que es 0.018 el cual es mucho menor al de tabla que es 3.841. Y después de evaluar que el cambio de detectabilidad inicial al de indetectabilidad a los seis meses de tratamiento de los pacientes VIH a pesar de que no fue significativo totalmente según la tabla 9, se tiene más confianza en que ambos tratamientos son muy efectivos para generar cambio en la carga viral en un periodo de seis meses siempre que el usuario de salud lo tome en serio.

**Grafica 6** Representación del esquema de tratamiento y carga viral a los 6 meses



**Fuente:** Tabla 11

La grafica 6 muestra que los porcentajes de indetectabilidad entre las familias de tratamiento utilizadas para el control de carga viral en los pacientes VIH en estudio es similar. Al igual que para la cantidad de detectables.

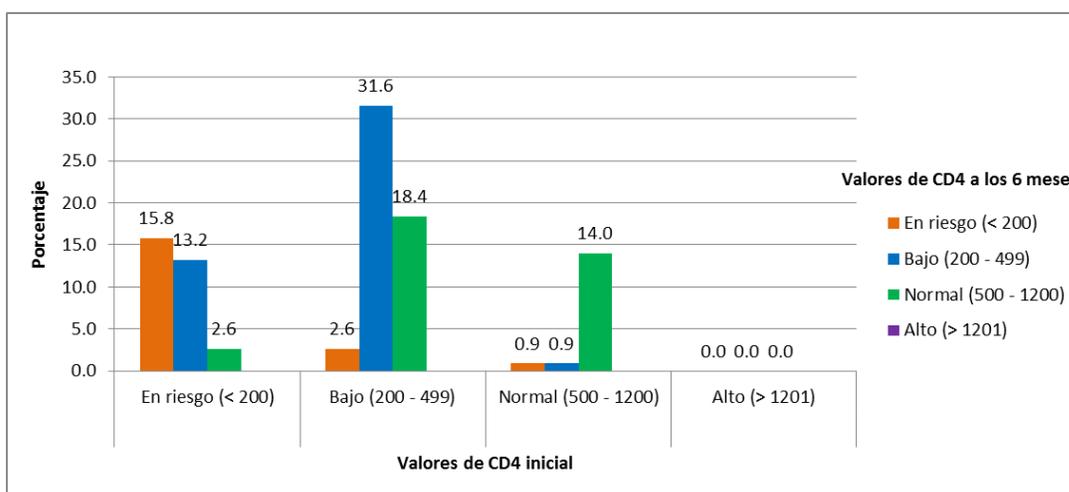
**Tabla 12** ganancia de CD4 en el tratamiento antirretroviral en pacientes VIH

Valores de CD4 inicial	Valores de CD4 a los 6 meses										Grad	Valor chi-cuadrado calculado	Significancia a 0.05
	En riesgo (< 200)		Bajo (200 - 499)		Normal (500 - 1200)		Alto (> 1201)		Total				
	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%			
En riesgo (< 200)	18	5.8	5	3.2	3	.6	0	.0	3	3			
Bajo (200 - 499)	3	.6	3	1.6	2	1	0	.0	6	5			
Normal (500 - 1200)	1	.9	1	.9	1	1	0	.0	1	1	4	57.	0.
Alto (> 1201)	0	.0	0	.0	0	.0	0	.0	0	0			
Total	22	9.3	2	5.6	4	5.1	0	.0	14	11			

**Fuente:** Cedula de entrevista y registro de este estudio.

La tabla 12 contiene los datos que describen los cambios de valores de CD4 entre el inicio y los 6 meses de tratamiento de terapia antirretroviral. En ella se observa que al inicio existían un 31.6% en riesgo y de ellos solo terminó en riesgo el 19.3%, estaban en valores bajos de CD4 el 52.6% y terminó en rango bajo el 45.6%, en el caso de los valores normales aumentó del 15.8% al 35.1% respectivamente. Estos cambios se ven muy positivos y constantes entre los diferentes niveles y además se confirman con el estadístico chi-cuadrado cuyo valor calculado es 57.072 el cual es mayor que el de tabla que es 9.488 (ver anexo 5).

**Grafica 7** Ganancia de CD4 en el tratamiento antirretroviral en pacientes VIH



**Fuente:** Tabla 12

La grafica 7 presenta la forma visual de los datos correspondientes a la ganancia de CD4 durante el periodo de terapia retroviral. Vemos que los valores de la categoría en riesgo van disminuyendo, eso significa que son los porcentajes de pacientes VIH que han ido cambiando a valores que tienden a la normalidad, en la clasificación inicial de valores bajos van subiendo los valores para resultados a los seis meses, lo que significa que hay un aumento en las puntuaciones

también hacia la normalidad y se aumenta el porcentaje buscado que es la normalidad o valores altos en último caso.

**Tabla 13** Correlación entre los valores de CD4 y la carga viral a los 6 meses de tratamiento

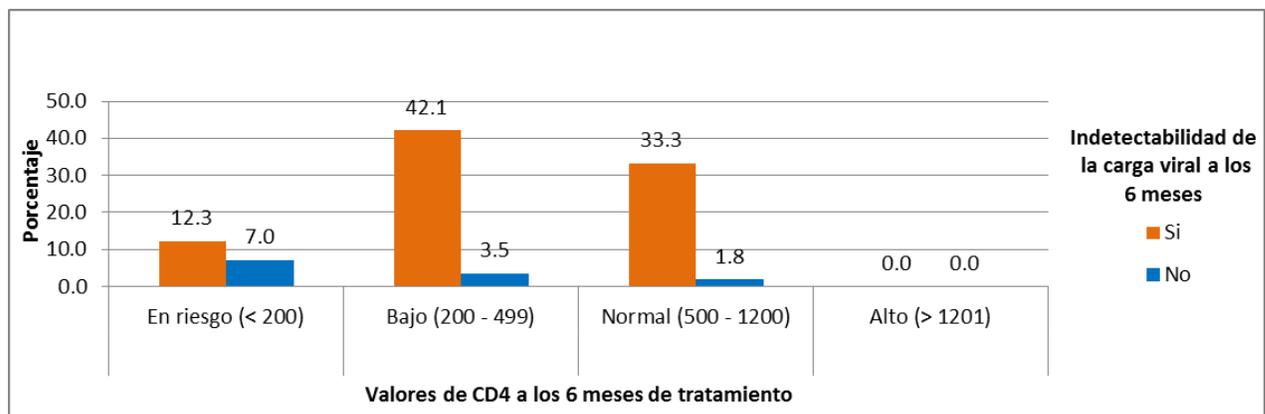
Valores de CD4 a los 6 meses	Indetectabilidad a los 6 meses						Grados de libertad	Valor chi-cuadrado calculado	Significancia 0.05
	Si		No		Total				
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%			
En riesgo (< 200)	14	12.3	8	7.0	22	19.3			
Bajo (200 - 499)	48	42.1	4	3.5	52	45.6			
Normal (500 - 1200)	38	33.3	2	1.8	40	35.1	2	14.8	0.001
Alto (> 1201)	0	0.0	0	0.0	0	0.0			
Total	100	87.7	14	12.3	114	100.0			

**Fuente:** Cedula de entrevista y registro de este estudio.

En la tabla 13, se tiene el último aspecto explicativo de los hallazgos de este estudio, en ella, se presenta como se comportan los valores de CD4 en la medida que el paciente VIH va

cambiando de estado detectable a indetectable. Y se evidencia específicamente en la columna de indetectables el aumento porcentual que son bastante altos. El sentido de este aumento se garantiza estadísticamente al comparar el valor chi-cuadrado calculado que es 14.829 el cual es mayor al de tabla que resulta 5.991 para 2 grados de libertad y una confianza del 95% (ver anexo 5). Lo que manifiesta una fuerte asociación entre las puntuaciones de ambas variables, es decir el cambio en una variable afecta la otra.

