



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN

**Efectividad del Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TARAA) en
pacientes con infección por VIH, vírgenes a tratamiento que pertenecen al
Programa Gubernamental para Acceso Gratuito a Antirretrovirales: Cohorte
del 2001 al 2005.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A

Brenda Eloísa Crabtree Ramírez

TUTOR DE TESIS

Juan Gerardo Sierra Madero

ASESORES DE TESIS

Angelina Villasís Keever

Arturo Galindo Fraga

Guillermo Ruiz- Palacios y Santos



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Guillermo Miguel Ruiz- Palacios y Santos
Profesor Titular del Curso de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Juan Gerardo Sierra Madero
Tutor de Tesis
Investigador Titular, Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

A mi familia con todo mi cariño.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Guillermo Ruiz- Palacios y al Dr. José Sifuentes Osornio por su asesoría académica, enseñanzas y dedicación. Al Alfredo Ponce de León por su apoyo. Al Dr. Juan Sierra por ser maestro y un gran ejemplo a seguir. A Angelina Villasís por su ayuda, enseñanza y gran apoyo.

A Arturo Galindo por su invaluable ayuda y amistad.

A mis compañeros: Jennifer, Paco, Claudia, Santiago, Toño y José por los momentos compartidos.

A Rocío Velásquez Pastrana por su gran ayuda con la base de datos de la Clínica de VIH/ SIDA.

A Neme, Lirio, Karina, Lissie y Bono, por su amistad incondicional.

A Guillermo por darle importancia a la belleza y atreverse a salir del esquema.

A todos las personas que viven con VIH, en especial a los pacientes de la Clínica de VIH/SIDA, de los cuales he aprendido mucho y son la gran motivación de mi trabajo.

INDICE

Resumen.....	I
1. Introducción.....	4
2. Justificación.....	12
3. Hipótesis.....	13
4. Objetivos.....	13
a. Objetivo primario.....	13
b. Objetivos secundarios.....	13
5. Métodos.....	14
a. Diseño del estudio.....	14
b. Población de estudio.....	14
c. Obtención de datos.....	14
d. Definiciones operacionales.....	15
e. Análisis estadístico.....	15
6. Resultados.....	17
a. Población de estudio y seguimiento.....	17
b. Características demográficas.....	17
c. Tratamiento antirretroviral.....	18
d. Falla virológica.....	19
e. Mortalidad.....	20
7. Discusión.....	21
8. Referencias bibliográficas.....	27
9. Anexos.....	33

RESUMEN

Antecedentes.

La implementación de programas gubernamentales para la provisión de TARAA para pacientes con infección por VIH que no son derechohabientes de Instituciones de Seguridad Social en México inició en el año 2001. Algunos estudios en México llevados a cabo en periodos anteriores a ese año demostraron patrones de uso de ARV inadecuados y poco impacto en la sobrevida. La eficacia y adherencia de estos programas en el contexto de atención especializada no ha sido evaluada.

Objetivo.

Describir el uso y efectividad de TARAA, así como la adherencia al programa en pacientes con infección por VIH que acuden a la consulta en el INCMNSZ y que han iniciado recientemente tratamiento a través del Programa Gubernamental para Acceso Gratuito a Antirretrovirales para pacientes no asegurados.

Métodos.

Estudio de cohorte que incluyó todos los pacientes con infección por VIH, sin tratamiento previo o con menos de 6 meses de iniciado, al momento de ingresar al INCMNSZ, entre enero del 2001 a septiembre del 2005. Se evaluaron características demográficas, carga viral de VIH y cuenta de linfocitos CD4⁺ al momento de ingresar y durante su seguimiento en el tiempo que se llevó a cabo el estudio. Se establecieron factores asociados a falla virológica (FV).

Resultados.

Durante el periodo evaluado ingresaron 377 pacientes al programa, de los cuales 191 eran vírgenes a tratamiento o tenían menos de 6 meses de iniciado el tratamiento. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 17.7 (0-55), la media de edad al ingreso fue de 35.9 años (DE 10.22), 85.3% de género masculino. La mediana de la cuenta de

linfocitos CD4⁺ fue de 183 cél/mm³ (4-541), 52.9% de ellos tenían una cuenta menor a 200 cél/mm³. Ciento veintidós pacientes (63.9%) ingresaron con algún evento clínico relacionado a VIH y/o una cuenta de CD4⁺ menor a 200 cél/mm³. La mediana de carga viral al ingreso fue de 66,611 copias/ml. Durante el estudio, 67.5% iniciaron con un esquema basado en ITRNN, mientras que 30.4% a base de IP y 2.6% a base de tres ITRN. Al final del estudio, 72.6% de los pacientes permanecieron con su primer esquema de TARAA (69.3% cambiaron por toxicidad y 30.7% por falla virológica). Sólo 16 pacientes desarrollaron FV durante el tiempo de seguimiento. La probabilidad de FV a 4 años de acuerdo al análisis de Kaplan-Meier fue de 20%. Los factores de riesgo asociados a FV fueron edad menor a 30 años [RR 4.7 (IC 95%, 1.5- 14.4), $p=0.003$] y el haber suspendido el TARAA en algún momento durante el seguimiento de manera voluntaria [RR 6 (IC 95%, (1.8- 19.8), $p=0.001$]. El género femenino se asoció a una tendencia a FV, sin embargo, no alcanzó significancia estadística. El uso de ITRNN se encontró como factor protector para FV [0.3 (IC 95% 0.12- 0.99, $p=0.042$]. Sólo 11 pacientes (7.8 %) se perdieron durante el seguimiento. La probabilidad de adherencia al programa de acuerdo al análisis de Kaplan-Meier fue mayor al 80% a 4 años. Sólo 5 pacientes murieron durante el seguimiento (2.6%).

Conclusiones.

La provisión de TARAA en el contexto de atención especializada tiene niveles de eficacia y adherencia al programa muy elevados. Los excelentes resultados observados difieren con los reportes que muestran una falta de impacto del uso de TARAA en la mortalidad asociada a VIH en México. Se requieren de evaluaciones sistemáticas de dichos programas para la mejora en la atención de personas que viven con VIH en nuestro país.

INTRODUCCION

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue inicialmente reconocido en hombres que tenían sexo con hombres, a principios de la década de los 80s del siglo pasado (1, 2). En un principio, se consideraba un problema limitado, sin embargo, pronto se diseminó mundialmente hasta convertirse en la peor epidemia del siglo XX, causando más de 20 millones de muertes. Estas cifras son sólo comparables con lo ocurrido en la gran epidemia de Influenza o “fiebre Española” en 1918 o bien, a la peste bubónica del siglo XIV.

Las consecuencias de esta enfermedad en términos del sufrimiento humano, la cultura, el impacto demográfico, económico e incluso político, han alcanzado a todas las comunidades del globo terráqueo. En cada continente, país o comunidad, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha comportado de manera única, adquiriendo su propio carácter dependiendo del tiempo de introducción del virus, las características sociales, económicas y culturales, del comportamiento sexual entre los miembros de la comunidad y con otras comunidades, así como de la reacción de los gobiernos ante la epidemia. Desafortunadamente, aún no vemos el final de esta pandemia, ya que su transmisión ha llegado a nuevas áreas del mundo. En algunas, como los países del África Subsahariana, la enfermedad se ha consolidado, provocando un problema primordial de salud pública.

Hasta el año 2005 se estimaba que la población viviendo con VIH/SIDA en el mundo era de 38.6 millones de personas, 93% adultos de los cuales 44% eran mujeres. Cerca del 40% son personas jóvenes (en edad reproductiva, entre 15 y 25 años). En el

año 2005 se registraron 4.1 millones de nuevas infecciones y 2.8 millones de muertes fueron atribuidas a eventos relacionados a VIH/SIDA. Más del 90% de las personas infectadas viven en países de bajos y medianos recursos, principalmente en África Subsahariana (~70%), seguido del sureste del continente Asiático (~25%), Latinoamérica y el Caribe (3- 5).

La epidemia de VIH en México

Actualmente los casos de VIH/SIDA en México pueden considerarse como una epidemia concentrada, la cual se caracteriza por una prevalencia baja en la población general (<1%) y una prevalencia alta en un grupo de la población. El subgrupo más afectado en nuestro país es el de hombres que tienen sexo con hombres. En las mujeres, la prevalencia de VIH en trabajadoras del sexo comercial y mujeres embarazadas es baja; sin embargo, como está sucediendo a nivel mundial, la transmisión heterosexual va en aumento.