**Grafica 8** valores de CD4 y la carga viral a los 6 meses de tratamiento



**Fuente:** Tabla 13

La grafica 8 evidencia el comportamiento de los valores de CD4 en relación a la indetectabilidad (Las barras de color café) indican que entre mayor es el valor de CD4 la indetectabilidad aumenta y viceversa.

**Tabla 14** Valor de correlación entre CD4 y la carga viral a los 6 meses de tratamiento

			TCD4 6 meses	Carga viral a 6 meses
Rho de Spearman	TCD4 6 meses	Coefficiente de correlación	1.000	- 0.258(**)
		Sig. (bilateral)	.	0.006
		N	114	114
	Carga viral a 6 meses	Coefficiente de correlación	- 0.258(**)	1.000
		Sig. (bilateral)	0.006	.
		N	114	114

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

**Fuente:** Cedula de entrevista y registro de este estudio.

El valor de correlación de Spearman sobre las variables CD4 y estado de carga viral a los 6 meses solo confirma la forma en que se comportan los valores internos entre ellas. Este valor es  $-0.258$ ,

Valor	Correlación
0	Nula
0 - 0,20	Muy Baja
0,20 - 0,40	Baja
0,40 - 0,60	Media o Moderada
0,60 - 0,80	Alta
0,80 - 0,99	Muy alta
1	Perfecta

lo que se clasifica como una correlación baja. Es decir que los resultados deben ser mejorados teniendo presente otras variables o factores del estudio durante el proceso de terapia retroviral.

#### **5.4 PRUEBA DE HIPÓTESIS PARA DETERMINAR LOS FACTORES ASOCIADOS A LA CONSECUENCIA DE CARGA VIRAL PLASMÁTICA MENOR DE 1000 COPIAS/ML A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA QUE INICIARON TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.**

Según los datos de los valores chi-cuadrados de las tablas ya presentadas en las secciones 5.1, 5.2 y 5.3 se justifica la prueba de hipótesis planteadas para este estudio. Se empieza comprobando las específicas y luego se concluye con la de trabajo.

#### **PARA HIPÓTESIS ESPECÍFICA 1**

Al revisar los datos de la tabla 6 y 7, se extrae de ellas los resultados siguientes:

variable	Valor chi-cuadrado calculado	Valor chi-cuadrado de tabla
Grupo de edad	0.847	7.815
Sexo	0.003	3.841
Procedencia	0.241	3.841

Escolaridad	2.807	9.488
Ocupación	2.780	14.067
Población clave	2.390	7.815
Estrato económico	6.247	5.991
IMC	3.644	9.488
Drogas	1.567	5.991

**DECISIÓN ESTADÍSTICA:** Al observar los datos vemos que solamente un factor resultó significativo de los 9 estudiados. Por ello se puede decir que se rechaza la hipótesis específica 1 y se acepta la nula, la cual dice:  $H_{e01}$ : Los factores sociodemográficos no están asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana al inicio terapia antirretroviral en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel

### **PARA HIPÓTESIS ESPECÍFICA 2**

Al revisar los datos de la tabla 8, se extrae de ella el resultado siguiente:

Variables	Valor chi-cuadrado calculado	Valor chi-cuadrado de tabla
Estado de carga viral inicial y a los 6 meses	2.913	5.991

**DECISIÓN ESTADÍSTICA:** El valor chi-cuadrado calculado es bastante menor al de tabla, eso significa que faltó más evidencia en los cambios para que fuese significativa la incidencia de

la terapia en los resultados al final del tratamiento. Esto conlleva a aceptar la hipótesis nula que dice:  $H_{e02}$ : Los valores de carga viral plasmática no tuvieron cambios significativos entre el inicio y los 6 meses de tratamiento de terapia antirretroviral en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana en el período de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel. Cabe aclarar que no fueron totalmente aun que si los hubo.

### PARA HIPÓTESIS ESPECÍFICA 3

Al revisar los datos de la tabla 9 y 10, se extrae de ellas los resultados siguientes:

variable	Valor chi-cuadrado calculado	Valor chi-cuadrado de tabla
Grupo de edad	0.453	7.815
Sexo	2.416	3.841
Procedencia	2.241	3.841
Escolaridad	4.045	9.488
Ocupación	12.049	14.067
Población clave	0.285	7.815
Estrato económico	2.957	5.991
IMC	2.517	9.488
Adherencia	65.516	5.991
Depresión	53.234	3.841
Drogas	22.298	5.991

**DECISIÓN ESTADÍSTICA:** Al observar los datos vemos que tres factores resultaron significativos de los 11 evaluados. En este caso por ser de suma importancia en el proceso de la terapia se puede decir que se acepta la hipótesis específica 3, la cual dice:  $H_{ei3}$ : Los factores sociodemográficos están asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana a los 6 meses de terapia antirretroviral en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel. En específico: la adherencia, la depresión y el uso de drogas.

### **PARA HIPÓTESIS DE TRABAJO:**

#### **DECISIÓN ESTADÍSTICA:**

Se tiene que existen cuatro factores: el estrato socioeconómico que es primordial al iniciar el tratamiento y la adherencia al tratamiento, la depresión y el uso de drogas que se deben fortalecer en el paciente durante el proceso de las terapias antirretrovirales. Por tanto se concluye que si se aprueba la hipótesis de trabajo que dice:  $H_i$ : Existen factores asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml a los 6 meses de tratamiento en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que iniciaron terapia antirretroviral en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel, en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020.

## **6. DISCUSIÓN**

Este estudio investigó qué factores se asocian con la supresión virológica menor de 1000 copias/ml a los 6 meses de tratamiento en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia

humana que inician terapia antirretroviral, en el período de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel. Para ello se obtuvieron datos a través de entrevistas y de expedientes clínicos que se encuentran en el Sistema Único de Monitoreo y Evaluación de la Vigilancia Epidemiológica (SUMEVE), Sistema de Morbimortalidad en línea (SIMMOW) que son el fundamento explicativo de los objetivos de la investigación.