Hasta diciembre del año 2005, se habían notificado 102 575 casos de personas viviendo con VIH en nuestro país, 57% de los cuales se documentaron como en etapas avanzadas o SIDA. El 83.2% son del género masculino y el 78.8% de las personas afectadas tienen entre 15 y 44 años de edad. La entidad federativa que mayor número de pacientes infectados tiene registrados es la Ciudad de México, seguida de los estados de Baja California, Yucatán, Morelos, Jalisco, Veracruz y Quintana Roo. Por institución, la Secretaría de Salud (SSA) es la que ha notificado mayor número de casos y en segundo lugar el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Únicamente el año pasado se registraron 8720 casos nuevos de infección por VIH y de ellos, sólo 4382 fueron

diagnosticados de manera oportuna (50.5%), lo cual refleja que a través de dos décadas, el diagnóstico oportuno y la prevención de la enfermedad siguen siendo un problema de salud muy importante para nuestro país (6- 8).

Tratamiento Antirretroviral.

Sin duda ha habido grandes avances en la lucha contra esta enfermedad a partir de la descripción de la infección por el VIH. Estos van desde estrategias terapéuticas hasta medidas de prevención. El costo universal de todo este esfuerzo ha sido grande, sin embargo, los resultados hasta ahora son alentadores a 25 años del conocimiento de la enfermedad. La contribución más importante en el manejo de la infección por VIH es el uso de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) que ha tenido un impacto significativo en la historia natural de la enfermedad, mejorando dramáticamente la supervivencia de las personas que viven con VIH y que tienen acceso a esta estrategia terapéutica (9- 12). El elevado costo del TARAA ha sido una limitante importante para su uso generalizado, sobre todo en los lugares más afectados por la epidemia en el planeta que son, además, los países con menor desarrollo económico. Es por esto que en los últimos años, diversas organizaciones internacionales, grupos sociales y gobiernos han luchado para lograr que el beneficio del TARAA se extienda. Por otro lado, también se han incrementado los esfuerzos para mejorar la prevención de la transmisión de la enfermedad (13- 15).

A pesar del advenimiento del TARAA en 1996 (9, 10), para el año 2000 la infección por el VIH era ya la primera causa de muerte por enfermedad infecciosa en adultos a nivel mundial, sobrepasando a la infección por tuberculosis (16).

Acceso a TARAA en el mundo. Iniciativa “3 por 5”

Debido a que, a más de 20 años del inicio de la epidemia, sólo una muy pequeña proporción de las personas con indicación de TARAA tienen acceso a éste (4, 5), a principios del 2003 la OMS y la ONUSIDA iniciaron un gran proyecto titulado “**3 por 5**”, cuyo objetivo era instituir, para el año 2005, el acceso universal a programas de tratamiento y prevención a **3 millones** de personas infectadas por el VIH en países de bajos y medianos recursos.

En junio del 2005 se publicaron los avances del proyecto obtenidos hasta ese momento. Para esa fecha, se había estimado que por lo menos 6.5 millones de personas infectadas tenían indicación para recibir TARAA, de los cuales sólo en 15% se había logrado una cobertura total. Lo anterior, con una distribución muy heterogénea, ya que en los países del norte y este de África fue tan baja como del 5%, y tan alta como del 62% en América Latina y el Caribe (17). A pesar de no haber logrado el objetivo fijado inicialmente, el progreso en la cobertura fue del doble de lo obtenido al comienzo del proyecto. La OMS y la ONUSIDA manifestaron que las principales limitantes para alcanzar el objetivo del proyecto fueron la falta de compromiso político y de soporte económico brindado. Los recursos humanos y tecnológicos, la educación y el financiamiento de estos, se plantearon también como condicionantes, aunque en menor medida a las ya mencionadas (18- 20).

Acceso a TARAA en América Latina.

El panorama del acceso a antirretrovirales (ARV) en América Latina y el Caribe en el año 2002 fue descrito por Chequer y cols (21). En aquel momento, de los 24

países de la región, 11 ya contaban con estrategias políticas para este fin y 6 países estaban en proceso de establecerlas; sin embargo 7 países aún no contaban con programas de acceso a ARV. El país en América Latina pionero en el establecimiento y rápida cobertura de estos programas fue Brasil. Desde 1996 en ese país se legisló la obligatoriedad de parte del Estado de proporcionar cobertura con ARV a todo sujeto que lo necesitara. Dicha política resultó en una cobertura que creció de 20 000 pacientes en junio de 1997 a más de 100 000 pacientes para julio del 2001 recibiendo tratamiento ARV, con un beneficio clínico evidente, que además ha demostrado un costo-beneficio elevado desde la implementación de programas para el acceso universal a ARV (22, 21).

Acceso a TARAA en México.

En México, los programas gubernamentales para la provisión “universal” de TARAA y atención integral para las personas infectadas por el VIH se iniciaron desde el año 2000 (*Programa Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA 2001*). Para el 2002, la Secretaría de Salud había designado 170 millones de pesos para la provisión gratuita de medicamentos ARV, lo que implicaba una cobertura de TARAA a aproximadamente 3500 a 4000 personas con VIH, no derechohabientes a la seguridad social. En agosto del 2003 el gobierno mexicano declaró su compromiso para la provisión gratuita de ARV (19), para lo cual creó el *Seguro Popular* entre otras cosas, para ofrecer otra vía de acceso a ARV. A pesar de ello, la cobertura de la atención integral para las personas infectadas por el VIH (que incluye consultas médicas, medicamentos para profilaxis primaria y secundaria, exámenes de laboratorio, hospitalizaciones, etc.) resulta sumamente incompleta (19, 23). Lo anterior, aunado a un

sistema de salud tan heterogéneo, en el que no todos gozan de una seguridad social y en el que la atención y provisión de ARV para los enfermos proviene de múltiples organismos (SSA, IMSS, ISSSTE, Institutos Estatales, fundaciones, ONGs, etc), hace que la unificación para lograr el objetivo de la OMS se vea difícil de conquistar (24).

En la literatura médica se han publicado desde el inicio del proyecto “**3 por 5**” muchos estudios en donde se describen las experiencias y estrategias de los programas en diferentes situaciones geográficas, demográficas, culturales y económicas (25). Los resultados han sido varios, sin embargo, desde el punto de vista clínico evaluado a través de la respuesta virológica e inmunológica en los diferentes programas para la provisión de ARV, se puede concluir que de manera general, éstos han sido aceptables (17, 24, 26- 29, 31- 34). Se han reportado respuestas virológicas sostenidas en las distintas cohortes, que van de un 70% a un 86%, tanto en contextos de bajos como de medianos y altos recursos.

Por otro lado, pese al creciente compromiso mundial para el suministro de ARV, la disponibilidad de esta medicación tiende a ser muy por debajo de las necesidades (*vide supra*). Este desequilibrio plantea el problema ético de determinar a quién se le debe otorgar acceso a los programas de provisión de ARV que gozan de subvenciones públicas, tal y como sucede en nuestro país. Recientemente, Bennett y cols describieron cómo en nuestro país se designan prioridades para acceso a ARV gratuitamente, es decir, se da prioridad a aquellos con enfermedad avanzada o con menor cuenta linfocitaria CD4+. El resto, son sometidos a una lista de espera y cada estado lo maneja de manera independiente. Finalmente, en su estudio concluyen que se

deben unificar criterios para dar prioridad a pacientes con indicación de inicio de TARAA, sin olvidar las características epidemiológicas de cada comunidad (35).

Efectividad del TARAA en México

Existen pocos estudios en México que demuestren la efectividad e impacto en la sobrevida en las distintas regiones e instituciones de salud del país. Tampoco los hay en el contexto de un programa de acceso “universal” gratuito para pacientes sin seguridad social.

Jáuregui y cols describieron en una cohorte de 155 pacientes del año 1997 al año 2000 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), que el 50% de los pacientes alcanzaban una supresión virológica sostenida (seguimiento de 13.8 meses) y que los principales factores de riesgo para falla terapéutica fueron el uso previo al ingreso del estudio de ARV y la provisión de los mismos fuera de la clínica del INCMNSZ (36).

En este año, Bautista y cols publicaron un estudio donde compararon los esquemas de ARV utilizados en 11 clínicas de la República Mexicana (pertenecientes a IMSS, ISSSTE y SSA; un total de 904 pacientes) con lo establecido en las guías internacionales para el uso de TARAA, de 1997 al 2001. Encontraron un porcentaje muy elevado de inconsistencia entre las prescripciones de ARV y las guías establecidas para el manejo de pacientes con VIH. Entre un 50 y 79% de combinaciones eran no recomendadas (paciente-mes/ año). Por otro lado, el 50% de la población estudiada experimentó de 4 a 13 cambios en el esquema de ARV durante el periodo de estudio. De acuerdo a un modelo económico estimado por los investigadores del estudio, dichos resultados sugieren que, probablemente, un mayor apego a lo establecido en las guías

internacionales sería de menor costo para el gobierno mexicano (30). Por último, mencionan que el problema principal que posiblemente explica estos hallazgos es la inconsistencia en el abastecimiento de medicamentos de las instituciones estudiadas (30).

Lo anterior invita a reflexionar en que el tratar de cubrir de manera rápida el acceso al mayor número de pacientes necesitados de TARAA, no necesariamente significa el uso más adecuado del mismo. Es decir, el suministro de ARV no es suficiente, y probablemente se requiere de una atención integral que implica: un equipo de médicos especialistas en tratar pacientes con infección por VIH, un apoyo multidisciplinario, así como el monitoreo y evaluación continuas de las intervenciones realizadas.

JUSTIFICACION

Ante el panorama de una epidemia creciente en México, de una enfermedad que tiende a ser crónica cuando se trata adecuadamente, y del impacto benéfico que ha mostrado el uso de TARAA en varios contextos, los programas de acceso gratuito a ARV financiados por fondos estatales fueron finalmente implementados en México en el año 2000. Aunque dichos programas han mostrado un costo- beneficio importante tanto en países de altos como de bajos recursos, su implementación implica una estrategia costosa y difícil. Algunos datos han cuestionado la utilidad de proveer ARV en un sistema de salud con poca infraestructura y capacidad, como ocurre en varias regiones de nuestro país (30). A pesar de la disponibilidad de ARV en programas en México, su uso no se ha evaluado en forma sistemática. Es importante contar con dichas evaluaciones para poder influir en políticas de salud sobre la aplicación de estos programas a futuro.

Por lo anterior, en este estudio pretendemos describir el uso de TARAA, la respuesta virológica y la adherencia al programa gubernamental para pacientes no asegurados con infección por VIH que inician tratamiento bajo este programa en el INCMNSZ, que es una institución de atención especializada.

HIPÓTESIS

Los pacientes con infección por VIH que no tienen seguridad social e ingresan al Programa Gubernamental para el Acceso Gratuito a ARV en el INCMNSZ tienen una adherencia al tratamiento mayor del 90% y una respuesta virológica sostenida mayor al 80% en su primer esquema TARAA.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Evaluar la efectividad del TARAA en esquemas de inicio en pacientes mexicanos del Programa Gubernamental para el Acceso Gratuito a ARV para pacientes no asegurados.

Objetivos Específicos.

1. Describir las características clínicas y demográficas de pacientes con infección por VIH que se integran al Programa Gubernamental para el Acceso Gratuito a ARV.
2. Evaluar la permanencia de los pacientes en el programa a lo largo del tiempo.
3. Analizar la frecuencia y factores asociados a falla virológica.
4. Evaluar la frecuencia y causas de cambios del tratamiento antirretroviral.
5. Determinar la mortalidad en estos pacientes y las causas de muerte.

basal, el tener evento relacionado a VIH, $CD4^+ \leq 100$ y de $50 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$, no tuvieron impacto en la mortalidad en nuestra poblaci3n. La falla virol3gica no fue un factor de riesgo para mortalidad en el tiempo del estudio ($p=0.73$).

DISCUSION

El acceso universal al TARAA es tan sólo una parte de la atención integral del paciente con el VIH. Alrededor del mundo, se han publicado muchos estudios en donde describen su experiencia a partir de la instalación de programas gubernamentales para la provisión de medicamentos ARV (17, 26, 29- 33, 37). En México, los programas gubernamentales para el acceso universal al tratamiento ARV para pacientes con infección por el VIH iniciaron hace muy pocos años. En el INCMNSZ el Programa Gubernamental para el Acceso Gratuito de TARAA para pacientes sin seguridad social inició en el año 2001. Desde entonces, han ingresado a este programa 191 pacientes a quienes no se les había iniciado TARAA o tenían menos de 6 meses de haberlo hecho (mediana de seguimiento de 17.7 meses).

En nuestra población, la mayoría de los pacientes son del género masculino y su principal vía de transmisión es de hombres que tienen sexo con hombres, como ha sido descrito a nivel nacional (8).

El nivel escolar de los pacientes estudiados es elevado: más de la mitad tienen por lo menos 12 años de educación y sólo 6 personas (3.2%) carecieron de algún tipo de educación, lo cual difiere de lo reportado en países de bajos recursos (20, 26, 31), y probablemente con el resto de la República Mexicana.

En esta cohorte más de la mitad de las personas que buscaron asistencia médica e iniciaron TARAA lo hicieron en etapas avanzadas de la enfermedad, y durante los 5 años de nuestro estudio no se observó una tendencia a disminuir. Por el contrario, en el año 2001 los pacientes con definición de SIDA al ingreso fueron 55%, en el 2002 69%, en el 2003 57%, en el 2004 70% y en el 2005 65%. Este mismo comportamiento se ha descrito en otros estudios, como en la cohorte de 22 217 pacientes de Europa Central y

de América del Norte (*ART Cohort Collaboration*) (38). Sin embargo, en el estudio anterior, la frecuencia de SIDA al ingreso fue mucho menor. La frecuencia de enfermedad avanzada en nuestra población es semejante e incluso rebasa a cohortes reportadas en países de bajos recursos (20, 26, 29, 31), sin olvidar que México es considerado mundialmente como un país de medianos ingresos. En países desarrollados la frecuencia de SIDA al ingreso va de 10- 35% aproximadamente (38- 40).

Al analizar la adherencia al programa se observó que ésta resultó ser adecuada, ya que sólo se encontraron 11 pérdidas en el seguimiento (5.7%) durante el tiempo del estudio. En la cohorte del INCMNSZ del año 1997 al 2000 (36) el porcentaje de pérdidas fue mucho mayor (19%). La diferencia entre ambas cohortes, probablemente refleje que la provisión de ARV de manera gratuita en la Clínica de VIH/ SIDA en el INCMNSZ motiva a una mejor adherencia por parte de los pacientes a la atención médica brindada. Otras cohortes de programas para la provisión gratuita de ARV han descrito adherencias a estos en porcentajes similares, como por ejemplo en la cohorte de Tailandia (del año 2000 al 2005), cuyo porcentaje de pérdidas en el seguimiento fue de 5.4%, en la de Haití fue de 5% y en la de Malawi de 5.7% (15, 21, 41).

La tendencia en el uso del régimen de primer esquema ha cambiado a lo largo de los últimos años. En esta cohorte se repite lo que está ocurriendo en muchos sitios evaluados: inicialmente el uso de IP como tercer ARV era lo más frecuente, sin embargo, con el advenimiento de los ITRNN esta tendencia ha cambiado, e incluso se ha invertido (28, 38).

La respuesta virológica se ha evaluado de distintas formas en las diferentes series: la disminución en el logaritmo de la CV y la frecuencia en la CV indetectable a

los 6 meses, 12 meses o bien en su último seguimiento. En el presente estudio, no siempre existía una medición a los 6 y/o 12 meses, puesto que esto dependía del criterio del clínico aplicado a cada paciente. Por lo anterior, la medición que se utilizó para evaluar el éxito virológico fue de acuerdo a si los sujetos tenían o no una CV indetectable en su última consulta. El 78% de los pacientes tenían una CV <50 copias/ml en su última consulta. Lo anterior, es muy similar a lo reportado en otras series en donde reportan un éxito virológico que va de 70 a 85% (11, 27, 28, 37).

En cuanto a la falla virológica, considerada como una CV >500 copias/ml después de 6 meses de iniciado el TARAA, se presentó únicamente en 16 pacientes (8.3%). Llama la atención que la población joven tiene un riesgo mucho mayor de presentar FV. Existen pocos estudios donde demuestran esta asociación, y tal vez el más grande de éstos es el publicado por Clotet y cols (n= 1469), en el cual, por cada año de edad el riesgo a falla virológica disminuía 0.86 veces (95% IC 0.75- 0.99) (9). Consideramos que es probable que los pacientes menores de 30 años, tiendan a ser menos apegados al TARAA. En este trabajo no se evaluó apego al tratamiento, sin embargo, contamos en la base de datos de la Clínica de VIH/ SIDA con los reportes de suspensiones de ARV que se recaban en cada consulta. Al comparar las suspensiones (voluntarias, no prescritas por el médico) en el grupo de FV contra el de supresión virológica, encontramos que si hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$) entre ambos grupos. Esto, desde luego, es sólo una forma indirecta de medir apego a tratamiento y debe tomarse con reserva, ya que sabemos de estudios en nuestra clínica en los que se ha estudiado específicamente apego a tratamiento (42), en los que en ocasiones, el reporte de cada consulta no se llena adecuadamente, o que los pacientes no declaran las suspensiones reales. Por otro lado, las mujeres tienen mayor tendencia a

desarrollar FV, aunque sin ser estadísticamente significativo. Analizando a la población por género, lo relevante y que probablemente esté relacionado a la FV es que las mujeres tienen un nivel educativo mucho menor que la población masculina ($p= 0.011$).