De esta forma se reflejan los hallazgos más relevantes en este segmento del documento y se comparan con los de otros estudios:

Se evaluó el comportamiento de los factores sociodemográficos en dos grupos al inicio del tratamiento teniendo en cuenta que la indetectabilidad en estos pacientes era del 11.4% solamente. El primero grupo contiene los factores directos que son propios de la persona y los segundos los que son indirectos:

Entre los directos se evaluaron aspectos como: la edad en donde la más común esta entre 20 – 39 años (67.5%) seguido de 40 – 59 años (27.2%), el sexo masculino es el más frecuente 76.3% de la muestra en estudio, para la procedencia el 67.5% es de la zona urbana, en la escolaridad los niveles existentes son básica (51.8%) y media (33.3%) y para la ocupación se obtuvo ama de casa (20.2%), trabajador formal (17.5%) y estudiante el 14.0%. Ante el apareamiento de casos, la cantidad de nuevos casos de VIH en América Latina se ha reducido con solo un 1% desde 2010, con aproximadamente 100,000 nuevas personas infectadas cada año. El Caribe tuvo una reducción del 18% de 2010 a 2017, de 19,000 casos nuevos estimados en 2010 para 15,000 en 2017. Aproximadamente un tercio de las nuevas infecciones ocurren en personas jóvenes (15 – 24 años).

En el grupo de los factores indirectos: la población clave en este caso el 42.1% pertenecen a los hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), para el estrato económico la clase media el 57.9% y la baja el 38.6%, referente al IMC el 60.5% en sobrepeso y el 33.3% normal y sobre el uso de drogas solamente el 8.8% consume alcohol.

En ambos grupos se tienen características muy diversas, y que evidencia que a pesar de que el nuevo plan iniciado en El Salvador desde el 2003, el cual tiene como objetivo mejorar el conocimiento de la población sobre el VIH / SIDA, fortalecer las medidas preventivas y de protección y ampliar la cobertura de los servicios de VIH / SIDA para grupos vulnerables no ha generado esas mejoras muy diferencias y que los contagios se siguen dando constantemente. Y que las formas de transmisión: por contacto sexual, exposición a sangre contaminada y por transmisión de madre a hijo aún siguen sin controlarse totalmente.

Otro aspecto importante de esta investigación fue considerar el cambio obtenido en la carga viral plasmática por los pacientes en la terapia antirretroviral, la cual se ha constituido como una herramienta que permite que los pacientes tengan una sobrevida mayor a la de otras enfermedades crónicas, así como una calidad de vida que les permita un funcionamiento familiar, social y laboral igual que una persona inmunocompetente. En este caso se evidencia grandes cambios en este periodo de terapia, en este caso el 11.4% ya estaba indetectable, a los seis meses el  $63.2\% + 13.2\% = 76.4\%$  que cambió a indetectable. Pero que hizo falta el 12.3% para que el tratamiento fuese totalmente significativo. Es por ello que, la Organización Mundial de la Salud creó los objetivos 90-90- 90 para poder erradicar la pandemia del VIH. Se constituyen por fortalecimiento de medidas para alcanzar que al año 2020 el 90% de personas

que viven con VIH conozcan su estado serológico, el 90% reciba tratamiento antirretroviral y de ellas el 90% tenga supresión virológica. No obstante, existen factores que dificultan conseguir los objetivos. Estos responden a índole psicosociales, socioeconómicos y clínicos cuyo efecto es aumentar la carga viral pese a la terapia antirretroviral, a lo cual se denomina falla o fracaso virológico. Esto obliga a cambiar progresivamente las combinaciones de fármacos hasta llegar al uso de las llamadas terapias de salvamento o de rescate. Por lo tanto, identificar los factores que contribuyen a estos sería la clave para alcanzar los objetivos.

Después de analizar el impacto en el cambio de la carga viral, se evaluaron nuevamente los factores sociodemográficos para verificar que factores son significativos ya que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida es una enfermedad caracterizada por una inmunosupresión progresiva producida por el retrovirus VIH, el cual afecta básicamente a las células T y los macrófagos que expresan el CD4. Y que estos se trataron con ITRNAN y II en los cuales no hay diferencias de indetectabilidad. Esto se traslada al análisis multivariado mostró que la clasificación errónea del paciente de falla virológica, estuvo asociada a altos valores de CD4 sérico (40). En este estudio se conoce que es del 12.3%.

Se tiene que el CD4 no es un aspecto directo de análisis según los objetivos de este estudio, pero que en esta muestra se obtuvieron cambios significativos de los valores hacia la normalidad. Análisis relevante porque de lo contrario tendríamos coincidencias con la situación siguiente: Se estima que el 23% de las personas con VIH en América Latina y el 27% en el Caribe desconocen su estatus serológico, y aproximadamente un tercio se diagnostica tarde, con inmunodeficiencia avanzada (menos de 200 CD4 por mm<sup>3</sup> de sangre). (3). Pero en este estudio hay datos concretos

de que el cambio es del 35.1%. y que la correlación entre el CD4 y la indetectabilidad es de  $-0.258$  que significa un efecto inverso entre ambas variables.

Por último, se tiene el aspecto relacionado a la prueba de hipótesis en todas variables en estudio hay cuatro factores significativos: el estrato socioeconómico que es primordial al iniciar el tratamiento y la adherencia al tratamiento, la depresión y el uso de drogas que se deben fortalecer en el paciente durante el proceso de las terapias antirretrovirales. Algunos de estos coinciden con el estudio retrospectivo realizado en Francia (45) donde se determinaron los factores de falla virológica y resistencia en 71 pacientes con VIH. Se encontró que la falla virológica estaba asociada a dejar de tomar la medicación, depresión, ser un paciente joven y tener baja adherencia durante la evaluación basal. La mejora de la adherencia con INNTR va a depender si se reduce la cantidad de pastillas o si la dosis es única, consiguiéndose la mejora de la adherencia a la TARGA y por consiguiente la mejora en la calidad de vida del paciente (45,46). Esto coincide con el hecho que los factores relacionados dependen tanto del contexto psicosocial, socioeconómico como clínicos.

## **7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Después de finalizar la investigación sobre los factores asociados con la supresión virológica en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que inician terapia antirretroviral, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel, en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020, se llega a las siguientes conclusiones y recomendaciones.

## 7.1 CONCLUSIONES

- De los factores considerados como propios indirectos el estrato socioeconómico bajo es el que más influía en la no consecución la supresión virológica.
- Que a pesar de que la mayoría de casos logró valores de indetectabilidad al finalizar el tratamiento antirretroviral no todos pueden ser considerados factores. Los únicos que si mostraron evidencia significativa son: la adherencia, la depresión y el consumo de drogas.
- No hay diferencia significativa entre el uso de los antirretrovirales usados en el estudio ya ambos mostraron grados similares de supresión viral.
- Que se aprobó la hipótesis de trabajo ya que existen cuatro factores: el estrato socioeconómico que es primordial al iniciar el tratamiento y la adherencia al tratamiento, la depresión y el uso de drogas que se deben fortalecer en el paciente durante el proceso de las terapias antirretrovirales. Por lo que se concluyó que se aceptaba la hipótesis de trabajo que dice: H<sub>i</sub>: Existen factores asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml a los 6 meses de tratamiento en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que iniciaron terapia antirretroviral en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel, en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020.
- 

## 7.2 RECOMENDACIONES

- Que el personal responsable del proceso de terapia retroviral identifique de forma temprana los factores: adherencia al tratamiento, presencia de depresión y el consumo de drogas. Y que sean remitidos a la instancia de apoyo pertinente.
- La identificación de factores de riesgo individual en cada paciente ayuda al desarrollo de indicadores de alerta temprana a falla virológica para brindarles un seguimiento más específico de carga viral, en especial para aquellos programas que carecen de recursos para realizarlo sistemáticamente. Asimismo, podría ayudar al desarrollo de medidas preventivas destinadas a mejorar el abordaje clínico y así aumentar la durabilidad del primer régimen terapéutico de antirretrovirales.
- No olvidar incluir la variable CD4 en próximos estudios ya ella es capaz de brindar una explicación directa sobre los valores de carga viral, según lo indica el valor de correlación de este estudio.
- Todo paciente que se identifique con algún abuso de sustancia sea referido y de seguimiento estricto en clínica de adicciones
- Todo paciente con diagnóstico de VIH sea referido de manera temprana a psiquiatría para descartar presencia de un estado depresivo.
- Todos los pacientes en los primeros meses de tratamiento se incluyan en grupos de apoyo donde se les proporcionen las herramientas necesarias para mejorar su adherencia al tratamiento.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología Celular Y Molecular [Internet]. 10a ed. Elsevier; 2022. Disponible en:  
<https://books.google.at/books?id=l0hkEAAAQBAJ>
2. Tshabalala M, Manasa J, Zijenah LS, Rusakaniko S, Kadzirange G, Mucheche M, et al. Surveillance of transmitted antiretroviral drug resistance among HIV-1 infected women attending antenatal clinics in chitungwiza, Zimbabwe. PLoS One [Internet]. 2011;6(6):e21241. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0021241>
3. Temas sobre VIH/Sida [Internet]. Paoh.org. 2018 [citado 27 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/vihsida>
4. Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. Gov.co. [citado el 4 de octubre de 2023]. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/paginas/default.aspx>
5. El informe de ONUSIDA sobre la epidemia mundial de sida muestra que los objetivos de 2020 no se cumplirán debido a un éxito profundamente desigual; COVID-19 arriesga desviar los avances en VIH fuera de curso [Internet]. Un aids.org. [citado el 4 de octubre de 2023]. Disponible en:  
[https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2020/july/20200706\\_global-aids-report](https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2020/july/20200706_global-aids-report)
6. Andagoya Murillo JM, Zambrano Vera DR, Alcívar Vera CI, Patiño Zambrano VP. Perfil Epidemiológico del VIH en Latinoamérica. Anál comport las líneas crédito través corp financ nac su aporte al desarro las PYMES

Guayaquil 2011-2015 [Internet]. 2019;3(1):232–58. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.26820/recimundo/3.\(1\).enero.2018.232-258](http://dx.doi.org/10.26820/recimundo/3.(1).enero.2018.232-258) para la Infección por el VIH en Pediatría (CEVIHP), C. E., & Grupo de trabajo de VIH de la Sociedad de Infectología Pediátrica (SEIP). (2004). Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral de inicio de la infección por el VIH en niños. Actualización 2003. *Anales de Pediatría*, 60(3), 262–268. <https://doi.org/10.1157/13058077>

7. Gitura B, Joshi MD, Lule GN, Anzala O. Total lymphocyte count as a surrogate marker for CD4+ T cell count in initiating antiretroviral therapy at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J* [Internet]. 2008;84(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4314/eamj.v84i10.9564>

8. Williams BG, Korenromp EL, Gouws E, Dye C. The rate of decline of CD4 T-cells in people infected with HIV [Internet]. arXiv [q-bio.CB]. 2009 [citado el 4 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/0908.155>

9. Recuento de linfocitos CD4 [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 4 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/recuento-de-linfocitos-cd4>

10. VIH y sida [Internet]. Who.int. [citado el 4 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

11. Ferrer L, Cianelli R, Bernales M. VIH y SIDA en Chile: desafíos para su prevención. *Temas Agenda Publica* [Internet]. 2009 [citado el 4 de octubre de 2023];4(24):1–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27840553/>

12. Abbas AK. *Inmunología Celular y Molecular Tercera Edición*. McGraw-Hill Interamericana. 1999.
13. Ticona Chávez E. Treinta y cinco años de la Pandemia del VIH/SIDA: ¿qué hemos aprendido? *Dia* [Internet]. 2018;55(3):115–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33734/diagnostico.v55i3.91>
14. McCoy JP Jr. Basic principles of flow cytometry. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2002;16(2):229–43. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8588\(01\)00015-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8588(01)00015-6)
15. Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, Rinaldo CR, Detels R, Jacobson LP, et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA* [Internet]. 2007;297(21):2346. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.297.21.2349>
16. Brenchley JM, Price DA, Douek DC. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? *Nat Immunol* [Internet]. 2006;7(3):235–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ni1316>
17. Wolbers M, Babiker A, Sabin C, Young J, Dorrucchi M, Chêne G, et al. Pretreatment CD4 cell slope and progression to AIDS or death in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy—the CASCADE collaboration: A collaboration of 23 cohort studies. *PLoS Med* [Internet]. 2010;7(2):e1000239. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000239>
18. La infección por VIH–SIDA. Generalidades de su tratamiento farmacológico [Internet]. *Saberes de Conocimiento*; 2018. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.26820/reciamuc/2.\(3\).septiembre.2018.739-756](http://dx.doi.org/10.26820/reciamuc/2.(3).septiembre.2018.739-756)

19. Manuel DTH, Luisa LCA. Definición de caso y clasificación de la infección por VIH y SIDA [Internet]. Com.mx. [citado el 4 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=14944>
20. Sax PE, Boswell SL, White-Guthro M, Hirsch MS. Potential clinical implications of interlaboratory variability in CD4+ T-lymphocyte counts of patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis [Internet]. 1995;21(5):1121–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/21.5.1121>
21. Steiner M. Campbell's urology, 7th ed. Walsh P.C.: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia: W. b. saunders co.1998. 210 pages. Retik A.B.: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia: W. b. saunders co.1998. 210 pages. Vaughan E.D.: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia: W. b. saunders co.1998. 3,426 pages. Wein A.J.: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia: Isis medical media ltd.1998. 3,426 pages. J Urol [Internet]. 1998;160(3 Part 1):967–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)62878-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(01)62878-7)
22. Laurence J. T-cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4+T lymphocytopenia. Ann Intern Med [Internet]. 1993;119(1):55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-119-1-199307010-00010>
23. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Ann Intern Med [Internet]. 1998;128(12\_Part\_2):1079. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-128-12\\_part\\_2-199806151-00003](http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-128-12_part_2-199806151-00003)
24. Van Rood Y, Goulmy E, Blokland E, Pool J, Van Rood J, Van Houwelingen H. Month-related variability in immunological test results;

implications for immunological follow-up studies. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2008;86(2):349–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.1991.tb05821.x>