La FV no tuvo impacto en la mortalidad de nuestra población estudiada. La mortalidad de nuestra población se presentó de manera temprana (mediana 2.9 meses, 0-34), a diferencia del tiempo a falla, el cual se presenta de manera más tardía. Probablemente el tiempo de seguimiento de los pacientes en falla no fue lo suficiente largo como para poderse evaluar su verdadero impacto en la mortalidad. Actualmente sabemos, por varios estudios, que la FV ha demostrado tener impacto importante en la mortalidad a largo plazo (34, 38), en particular si se relaciona a la presencia de mutaciones de resistencia, ya sea a ITRNN o a IP, o bien, al uso previo de esquemas que ahora se sabe que ya no son los más adecuados para el éxito virológico (por ejemplo: el uso de 3 ITRN únicamente ó el uso de IP no reforzados).

A pesar de que es ampliamente conocido que los ITRNN tienen una barrera genética mucho menor comparada con los IP, es interesante ver que en esta cohorte el hecho de usar un ITRNN disminuye el riesgo para FV. Este fenómeno ya se ha descrito en otros estudios. Al comparar ambos tipos de ARV en cuanto a su eficacia virológica e inmunológica, no se han podido establecer ventajas del uso de uno sobre el otro, como primer esquema de TARAA (43, 44). Se ha llegado a la conclusión de que probablemente tenga que ver con la tendencia a un mejor apego a ITRNN, debido a los pocos efectos adversos y, sobre todo, a la facilidad de su posología comparados con los IP.

De los 5 pacientes que fallecieron durante el estudio, la mediana de edad fue mayor comparada con la población viva (45 vs. 34 años, respectivamente; $p=0.034$).

Los decesos se presentaron de forma temprana, lo que probablemente estuvo relacionado a una alta frecuencia de enfermedad avanzada al momento del diagnóstico, tal y como ya se describió en muchos estudios (31, 38). Quizá el estudio más grande que describe este fenómeno es el de la cohorte ART-LINC (*Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries*) en el que al compararse con la cohorte ART-CC (*Antiretroviral Cohort Collaboration*), la mortalidad fue mayor en los primeros 6 meses después de iniciado el TARAA, debido a una mayor frecuencia de enfermedad avanzada al ingreso en la primera cohorte (31). A pesar de ello, ninguna de nuestras variables se asoció a riesgo para muerte, ni siquiera la enfermedad avanzada, aunque probablemente esto se deba a que la muestra es pequeña para ejercer fuerza estadística.

Debido a que en México existen evidencias de que la epidemia por el VIH va en aumento (8), el adecuado manejo de la enfermedad resulta fundamental. Los programas de acceso gratuito a ARV son tal vez la parte más importante en esta lucha. Los programas han mostrado un costo-beneficio importante tanto en países de altos como de bajos recursos, sin embargo su implementación implica un reto. Los pocos estudios que han intentado evaluar dichas estrategias en nuestro país han cuestionado la utilidad de proveer ARV en un sistema de salud como el nuestro (30). Es por ello que la evaluación sistemática contestará la pregunta sobre la utilidad y eficacia de los programas para acceso gratuito de ARV en México, y tal vez con ello se podrá influir en políticas de salud sobre la aplicación de estos programas a futuro.

En resumen, en este estudio cohorte de 5 años, demostramos una excelente adherencia al Programa Gubernamental para el Acceso Gratuito de ARV y una adecuada eficacia en términos de éxito virológico. La frecuencia de enfermedad

avanzada al momento del ingreso fue muy alta, sin embargo, la tasa de mortalidad a pesar de ello fue baja.

Los factores de riesgo encontrados para FV fueron una edad menor a 30 años y el haber suspendido ARV en alguna ocasión durante el seguimiento. El uso de ITRNN disminuyó el riesgo de FV en nuestra población, sin embargo, hay que tener en consideración que el número de pacientes que iniciaron esquemas basados en IP fue mucho menor, lo que podría influir en el hallazgo anterior.

Es necesario tomar en consideración que los resultados obtenidos se generaron dentro de un contexto de atención especializada. Se deben evaluar los programas en los distintos entornos y circunstancias de nuestro país para tener un panorama más preciso de la situación, y con ello mejorar la atención para las personas que viven con VIH/SIDA en México.

MÉTODOS

Diseño del Estudio.

Se integró una cohorte retrospectiva en la Clínica de VIH/SIDA del Departamento de Infectología del INCMNSZ, un hospital de 3er nivel de atención en la Ciudad de México y centro de referencia para pacientes adultos con infección por VIH.

Población de Estudio.

Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron a la Clínica entre el 1º de enero de 2001 y el 30 de septiembre de 2005 y que cumplieron con los siguientes

Criterios de Inclusión:

- Infección por el VIH.
- Que iniciaran tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) al momento del ingreso a la clínica de VIH/ SIDA (vírgenes a TARAA) o que se encontraran en los 6 primeros meses desde su inicio.
- Abasto de Medicamentos antirretrovirales a través del programa gubernamental de medicamentos de cualquier estado de la Republica Mexicana.

Obtención de Datos.

La información se obtuvo de la base de datos de la clínica de VIH/ SIDA y de los expedientes clínicos.

La base de datos de la Clínica de VIH/SIDA contiene información que se recaba de cada uno de los pacientes al momento de ingresar al programa de acceso a ARV. En la primera consulta el médico tratante llena un cuestionario diseñado para obtener datos demográficos (edad, género al nacer, domicilio, nacionalidad, escolaridad, ocupación,

estado civil) y datos relacionados con la infección por VIH (fecha de diagnóstico, vía de transmisión, si recibió atención médica antes de ingresar al programa y si había recibido ARV previamente). En las consultas subsecuentes se recaba la siguiente información: estadio clínico, estado funcional, tratamiento actual y si hubo cambios del mismo, si suspendió ARV desde última consulta, si presentó efectos adversos a los ARV, si presentó algún evento relacionado al VIH y resultados de laboratorio como la cuenta de linfocitos CD4+ y la carga viral de VIH (CV).

Se obtuvieron los siguientes datos: fecha de ingreso al programa, características generales (edad, género, mecanismo de transmisión del VIH, nivel de escolaridad), CV, niveles de linfocitos CD4+, presencia de eventos clínicos relacionados a la infección por VIH, y esquemas de TARAA (tipos de medicamentos, cambios, suspensiones) durante el tiempo de seguimiento, así como fecha de la última consulta.

Definiciones Operacionales.

Falla virológica (FV): CV >500 copias/ml después de 6 meses de haber iniciado TARAA (sólo podían ser tomados en cuenta para evaluar FV a aquellos pacientes con ≥ 6 meses con TARAA).

Pérdida del Seguimiento: aquellos pacientes con más de 18 meses sin acudir a una consulta médica.

Análisis Estadístico.

Se utilizó el programa SPSS versión 10. Para evaluar la distribución de las variables se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnoff. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar y mediana e intervalo mínimo-máximo,

dependiendo de su distribución. Las variables categóricas se expresaron en porcentaje. La comparación entre grupos de las variables continuas se realizó con las pruebas de Student o *U* de Mann-Whitney, y para las categóricas, chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, según fuera adecuado.

Se estudiaron los siguientes factores de riesgo para FV: género, edad, nivel de educación, suspensiones de tratamiento, estado inmunológico al ingreso, niveles de CV y el primer esquema de tratamiento ARV utilizado. Se estimaron los riesgos relativos y sus intervalos de confianza a 95%. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Población de Estudio y Seguimiento

Durante el periodo del 1° de enero del año 2001 al 31 de septiembre del 2005 ingresaron al programa 377 pacientes, de los cuales 191 pacientes eran vírgenes a TARAA o tenían menos de 6 meses de haberlo iniciado (Figura 1). El número de ingresos de pacientes vírgenes a tratamiento fue incrementándose por año. En el 2001 ingresaron 40 pacientes seguidos de 36, 47, 40 y 51 en los años subsecuentes. El último año (2005), a pesar de que sólo se incluyeron los primeros 9 meses, fue el año con mayor número de ingresos.