25. Bahrani A, Ramaswamy R, Oldfield EC. Effects of virologic rebound on CD4 cell counts. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001;32(8):1231–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/319755>

26. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, Collins G, Abrams DI, Reisler RB, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* [Internet]. 2003;349(9):837–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa035103>

27. Loutfy MR, Genebat M, Moore D, Raboud J, Chan K, Antoniou T, et al. A CD4+ cell count <200 cells per cubic millimeter at 2 years after initiation of combination antiretroviral therapy is associated with increased mortality in HIV-infected individuals with viral suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2010;55(4):451–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/qai.0b013e3181ec28ff>

28. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007;44(3):441–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/510746>

29. Huttner AC, Kaufmann GR, Battegay M, Weber R, Opravil M. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4

cell count recovery but not clinical efficacy. AIDS [Internet]. 2007;21(8):939–46.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0b013e3280f00fd6>

30. Rajasekaran S, Jeyaseelan L, Raja K, Vijila S, Krithigaipriya KA, Kuralmozhi R. Increase in CD4 cell counts between 2 and 3.5 years after initiation of antiretroviral therapy and determinants of CD4 progression in India. J Postgrad Med [Internet]. 2009;55(4):261. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.4103/0022-3859.58929>

31. De Beaudrap P, Guèye PM, Diouf A, Ndoeye I, Sow PS, Ecochard R, et al. Modeling CD4+ cell count increase over a six-year period in HIV-1–infected patients on highly active antiretroviral therapy in Senegal. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2009;80(6):1047–53. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2009.80.1047>

32. Mee P, Fielding KL, Charalambous S, Churchyard GJ, Grant AD. Evaluation of the WHO criteria for antiretroviral treatment failure among adults in South Africa. AIDS [Internet]. 2008;22(15):1971–7. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1097/qad.0b013e32830e4cd8>

33. Conteo Sanguíneo Completo (CBC) [Internet]. CancerQuest. [citado el 4 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://cancerquest.org/es/para-los-pacientes/deteccion-y-diagnostico/conteo-de-sangre-completo>

34. Tapia L, Peña P, Manoslavas L, Paulino-Ramírez R. Modelo de Cascada de Atención para la co-infección de las hepatitis virales para el cuidado continuo en personas con VIH/Sida. Cienc Salud [Internet]. 2019;3(3):35–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22206/cysa.2019.v3i3.pp35-41>

35. Para la Infección por el VIH en Pediatría (CEVIHP) CE, Grupo de trabajo de VIH de la Sociedad de Infectología Pediátrica (SEIP). Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral de inicio de la infección por el VIH en niños.

Actualización 2003. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2004;60(3):262–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1157/13058077>

36. Kantor R, Diero L, DeLong A, Kamle L, Muyonga S, Mambo F, et al. Misclassification of first-line antiretroviral treatment failure based on immunological monitoring of HIV infection in resource-limited settings. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;49(3):454–62. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1086/600396>

37. Kanya MR, Mayanja-Kizza H, Kambugu A, Bakeera-Kitaka S, Semitala F, Mwebaze-Songa P, et al. Predictors of long-term viral failure among Ugandan children and adults treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2007;46(2):187–93. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1097/qai.0b013e31814278c0>

38. Ma Y, Zhao D, Yu L, Bulterys M, Robinson ML, Zhao Y, et al. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected adults receiving first-line antiretroviral therapy in 8 provinces in China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010;50(2):264–71.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/649215>

39. Grinsztejn B, Veloso VG, Pilotto JH, Campos DP, Keruly JC, Moore RD. Comparison of clinical response to initial highly active antiretroviral therapy in the patients in clinical care in the United States and Brazil. *J Acquir Immune*

Defic Syndr [Internet]. 2007 [citado el 4 de octubre de 2023];45(5):515–20.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17558332/>

40. Robbins GK, Johnson KL, Chang Y, Jackson KE, Sax PE, Meigs JB, et al. Predicting virologic failure in an HIV clinic. Clin Infect Dis [Internet]. 2010;50(5):779–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/650537>

41. Parienti J-J, Massari V, Descamps D, Vabret A, Bouvet E, Larouze B, et al. Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy. Clin Infect Dis [Internet]. 2004;38(9):1311–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/383572>

42. Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: Self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2004;36(3):808–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00126334-200407010-00007>

43. Wit FWNM, van Leeuwen R, Weverling GJ, Jurriaans S, Nauta K, Steingrover R, et al. Outcome and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: One-year follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus type 1–infected persons. J Infect Dis [Internet]. 1999;179(4):790–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/314675>

44. Ramadhani HO, Thielman NM, Landman KZ, Ndosi EM, Gao F, Kirchherr JL, et al. Predictors of incomplete adherence, virologic failure, and antiviral drug resistance among HIV-infected adults receiving antiretroviral

therapy in Tanzania. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007;45(11):1492–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/522991>

45. Abdulghani N, González E, Manzardo C, Casanova JM, Pericás JM. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *FMC - Form Médica Contin Aten Primaria* [Internet]. 2020;27(3):63–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fmc.2020.03.008>

46. Zulu I, Modjarrad K. Faculty Opinions recommendation of Predictors of incomplete adherence, virologic failure, and antiviral drug resistance among HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy in Tanzania. *Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature*. Faculty Opinions Ltd; 2008.

47. Spacek LA, Shihab HM, Kanya MR, Mwesigire D, Ronald A, Mayanja H, et al. Response to antiretroviral therapy in HIV-infected patients attending a public, urban clinic in Kampala, Uganda. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006;42(2):252–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/499044>

48. Wadonda-Kabondo N, Hedt BL, van Oosterhout JJ, Moyo K, Limbambala E, Bello G, et al. A retrospective survey of HIV drug resistance among patients 1 year after initiation of antiretroviral therapy at 4 clinics in Malawi. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012;54(suppl\_4):S355–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis004>

49. Ugbena R, Aberle-Grasse J, Diallo K, Bassey O, Jelpe T, Rottinghaus E, et al. Virological response and HIV drug resistance 12 months after antiretroviral

therapy initiation at 2 clinics in Nigeria. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012;54(suppl 4):S375–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir1064>

50. Navarro G, Bernaus M, Segura F, Fernández L, Grupo de Trabajo de Adherencia al Tratamiento Antirretroviral. Compliance with antiretroviral treatment. Prevalence study in a general hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2003;21(6):324–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0213-005x\(03\)72955-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0213-005x(03)72955-3)

51. Charles M, Leger PD, Severe P, Guiteau C, Apollon A, Gulick RM, et al. Virologic, clinical and immunologic responses following failure of first-line antiretroviral therapy in Haiti. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2012;15(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7448/ias.15.2.17375>

52. Chi BH, Cantrell RA, Zulu I, Mulenga LB, Levy JW, Tambatamba BC, et al. Adherence to first-line antiretroviral therapy affects non-virologic outcomes among patients on treatment for more than 12 months in Lusaka, Zambia. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2009;38(3):746–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyp004>