La mediana de seguimiento fue de 17.7 meses (0-55 meses). Once (5.7%) pacientes se perdieron en el seguimiento: 3 por cambio de domicilio y en el resto se ignora la causa. La probabilidad de permanecer en el programa después de 48 meses fue mayor al 80% (Figura 2).

Características Demográficas

Las características demográficas de los 191 pacientes evaluados se describen en la Tabla 1. La edad promedio de la población estudiada fue de 35.9 años (DE 10.3, 18- 75 años). La mayoría fueron del género masculino (85.3%). El 66.5% tenían completa la preparatoria, una carrera técnica o licenciatura; es decir, más de 12 años de educación (66.5%). Sólo 6 de 191 pacientes (3.2%) carecían de educación alguna. Las mujeres tenían un nivel escolar significativamente menor (44.4% con más de 12 años de educación, vs 69.6% en el género masculino, $p= 0.011$).

El principal mecanismo de transmisión de la infección por el VIH fue el ser hombre que tiene sexo con hombres (64.5%), seguido de la transmisión heterosexual (33%). En 3

personas el mecanismo fue a través del uso de drogas intravenosas (1.6%) y en 1 sujeto se ignoraba la vía de transmisión.

La mediana de CD4⁺ al ingreso fue de 183 cél/mm³ (4- 541 cél/mm³). El 63.9% de los pacientes tenían una cuenta linfocitaria de CD4⁺ <200 cél/mm³ y/o manifestaciones clínicas de la enfermedad al momento del ingreso: el 52.9% tenía CD4⁺ <200 cél/mm³ y 26.7% con un evento relacionado a infección por VIH al ingreso. La frecuencia y el tipo de manifestaciones clínicas relacionadas con la infección por VIH al momento del ingreso se muestran en la Tabla 2.

En 155 (81.1%) se contaba con determinación de CV antes del inicio del TARAA. En ellos la mediana fue de 66,611 copias/ml (1090- 620096 copias/ml), la media fue de 57861 copias/ml (DE 8383 copias/ml).

Tratamiento Antirretroviral

En los 191 pacientes el uso del tercer agente ARV como parte del primer esquema fue el siguiente: los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) se usaron con mayor frecuencia (67%) seguido de los inhibidores de proteasa (IP) (30.4%) y sólo en 2.6% se inició TARAA a base de un triple esquema de inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos (ITRN). En el 2001 el uso de ITRNN fue de 40% y fue incrementándose hasta ser del 67% al final del estudio. Así mismo, el uso de IP fue mayor inicialmente (55%) y fue descendiendo hasta ser del 33%. En los últimos 2 años, el uso de 3 ITRN como esquema inicial se suspendió (Figura 3). En las mujeres el uso de ITRNN fue menos frecuente (44.8% contra 71% en el género masculino; $p= 0.006$).

De los ITRN usados en el primer esquema, la lamivudina fue la más frecuentemente usada (94.7%), seguida de la zidovudina (73.2%), estavudina (15.9%), abacavir (12.1%) y didanosina (4.7%).

Los pacientes tuvieron entre uno y 6 esquemas de TARAA durante el seguimiento, un promedio de 1.3 esquemas por paciente. La mediana del tiempo en el primer esquema fue de 19.3 meses (1-52 meses). Durante el seguimiento, 52 cambiaron el esquema inicial (27.4%); sin embargo, sólo en 16 individuos el motivo del cambio fue por falla virológica, a diferencia del resto (n= 36) en que fue atribuida a toxicidad. La causa más frecuente de cambio de tratamiento por toxicidad fue anemia en un 30.5%, seguido de hipertrigliceridemia (25%), complicaciones renales (16.6%), exantema (8.3%), optimización de TARAA, es decir, el cambio de 3 ITRN por 2 ITRN más un IP ó un ITRNN (5.5%), e interacción medicamentosa principalmente con el uso de antituberculosis (5.5%).

Falla Virológica.

De los pacientes evaluables para seguimiento con CV (n= 182), el 78% de los pacientes tenían CV indetectable en su última consulta médica. La probabilidad de tener falla virológica fue de aproximadamente 20% a 4 años (Figura 4).

De los pacientes con más de 6 meses de seguimiento con TARAA, el porcentaje de población que desarrolló falla virológica durante el tiempo del estudio fue del 10.3% (n=16). En el análisis univariado, la edad menor de 30 años ($p=0.003$, RR 4.7, IC 95% 1.5- 14.4) y el haber suspendido los ARV en algún momento durante el seguimiento ($p= 0.001$, RR 6, IC 95% 1.8- 19.8). Por otro lado, el uso de ITRNN fue un factor protector para falla virológica ($p= 0.042$, RR 0.3, IC 95% 0.12 – 0.99).

El género femenino fue más frecuente en el grupo de FV, sin embargo, no alcanzó diferencia estadísticamente significativa (31.3% vs. 12.9%, respectivamente, $p=0.051$).

Otros factores evaluados, como los niveles basales de linfocitos CD4⁺ y/o el tener un evento clínico relacionado a infección por VIH al ingreso, no se asociaron al desarrollo de FV (Tabla 3).

Mortalidad

Cinco de los pacientes fallecieron durante el seguimiento (tasa de mortalidad 0.046 por 1000 días/ paciente).

La mediana del tiempo a muerte fue de 2.9 meses (1-34 meses). Las causas de muerte fueron las siguientes: dos pacientes murieron por sepsis, uno por neutropenia grave y fiebre como complicación de la quimioterapia para el tratamiento de Linfoma de Burkitt (34 meses con ARV), el otro con infección por *Mycobacterium avium complex* (8 meses con ARV). El tercer paciente murió por sangrado de tubo digestivo alto asociado a Linfoma no Hodgkin (2.5 meses con ARV). El cuarto paciente murió con diagnóstico de insuficiencia hepática sin etiología establecida y en el último paciente, no se sabe la causa (Tabla 4). Los dos últimos tenían un mes de haber iniciado ARV. Cuando se analizaron los factores de riesgo para muerte, sólo encontramos diferencia en la edad al ingreso: población viva con una mediana de 34 años (18-75 años), mientras que en la población que falleció durante el tiempo de estudio, la mediana de edad fue de 45 años (31-73 años), con una $p= 0.034$. La cuenta de CD4⁺ basal, el tener evento relacionado a VIH, CD4⁺ ≤ 100 y de 50 cél/mm³, no tuvieron impacto en la mortalidad en nuestra población. La falla virológica no fue un factor de riesgo para mortalidad en el tiempo del estudio ($p=0.73$).

DISCUSION

El acceso universal al TARAA es tan sólo una parte de la atención integral del paciente con el VIH. Alrededor del mundo, se han publicado muchos estudios en donde describen su experiencia a partir de la instalación de programas gubernamentales para la provisión de medicamentos ARV ^{17, 26, 29- 33, 37}. En México, los programas gubernamentales para el acceso universal al tratamiento ARV para pacientes con infección por el VIH iniciaron hace muy pocos años. En el INCMNSZ el Programa Gubernamental para el Acceso Gratuito de TARAA para pacientes sin seguridad social inició en el año 2001. Desde entonces, han ingresado a este programa 191 pacientes a quienes no se les había iniciado TARAA o tenían menos de 6 meses de haberlo hecho (mediana de seguimiento de 17.7 meses).

En nuestra población, la mayoría de los pacientes son del género masculino y su principal vía de transmisión es de hombres que tienen sexo con hombres, como ha sido descrito a nivel nacional ⁸.

El nivel escolar de los pacientes estudiados es elevado: más de la mitad tienen por lo menos 12 años de educación y sólo 6 personas (3.2%) carecieron de algún tipo de educación, lo cual difiere de lo reportado en países de bajos recursos ^{20, 26, 31}, y probablemente con el resto de la República Mexicana.

En esta cohorte más de la mitad de las personas que buscaron asistencia médica e iniciaron TARAA lo hicieron en etapas avanzadas de la enfermedad, y durante los 5 años de nuestro estudio no se observó una tendencia a disminuir. Por el contrario, en el año 2001 los pacientes con definición de SIDA al ingreso fueron 55%, en el 2002 69%, en el 2003 57%, en el 2004 70% y en el 2005 65%. Este mismo comportamiento se ha descrito en otros estudios, como en la cohorte de 22 217 pacientes de Europa Central y de América del Norte (*ART Cohort Collaboration*) ³⁸. Sin embargo, en el estudio anterior, la frecuencia de SIDA al

ingreso fue mucho menor. La frecuencia de enfermedad avanzada en nuestra población es semejante e incluso rebasa a cohortes reportadas en países de bajos recursos^{20, 26, 29, 31}, sin olvidar que México es considerado mundialmente como un país de medianos ingresos. En países desarrollados la frecuencia de SIDA al ingreso va de 10- 35% aproximadamente³⁸⁻⁴⁰.