53. Ahoua L, Guenther G, Pinoges L, Anguzu P, Chaix M-L, Le Tiec C, et al. Risk factors for virological failure and subtherapeutic antiretroviral drug concentrations in HIV-positive adults treated in rural northwestern Uganda. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2009;9(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-9-81>

54. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B. Traducción y adaptación transcultural

al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. Aten Primaria [Internet]. 2017;49(8):459–64. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2016.11.008>

55. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. Psychol Med [Internet]. 1979;9(1):139–45. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1017/s0033291700021644>

## 9. GLOSARIO

**Antígeno:** es una sustancia que puede ser reconocida por los receptores del sistema inmunitario adaptativo.

**Carga viral:** es la cuantificación de la infección por virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales, como por ejemplo ARN viral por mililitros de sangre

**Citometría:** es el análisis de las características de células ya sea mediante inspección al microscopio, o midiendo de manera automatizada propiedades particulares de las células

**Discordantes:** Que está en desacuerdo con otra u otras personas o cosas.

**Especificidad:** es la probabilidad de que un sujeto sano tenga un resultado negativo en la prueba. La especificidad es el porcentaje de verdaderos negativos o la probabilidad de que la prueba sea negativa si la enfermedad no está presente.

**Heterosexuales:** es la atracción romántica, atracción sexual o comportamiento sexual entre personas de distinto sexo. Como orientación sexual, la heterosexualidad es un patrón duradero de relaciones emocionales o eróticas con individuos del sexo opuesto.

**Nomenclatura:** Conjunto de términos o palabras propias utilizadas en una ciencia, técnica, o especialidad, o por un autor.

**Profilaxis:** significa tomar medidas preventivas dirigidas a evitar que se produzca un acontecimiento

**Sensibilidad:** Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo.

La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad.

**Subpoblaciones:** son grupos dentro de una población. La población se puede definir por ejemplo mediante la presencia de una enfermedad de interés para los investigadores.

**Viremia:** es un término que describe la presencia de virus en la sangre.

**VHC:** El virus de la hepatitis C es un virus ARN pequeño, con nucleocápside icosaédrica y envoltura, perteneciente al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. Posee un genoma de cadena sencilla con sentido positivo, de 9,6 Kb que codifica un polipéptido único de cerca de 3000 aminoácidos.

**TARGA:** La terapia antirretroviral (TAR) es el tratamiento de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con fármacos anti-VIH. El tratamiento consiste en una combinación de fármacos (comúnmente llamada "terapia antirretroviral de gran actividad" o TARGA) que suprime la replicación del VIH.

**SUMEVE:** Sistema único de Monitoreo, Evaluación y Vigilancia Epidemiológica del VIH.

**VIH:** (virus de la inmunodeficiencia humana) es un virus que ataca el sistema inmunitario del cuerpo. Si no se trata, puede causar SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

**CD4:** linfocitos CD4, también conocidos como linfocitos T4, son glóbulos blancos que combaten infecciones y desempeñan un papel importante en el sistema inmunitario. El conteo de CD4 se usa para vigilar la salud del sistema inmunitario en personas infectadas con el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)

**ART:** La terapia antirretroviral (TAR) es el tratamiento de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con fármacos anti-VIH.

**RNA:** El ácido ribonucleico (ARN) es una molécula similar a la de ADN. A diferencia del ADN, el ARN es de cadena sencilla. Una hebra de ARN tiene un eje constituido por un azúcar (ribosa) y grupos de fosfato de forma alterna.

**ARMS-e:** El cuestionario ARMS-e es una versión adaptada al español del cuestionario ARMS, siendo un cuestionario adecuado para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos

**GADS:** La Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg es tanto una prueba de detección, con usos asistenciales y epidemiológicos, como una guía del interrogatorio

## 10. ANEXOS

### 10.1 Anexo 1. Consentimiento informado



**HOSPITAL NACIONAL “SAN JUAN DE DIOS” DE SAN MIGUEL**

## **DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

se tiene el agrado de invitarle a responder la siguiente entrevista, como parte del proyecto de investigación que se titula “factores asociados con la supresión virológica en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que inician terapia antirretro viral, en el hospital nacional san juan de dios, de san miguel, en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020” que tiene como objetivo “determinar los factores asociados a la consecución de carga viral plasmática menor de 1000 copias/ml a los 6 meses de tratamiento en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que iniciaron terapia antirretroviral en el período de enero 2018 a diciembre del 2020, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, de San Miguel. ”

Instrucciones para el llenado de la cedula de entrevista:

A continuación, se le realizara una cedula de entrevista, la cual consiste en una serie de preguntas acerca de factores sociodemográficos y relacionados con la enfermedad, que serán contestas de forma verbal y otra fase en la que se revisara su expediente clínico para tomar valores de exámenes realizados, con el fin de determinar qué factores están asociados al objetivo antes mencionado.

Las preguntas serán realizadas a través de una entrevista con el investigador y colaboradores, de fácil entendimiento para una mejor comprensión y se deja a criterio del participante omitir cualquier pregunta que no quiere responder.

Con la siguiente investigación se brindará al personal sanitario información necesaria sobre los diferentes factores de riesgos que estén asociados a desarrollar fracaso virológico en

pacientes con VIH con lo cual se puedan tomar acciones necesarias para evitarlo de manera oportuna.

El equipo investigador se compromete a mantener forma confidencial toda información resultante de la investigación. A demás todos los datos obtenidos no serán asociados a mi identidad ni a la de mi representado, de ser el caso.

El participante declara de leyó y entendió el título, los objetivos, los procedimientos a realizar y los posibles beneficios a obtener con el estudio, de forma clara y suficiente.

Además, el participante declara que se dio la oportunidad de preguntar sobre la investigación a realizar y que, en caso de haber dudas, le fueron aclaradas suficientemente por el miembro del equipo investigador,

Por tanto, en mi condición de participante y habiendo comprendido bien la finalidad del estudio, declaro estar de acuerdo en colaborar de forma voluntaria en esta investigación, además de entender que puedo en el momento que lo desee, rehusar a contestar alguna pregunta de la entrevista, a no permitir la realización de algún examen o, incluso, de poder retirarme completamente del estudio, sin que esto tenga consecuencias negativas para mi persona o familia.

Datos de identificación del miembro del equipo investigador, que desarrolla y obtiene el consentimiento informado.

Dr. Herson Alfredo Polío Perdomo

Dr. Jairo Josué Bonilla Romero

Todo ello y tal como establecen las disposiciones legales pertinentes relacionadas con el consentimiento informado, luego de haberle explicado verbalmente, lo cual se verifica que lo entiende y acepta.

---

**Firma**

**10.2 Anexo 2. Cédula de entrevista dirigida a población de estudio.**

Goldberg, D. P.; Hillier, V. F.: A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine* 1979; 9(1):139–45

Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos, *49(8)*, 459–464.

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2016.11.008>

**OBJETIVO:** Recopilar información sobre los factores asociados con la supresión virológica en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que inician terapia antirretroviral, en el hospital nacional san juan de dios, de san miguel, en el periodo de enero 2018 a diciembre del 2020.

Cedula de paciente # \_\_\_\_\_

**Factores sociodemográficos presentes en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana**

**Factores propios del paciente directos**

- 1) Grupo etario:
  - a) 15 -19
  - b) 20 -39
  - c) 40 – 59
  - d)  $\geq$  60 años
- 2) Sexo
  - a) Masculino
  - b) Femenino
- 3) Procedencia
  - a) Urbano
  - b) Rural
- 4) Escolaridad
  - a) Ninguna
  - b) Básica
  - c) Bachillerato
  - d) Técnico
  - e) Universitario
- 5) Ocupación
  - a) Desempleado
  - b) Ama de casa
  - c) Estudiante
  - d) Agricultor / obrero

- e) Trabajador formal
- f) Trabajador informal
- g) Comerciante
- h) Otro

**Factores propios del paciente indirectos presentes en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana**

- 6) Población clave
  - a) HSH
  - b) TS
  - c) Transgénero
  - d) No
- 7) Estrato económico
  - a) Clase baja
  - b) Clase media
  - c) Clase alta
- 8) PESO\_\_\_\_\_
- 9) TALLA\_\_\_\_\_
- 10) IMC\_\_\_\_\_

**IMC= Índice de Masa Corporal**

IMC	CONDICIÓN
Menos de 18.49 ->	Peso bajo
18.5 a 24.99 ->	Peso normal
25 a 29.9 ->	Sobrepeso
30 a 39.99 ->	Obesidad
40 o más ->	Obesidad extrema

\*Este Programa es gratuito, según lo establece el artículo 17 de la Ley 14/2007, de 30 de mayo, de acceso a la información pública.  
 \*Queda permitida la reproducción total o parcial de este programa por parte de los interesados en el programa.\*

ISSSTE

11) Uso de drogas

- a) Alcohol
- b) Marihuana
- c) Ninguna
- d) Otra

### Adherencia

12) ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas?

- a) Siempre
- b) Casi siempre
- c) Algunas veces
- d) Nunca

13) . ¿Con qué frecuencia decide no tomar sus medicinas?

- a) Siempre
- b) Casi siempre
- c) Algunas veces
- d) Nunca

14) ¿Con qué frecuencia olvida recoger de la farmacia las medicinas que le han recetado?

- a) Siempre
- b) Casi siempre
- c) Algunas veces
- d) Nunca

15) ¿Con qué frecuencia se queda sin medicinas?

- a) Siempre
- b) Casi siempre
- c) Algunas veces
- d) Nunca

16) . ¿Con qué frecuencia se salta una dosis de su medicación antes de ir al médico?

- a) Siempre
- b) Casi siempre
- c) Algunas veces
- d) Nunca

17) ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mejor?

- a) Siempre
- b) Casi siempre
- c) Algunas veces
- d) Nunca

18) ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mal?

- a) Siempre
- b) Casi siempre
- c) Algunas veces

d) Nunca

19) ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas por descuido?

a) Siempre

b) Casi siempre

c) Algunas veces

d) Nunca

20) . ¿Con qué frecuencia cambia la dosis de su medicación y la adapta a sus necesidades (por ejemplo, cuando se toma más o menos pastillas de las que debería)?

a) Siempre

b) Casi siempre

c) Algunas veces

d) Nunca

21) ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas cuando debe tomarlas más de una vez al día?

a) Siempre

b) Casi siempre

c) Algunas veces

d) Nunca

22) ¿Con qué frecuencia retrasa ir a recoger sus medicinas de la farmacia?

a) Siempre

b) Casi siempre

c) Algunas veces

d) Nunca

23) ¿Con qué frecuencia planifica recoger de la farmacia sus medicinas antes de que se le acaben?

- a) Siempre
- b) Casi siempre
- c) Algunas veces
- d) Nunca

24) Carga viral al inicio de la terapia antiretroviral \_\_\_\_\_

25) Carga viral a los 6 meses de iniciar la terapia antiretroviral \_\_\_\_\_

26) Valor de linfocitos T CD 4 al inicio de la terapia antiretroviral \_\_\_\_\_

27) Valor de linfocitos TCD4 a los 6 meses de la terapia antiretroviral \_\_\_\_\_

28) Familia de terapia antiretroviral (TAR) con cual inicio tratamiento \_\_\_\_\_

### **Depresión**

29) . ¿Se ha sentido con poca energía?

- a) Si
- b) No

30) ¿Ha perdido Vd. el interés por las cosas?

- a) Si
- b) No

31) ¿Ha perdido la confianza en sí mismo?

- a) Si
- b) No

32) ¿Se ha sentido Vd. desesperanzado, sin esperanzas?

- a) Si

b) No

**(Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de las preguntas anteriores, continuar)**

33) ¿Ha tenido dificultades para concentrarse?

a) Si

b) No

34) . ¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito)

a) Si

b) No

35) ¿Se ha estado despertando demasiado temprano?

a) SI

b) No

36) ¿Se ha sentido Vd. enlentecido?

a) Si

b) No

37) ¿Cree Vd. que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas?

a) Si

b) No

## 10.3 Anexo 3. Cronograma de actividades

Meses	ENE/	FEB/	MAR	ABR/	MAY	JUN/	JUL/	AGO	SEP/	OCT/	NOV/
	2021	2022	/2022	2022	/2022	2022	2022	/2022	2022	2022	2022
Semanas											
Actividades											
1. Reuniones Generales con coordinador de año y asesor	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2. Propuestas de ideas sobre temas a asesor.	■										
3. Aprobación del tema de investigación		■									
4. Elaboración del Protocolo de Investigación			■	■	■						





**10.4 Anexo 4. Presupuesto**

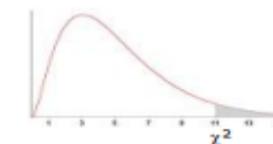
<b>CANTI DAD</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>PRECIO UNITARIO EN \$</b>	<b>PRECIO TOTAL EN \$</b>
3	Libretas block de apuntes	1.00	3.00
6	Lápiz de carbón	0.20	1.20
3	Sacapuntas	0.15	0.45
10	Lapiceros	0.20	2.00
1	Impresora	25.0	25.0
30	Folder	0.20	6.00
20	Fastener	0.15	5.20
3	Borrador de goma	0.25	3.00
800	Fotocopias varias	0.03	24.00
8	Tinta negra	25.0	200
3	Tinta de color	25.0	75.0
22	Anillados de informes de investigación	2.00	44.0
90	Horas médicas (dato en base a salario de residente)	2.50	375
20	Transporte	9.00	180
7	Empastados de informe final	5.00	35.0
300	Horas de internet	0.50	150
4	CD	0.80	3.20

4	Empastados	15.0	60
3	Computadoras	450	1,350
5	Resmas de papel tamaño carta	5.00	25.0
10 % de Imprevistos			37.85
<b>TOTAL</b>			2,672.9