Al analizar la adherencia al programa se observó que ésta resultó ser adecuada, ya que sólo se encontraron 11 pérdidas en el seguimiento (5.7%) durante el tiempo del estudio. En la cohorte del INCMNSZ del año 1997 al 2000 el porcentaje de pérdidas fue mucho mayor (19%)³⁶. La diferencia entre ambas cohortes, probablemente refleje que la provisión de ARV de manera gratuita en la Clínica de VIH/ SIDA en el INCMNSZ motiva a una mejor adherencia por parte de los pacientes a la atención médica brindada. Otras cohortes de programas para la provisión gratuita de ARV han descrito adherencias a estos en porcentajes similares, como por ejemplo en la cohorte de Tailandia (del año 2000 al 2005), cuyo porcentaje de pérdidas en el seguimiento fue de 5.4%, en la de Haití fue de 5% y en la de Malawi de 5.7%^{15, 21, 41}.

La tendencia en el uso del régimen de primer esquema ha cambiado a lo largo de los últimos años. En esta cohorte se repite lo que está ocurriendo en muchos sitios evaluados: inicialmente el uso de IP como tercer ARV era lo más frecuente, sin embargo, con el advenimiento de los ITRNN esta tendencia ha cambiado, e incluso se ha invertido^{28, 38}.

La respuesta virológica se ha evaluado de distintas formas en las diferentes series: la disminución en el logaritmo de la CV y la frecuencia en la CV indetectable a los 6 meses, 12 meses o bien en su último seguimiento. En el presente estudio, no siempre existía una medición a los 6 y/o 12 meses, puesto que esto dependía del criterio del clínico aplicado a cada paciente. Por lo anterior, la medición que se utilizó para evaluar el éxito virológico fue

de acuerdo a si los sujetos tenían o no una CV indetectable en su última consulta. El 78% de los pacientes tenían una CV <50 copias/ml en su última consulta. Lo anterior, es muy similar a lo reportado en otras series en donde reportan un éxito virológico que va de 70 a 85%^{11, 27, 28, 37}.

En cuanto a la falla virológica, considerada como una CV >500 copias/ml después de 6 meses de iniciado el TARAA, se presentó únicamente en 16 pacientes (8.3%). Llama la atención que la población joven tiene un riesgo mucho mayor de presentar FV. Existen pocos estudios donde demuestran esta asociación, y tal vez el más grande de éstos es el publicado por Clotet y cols (n= 1469), en el cual, por cada año de edad el riesgo a falla virológica disminuía 0.86 veces (95% IC 0.75- 0.99)⁹. Consideramos que es probable que los pacientes menores de 30 años, tiendan a ser menos apegados al TARAA. En este trabajo no se evaluó apego al tratamiento, sin embargo, contamos en la base de datos de la Clínica de VIH/ SIDA con los reportes de suspensiones de ARV que se recaban en cada consulta. Al comparar las suspensiones (voluntarias, no prescritas por el médico) en el grupo de FV contra el de supresión virológica, encontramos que si hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$) entre ambos grupos. Esto, desde luego, es sólo una forma indirecta de medir apego a tratamiento y debe tomarse con reserva, ya que sabemos de estudios en nuestra clínica en los que se ha estudiado específicamente apego a tratamiento⁴², en los que en ocasiones, el reporte de cada consulta no se llena adecuadamente, o que los pacientes no declaran las suspensiones reales. Por otro lado, las mujeres tienen mayor tendencia a desarrollar FV, aunque sin ser estadísticamente significativo. Analizando a la población por género, lo relevante y que probablemente esté relacionado a la FV es que las mujeres tienen un nivel educativo mucho menor que la población masculina ($p= 0.011$).

La FV no tuvo impacto en la mortalidad de nuestra población estudiada. La mortalidad de nuestra población se presentó de manera temprana (mediana 2.9 meses, 0-34), a diferencia del tiempo a falla, el cual se presenta de manera más tardía. Probablemente el tiempo de seguimiento de los pacientes en falla no fue lo suficiente largo como para poderse evaluar su verdadero impacto en la mortalidad. Actualmente sabemos, por varios estudios, que la FV ha demostrado tener impacto importante en la mortalidad a largo plazo ^{34,38}, en particular si se relaciona a la presencia de mutaciones de resistencia, ya sea a ITRNN o a IP, o bien, al uso previo de esquemas que ahora se sabe que ya no son los más adecuados para el éxito virológico (por ejemplo: el uso de 3 ITRN únicamente ó el uso de IP no reforzados).

A pesar de que es ampliamente conocido que los ITRNN tienen una barrera genética mucho menor comparada con los IP, es interesante ver que en esta cohorte el hecho de usar un ITRNN disminuye el riesgo para FV. Este fenómeno ya se ha descrito en otros estudios. Al comparar ambos tipos de ARV en cuanto a su eficacia virológica e inmunológica, no se han podido establecer ventajas del uso de uno sobre el otro, como primer esquema de TARAA ^{43,44}. Se ha llegado a la conclusión de que probablemente tenga que ver con la tendencia a un mejor apego a ITRNN, debido a los pocos efectos adversos y, sobre todo, a la facilidad de su posología comparados con los IP.

De los 5 pacientes que fallecieron durante el estudio, la mediana de edad fue mayor comparada con la población viva (45 vs. 34 años, respectivamente; $p=0.034$). Los decesos se presentaron de forma temprana, lo que probablemente estuvo relacionado a una alta frecuencia de enfermedad avanzada al momento del diagnóstico, tal y como ya se describió en muchos estudios ^{31,38}. Quizá el estudio más grande que describe este fenómeno es el de la cohorte ART-LINC (*Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries*) en el que al compararse con la cohorte ART-CC (*Antiretroviral Cohort Collaboration*), la mortalidad fue

mayor en los primeros 6 meses después de iniciado el TARAA, debido a una mayor frecuencia de enfermedad avanzada al ingreso en la primera cohorte ³¹. A pesar de ello, ninguna de nuestras variables se asoció a riesgo para muerte, ni siquiera la enfermedad avanzada, aunque probablemente esto se deba a que la muestra es pequeña para ejercer fuerza estadística.

Debido a que en México existen evidencias de que la epidemia por el VIH va en aumento ⁸, el adecuado manejo de la enfermedad resulta fundamental. Los programas de acceso gratuito a ARV son tal vez la parte más importante en esta lucha. Los programas han mostrado un costo-beneficio importante tanto en países de altos como de bajos recursos, sin embargo su implementación implica un reto. Los pocos estudios que han intentado evaluar dichas estrategias en nuestro país han cuestionado la utilidad de proveer ARV en un sistema de salud como el nuestro ³⁰. Es por ello que la evaluación sistemática contestará la pregunta sobre la utilidad y eficacia de los programas para acceso gratuito de ARV en México, y tal vez con ello se podrá influir en políticas de salud sobre la aplicación de estos programas a futuro.

En resumen, en este estudio cohorte de 5 años, demostramos una excelente adherencia al Programa Gubernamental para el Acceso Gratuito de ARV y una adecuada eficacia en términos de éxito virológico. La frecuencia de enfermedad avanzada al momento del ingreso fue muy alta, sin embargo, la tasa de mortalidad a pesar de ello fue baja.

Los factores de riesgo encontrados para FV fueron una edad menor a 30 años y el haber suspendido ARV en alguna ocasión durante el seguimiento. El uso de ITRNN disminuyó el riesgo de FV en nuestra población, sin embargo, hay que tener en consideración

que el número de pacientes que iniciaron esquemas basados en IP fue mucho menor, lo que podría influir en el hallazgo anterior.

Es necesario tomar en consideración que los resultados obtenidos se generaron dentro de un contexto de atención especializada. Se deben evaluar los programas en los distintos entornos y circunstancias de nuestro país para tener un panorama más preciso de la situación, y con ello mejorar la atención para las personas que viven con VIH/ SIDA en México.

Referencias.

1. Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumocystis pneumonia*- Los Angeles. MMWR 1981; 30: 250.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men—New York City and California. MMMWR 1981; 30: 305.
3. UNAIDS. 2005 Report on the global HIV/AIDS epidemic. www.unaids.org
4. Fundación Mexicana para la Salud, SIDALAC, ONUSIDA, GCTH. Situación del VIH/SIDA en América Latina y el Caribe; Revisión basada en el Foro 2003; México; JA Izáosla, ed. www.sidalac.org.mx
5. Fundación Mexicana para la Salud, SIDALAC, ONUSIDA, GCTH El financiamiento de las respuestas nacionales contra el SIDA en América Latina y el Caribe y el flujo del financiamiento Internacional; México 2003. www.sidalac.org.mx
6. Consejo Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA; Panorama Epidemiológico del VIH/SIDA e ITS en México, 2005. www.salud.gob.mx/conasida/
7. Quinn, TC. Global burden of the HIV pandemic. Lancet 1996; 348: 99.
8. Frieden T, Das-Douglas M, Kellermann S, et al; Applying health principles to the HIV epidemic; New Engl J Med 2005; 353: 2397.
9. Coverage of selected services for HIV/AIDS prevention care and support in low and middle income countries in 2003. USAID, UNAIDS, WHO, UNICEF, and the Policy Project; June 2004.
10. Farmer P, Léandre F, Mukjerjee J, et al; Community- based treatment of advanced HIV disease: introducing DOT- HAART; Bull World Health Organ 2001; 79: 12.

11. WHO, UNAIDS. Treat 3 million by 2005. Progress on global access to HIV antiretroviral therapy. June 2005. www.who.int/3by5/
12. Alcorn K. Mexico plans free AIDS treatment. AIDS MAP; 2003. www.aidsmap.com/news/
13. Bautista SA, Dmytraczenko T, Kombe G, Bertozzi S; Costin of HIV/AIDS treatment in Mexico. Bethesda (MD): Partners for Health Reformplus, Abt Associates; 2003.
14. Diane V, Havlir M, Hammer S; Patents versus Patients? Antiretroviral Therapy in India; *New Engl J of Med* 2005; 353; 749.
15. Severe P, Leger P, Macarthur C; et al; Antiretroviral Therapy in Thousand patients with AIDS in Haiti; *N Engl J Med* 2005; 353: 2325.
16. Lucas G; Chaisson R, Moore R; Survival in an urban HIV-1 clinic in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy: a 5 year cohort study; *JAIDS* 2003; 33: 321.
17. Moore R, Keruly J, Gebo K; et al; An improvement in the virological response to Highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 to 2002; *JAIDS* 2005; 39: 195.
18. Moore Williamson; Problems with HIV/AIDS prevention, care and treatment in Togo, West Africa: professional caregivers' perspectives; *AIDS Care* 2003; 15: 615.
19. Sepkowitz K, Two Epidemics- AIDS at 25; *New Engl J of Med* 2006; 354: 2411.
20. Merson M; The HIV- AIDS Pandemic at 25- The global response; *New Engl J of Med* 2006; 354: 2414.
21. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L; et al ; Scaling up for highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment; *Lancet* 2006: 367: 1335.

22. Bautista Arredondo S, Mane A, Bertozzi SM; Economic impact of antiretroviral therapy prescription decisions in the context of rapid scaling- up of access to treatment; *AIDS* 2006, 20: 101.
23. Gutiérrez JP, López Zaragoza JL, Valencia Mendoza A, Pesqueira E, Ponce de León S, Bertozzi SM; Haciendo frente a la epidemia de VIH/SIDA en México: una respuesta organizada?; *Revista de Investigación Clínica* 2004; 56: 242.
24. The Antiretroviral therapy in lower income countries (ART- LINC) Collaboration and Antiretroviral Cohort Collaboration (ART- CC) groups; Mortality of HIV- 1 infected patients in first year of antiretroviral therapy: comparison between low- income and high- income countries; *Lancet* 2006; 367: 817.
25. Bennett S, Chanfreau C; Approaches to rationing antiretroviral treatment: ethical and equity implications; *Bull World Health Organ* 2005; 83: 7.
26. Desclaux A, Ciss M, Taverne B; et al; Access to antiretroviral drugs and AIDS management in Senegal; *AIDS* 2003; 17 suppl: 95.
27. Teixeira PR, Vitoria MA, Barcarolo J; Antiretroviral treatment in resource- poor settings: the Brazilian experience; *AIDS* 2004; 18 suppl: 5.
28. Chequer P, Cuchi P, Mazin R; et al; Access to antiretroviral treatment in Latin American countries and the Caribbean; *AIDS* 2002; 16 suppl: 50.
29. Paredes R, Mocroft A, Kirk O, et al; Predictors of virological success and ensuing failure in HIV- positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe: results from the EuroSIDA study; *Arch Intern Med* 2000; 160: 1123.
30. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al; Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV- EuroSIDA Study Group; *Lancet* 1998; 352: 1725.

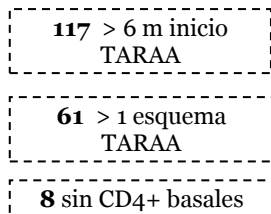
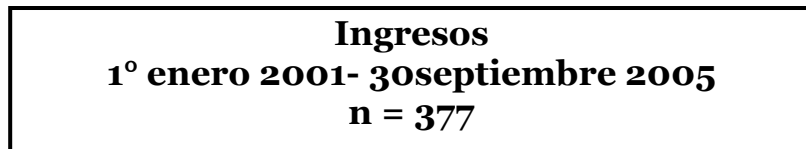
31. Lucas G, Chiasson RE, Moore RD; Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions; *Ann Intern Med* 1999; 131: 81.
32. Palella FJ, Jr Delaney KM, Moorman AC, et al; Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators; *N Engl J Med* 1998; 338: 853.
33. Hacker MA, Peterson ML, Enriquez M, et al, Highly active antiretroviral therapy in Brazil: the challenge of universal access in a context of social inequality; *Pan Am J Public Health* 2004; 16: 78.
34. Chequer P, Cuchi P, Mazin R, et al; Access to antiretroviral treatment in Latin American countries and the Caribbean; *AIDS* 2002; 16 suppl: 50.
35. ART- Cohort Collaboration; HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly antiretroviral therapy: a collaborative analysis; *Lancet* 2006; 368: 451.
36. Jáuregui L, Ruíz- Palacios G, Guerrero L, et al; Evaluación de la terapia antirretroviral muy activa (TARMA) en una cohorte de pacientes con infección por VIH en México; *Rev Invest Clin* 2003; 55: 10.
37. Franco D, Montejano G, Pérez- Patrigion S, et al; Prevalencia y factores asociados a un apego inadecuado al Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TARAA) en México; Poster Congreso Nacional de Infectología y Microbiología Clínica, Mérida 2005.
38. Sabin CA, Smith CJ, Youle M, et al; Deaths in the era of HAART: contribution of late presentation, treatment exposure, resistance and abnormal markers; *AIDS* 2006; 20: 67.

39. Koenig S, Leáandre F, Farmer P; Scaling up HIV treatment programs in resource limited settings: the rural Haiti experience; AIDS 2004 suppl; 18: 21.
40. Bonnet F, Thiebaut R, Chene G; Determinants of clinical progression in antiretroviral- naïve HIV- infected patients starting highly active antiretroviral therapy. Aquitaine Cohort, France 1996- 2002; HIV Medicine 2005; 6: 198.
41. Girardi E, Aloisi MS, Arici C; Delayed presentation and late testing HIV: Demographic and behavioral risk factors in multicenter study in Italy; JAIDS 2004; 36: 951.
42. Ningsanond P, Lertpiriyasuwat C, McConnell M; et al; XVI International AIDS Conference, Toronto 2006.
43. Martínez V, Marcelin AG, Morini JP; et al; HIV-1 intermittent viraemia in patients treated by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen; AIDS 2005; 19: 1065.
44. Bartlett JA; Buda JJ; Scheele B; et al; Minimizing resistance consequences after virological failure on initial combination therapy; JAIDS 2006; 41: 323.

ANEXOS

Tablas y Figuras.

Transversal

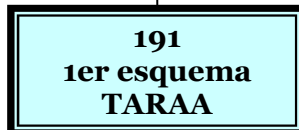


OBJETIVOS

1. Características generales

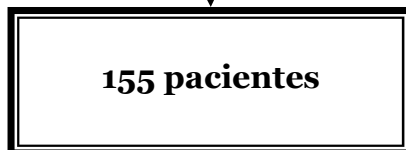
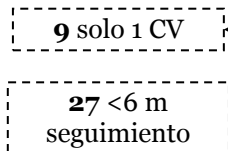
2. Tratamiento

Longitudinal



3. Adherencia al

4. Mortalidad



5. Falla Viroológica

Figura 1. Diseño del Estudio. Flujograma de los pacientes desde el ingreso al programa.

Tabla 1. Características Generales de los pacientes al ingreso al programa.