10.5 Anexo 5. Tabla de distribución Chi o Ji cuadrada

Cátedra: Probabilidad y Estadística  
Facultad Regional Mendoza  
UTN

Tabla D.7: VALORES CRÍTICOS DE LA DISTRIBUCIÓN JI CUADRADA



g.d.l	0,001	0,005	0,01	0,02	0,025	0,03	0,04	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	g.d.l
1	10,828	7,879	6,635	5,412	5,024	4,709	4,218	3,841	2,706	2,072	1,642	1,323	1,074	0,873	0,708	1
2	13,816	10,597	9,210	7,824	7,378	7,013	6,438	5,991	4,605	3,794	3,219	2,773	2,408	2,100	1,833	2
3	16,266	12,838	11,345	9,837	9,348	8,947	8,311	7,815	6,251	5,317	4,642	4,108	3,665	3,283	2,946	3
4	18,467	14,860	13,277	11,668	11,143	10,712	10,026	9,488	7,779	6,745	5,989	5,385	4,878	4,438	4,045	4
5	20,515	16,750	15,086	13,388	12,833	12,375	11,644	11,070	9,236	8,115	7,289	6,626	6,064	5,573	5,132	5
6	22,458	18,548	16,812	15,033	14,449	13,968	13,198	12,592	10,645	9,446	8,558	7,841	7,231	6,695	6,211	6
7	24,322	20,278	18,475	16,622	16,013	15,509	14,703	14,067	12,017	10,748	9,803	9,037	8,383	7,806	7,283	7
8	26,124	21,955	20,090	18,168	17,535	17,010	16,171	15,507	13,362	12,027	11,030	10,219	9,524	8,909	8,351	8
9	27,877	23,589	21,666	19,679	19,023	18,480	17,608	16,919	14,684	13,288	12,242	11,389	10,656	10,006	9,414	9
10	29,588	25,188	23,209	21,161	20,483	19,922	19,021	18,307	15,987	14,534	13,442	12,549	11,781	11,097	10,473	10
11	31,264	26,757	24,725	22,618	21,920	21,342	20,412	19,675	17,275	15,767	14,631	13,701	12,899	12,184	11,530	11
12	32,909	28,300	26,217	24,054	23,337	22,742	21,785	21,026	18,549	16,989	15,812	14,845	14,011	13,266	12,584	12
13	34,528	29,819	27,688	25,472	24,736	24,125	23,142	22,362	19,812	18,202	16,985	15,984	15,119	14,345	13,636	13
14	36,123	31,319	29,141	26,873	26,119	25,493	24,485	23,685	21,064	19,406	18,151	17,117	16,222	15,421	14,685	14
15	37,697	32,801	30,578	28,259	27,488	26,848	25,816	24,996	22,307	20,603	19,311	18,245	17,322	16,494	15,733	15
16	39,252	34,267	32,000	29,633	28,845	28,191	27,136	26,296	23,542	21,793	20,465	19,369	18,418	17,565	16,780	16
17	40,790	35,718	33,409	30,995	30,191	29,523	28,445	27,587	24,769	22,977	21,615	20,489	19,511	18,633	17,824	17
18	42,312	37,156	34,805	32,346	31,526	30,845	29,745	28,869	25,989	24,155	22,760	21,605	20,601	19,699	18,868	18
19	43,820	38,582	36,191	33,687	32,852	32,158	31,037	30,144	27,204	25,329	23,900	22,718	21,689	20,764	19,910	19
20	45,315	39,997	37,566	35,020	34,170	33,462	32,321	31,410	28,412	26,498	25,038	23,828	22,775	21,826	20,951	20
21	46,797	41,401	38,932	36,343	35,479	34,759	33,597	32,671	29,615	27,662	26,171	24,935	23,858	22,888	21,991	21
22	48,268	42,796	40,289	37,659	36,781	36,049	34,867	33,924	30,813	28,822	27,301	26,039	24,939	23,947	23,031	22
23	49,728	44,181	41,638	38,968	38,076	37,332	36,131	35,172	32,007	29,979	28,429	27,141	26,018	25,006	24,069	23
24	51,179	45,559	42,980	40,270	39,364	38,609	37,389	36,415	33,196	31,132	29,553	28,241	27,096	26,063	25,106	24
25	52,620	46,928	44,314	41,566	40,646	39,880	38,642	37,652	34,382	32,282	30,675	29,339	28,172	27,118	26,143	25
26	54,052	48,290	45,642	42,856	41,923	41,146	39,889	38,885	35,563	33,429	31,795	30,435	29,246	28,173	27,179	26
27	55,476	49,645	46,963	44,140	43,195	42,407	41,132	40,113	36,741	34,574	32,912	31,528	30,319	29,227	28,214	27
28	56,892	50,993	48,278	45,419	44,461	43,662	42,370	41,337	37,916	35,715	34,027	32,620	31,391	30,279	29,249	28
29	58,301	52,336	49,588	46,693	45,722	44,913	43,604	42,557	39,087	36,854	35,139	33,711	32,461	31,331	30,283	29
30	59,703	53,672	50,892	47,962	46,979	46,160	44,834	43,773	40,256	37,990	36,250	34,800	33,530	32,382	31,316	30
31	61,098	55,003	52,191	49,226	48,232	47,402	46,059	44,985	41,422	39,124	37,359	35,887	34,598	33,431	32,349	31
32	62,487	56,328	53,486	50,487	49,480	48,641	47,282	46,194	42,585	40,256	38,466	36,973	35,665	34,480	33,381	32
33	63,870	57,648	54,776	51,743	50,725	49,876	48,500	47,400	43,745	41,386	39,572	38,058	36,731	35,529	34,413	33
34	65,247	58,964	56,061	52,995	51,966	51,107	49,716	48,602	44,903	42,514	40,676	39,141	37,795	36,576	35,444	34
35	66,619	60,275	57,342	54,244	53,203	52,335	50,928	49,802	46,059	43,640	41,778	40,223	38,859	37,623	36,475	35
40	73,402	66,766	63,691	60,436	59,342	58,428	56,946	55,758	51,805	49,244	47,269	45,616	44,165	42,848	41,622	40
60	99,607	91,952	88,379	84,580	83,298	82,225	80,482	79,082	74,397	71,341	68,972	66,981	65,227	63,628	62,135	60
80	124,839	116,321	112,329	108,069	106,629	105,422	103,459	101,879	96,578	93,106	90,405	88,130	86,120	84,284	82,566	80
90	137,208	128,299	124,116	119,648	118,136	116,869	114,806	113,145	107,565	103,904	101,054	98,650	96,524	94,581	92,761	90
100	149,449	140,169	135,807	131,142	129,561	128,237	126,079	124,342	118,498	114,659	111,667	109,141	106,906	104,862	102,946	100
120	173,617	163,648	158,950	153,918	152,211	150,780	148,447	146,567	140,233	136,062	132,806	130,055	127,616	125,383	123,289	120
140	197,451	186,847	181,840	176,471	174,648	173,118	170,624	168,613	161,827	157,352	153,854	150,894	148,269	145,863	143,604	140