<i>Características</i>	<i>N= 191</i>
Edad (promedio±DE)	35.9 ± 10.3
Género Masculino n (%)	162 (85.3)
Escolaridad n(%):	
>12 años de estudios	123 (66.5)
Analfabetas	6 (3.2)
Vía de Transmisión n (%):	
Hombres que tienen Sexo con Hombres	120 (64.5)
Heterosexuales	63 (33)
Usuarios de Drogas IV	3 (1.6)
No se sabe	1 (0.5)
CD4⁺ cél/mm³ mediana (intervalo)	183 (4- 541)
CD4⁺ <200 cél/mm³ n (%)	101 (52.9)
CD4⁺ < 100 cél/mm³ n (%)	50 (26.2)
Evento relacionado a VIH	51 (26.7)
Evento relacionado a VIH y/o CD4⁺<200 cél/mm³	122 (63.9)
Carga Viral Basal (CV) mediana (intervalo)	66,611 copias/ml (1090- 620 096)

Tabla 2. Evento Clínico relacionado a infección por VIH al ingreso de acuerdo a su frecuencia.

<i>Evento Clínico Relacionado a VIH</i>	n =51*
Neumonía por <i>P. jiroveci</i>	12
Síndrome de Desgaste	12
Candidiasis esofágica	8
Infección por <i>M. tuberculosis</i>	7
Candidiasis oral	4
Histoplasmosis	3
PTI	3
Linfoma no Hodgkin	2
Toxoplasmosis cerebral	2
Esofagitis por Citomegalovirus	1
Retinitis por Citomegalovirus	1
Criptosporidiasis	1
Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva	1
Infección por MAC	1
Molusco Contagioso	1
Bacteremia por <i>Salmonella</i>	1

*51 de 191 sujetos que ingresaron al programa, presentaron algún evento relacionado a VIH. En total, se describen 60 eventos relacionados a VIH, ya que hubo pacientes que tenían más de un evento relacionado al momento del ingreso (2 pacientes tuvieron síndrome de desgaste y neumonía por *P. jiroveci*; 2 pacientes tuvieron síndrome de desgaste y candidiasis oral; 2 pacientes con síndrome de desgaste asociado a Linfoma no Hodgkin; un paciente tuvo toxoplasmosis cerebral, tuberculosis pulmonar y síndrome de desgaste; un paciente con histoplasmosis diseminada y retinitis por Citomegalovirus).

Figura 2. Curva de Kaplan Meier en donde muestra la probabilidad de adherencia al programa gubernamental, la cual es mayor a 80% a 4 años. Pérdidas en el seguimiento n= 11 (5.7%). Mediana de tiempo de seguimiento 17.7 meses (0- 55).

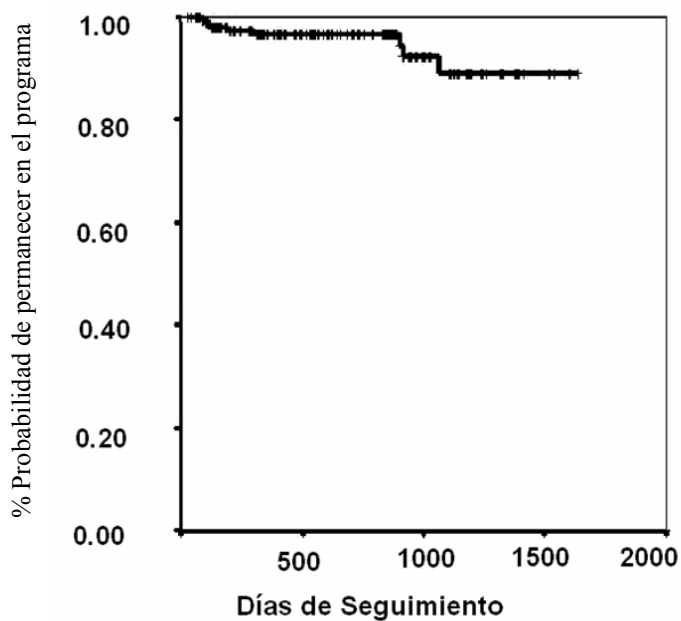


Figura 3. Tercer agente como parte del primer esquema de TARAA y el número de ingresos de pacientes, estratificado por años.

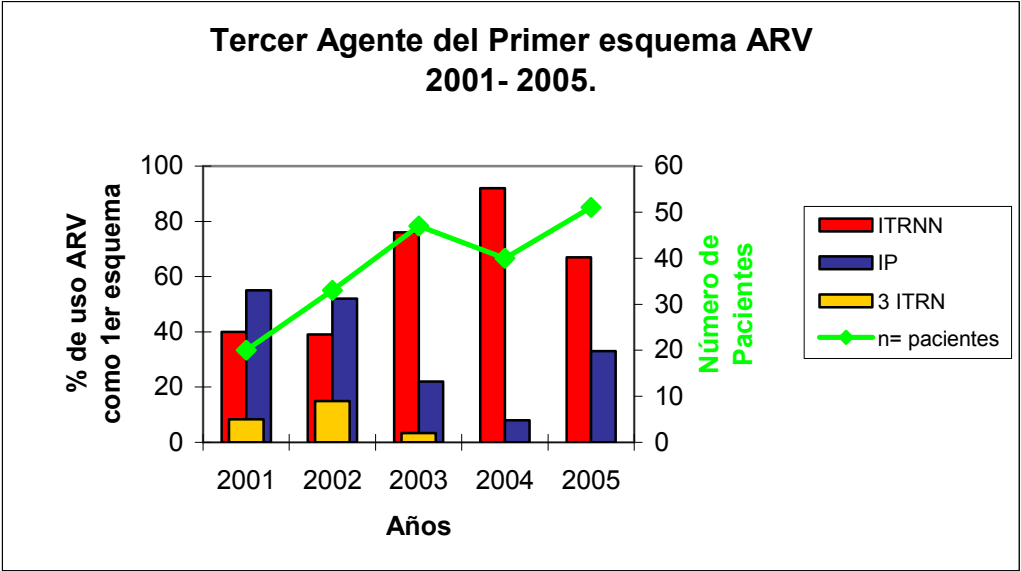


Figura 4. Curva de Kaplan Meier en la que estima la probabilidad de falla virológica en el tiempo (~20% a 4 años). Total de pacientes evaluables para Falla virológica n= 155. Pacientes con falla virológica n= 16 (10.3%), mediana de seguimiento de 20.6 meses (6-55).

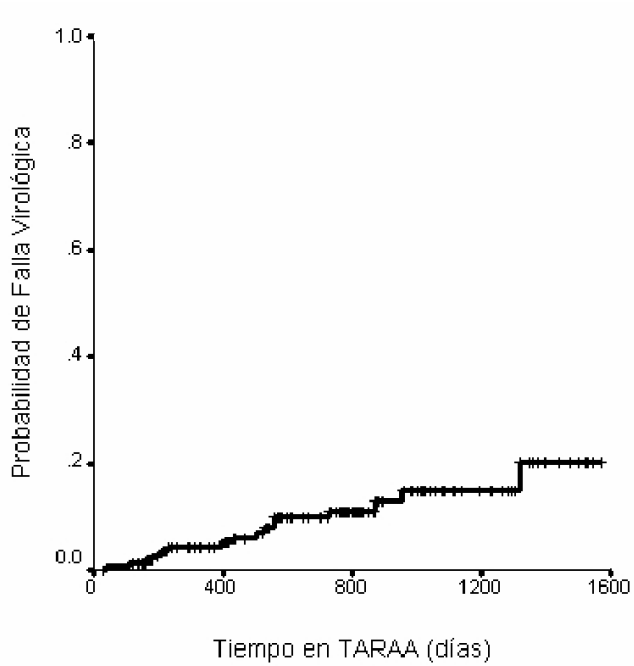


Tabla 3. Factores de Riesgo para Falla Viroológica.

	<i>FV*</i> <i>N=16</i>	<i>SV**</i> <i>N=139</i>	<i>RR (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Edad <30 años	11	44	4.7 (1.5- 14.4)	0.003
Género (femenino)	5	18	0.3 (0.14- 1.0)	0.051
Uso de ITRNN como Primer Esquema	7	96	3 (0.95- 9.8)	0.042
Uso de IP como Primer Esquema	8	40	2.4 (0.86- 7.04)	0.082
CD4+ <200 cel/mm³ al ingreso	7	68	1.2 (0.45- 3.65)	0.63
***ER al ingreso	3	32	1.2 (0.38- 4.18)	0.69
ER y/0 CD4+ <200 cel/mm³ al ingreso	8	83	1.4 (0.56- 3.59)	0.45
****Suspensión de ARV	12	46	6 (1.8- 19.8)	0.001

* FV= Falla Viroológica.

** SV= Supresión Viroológca.

*** Evento relacionado a infección por VIH.

**** Pacientes con una o más suspensiones de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

Tabla 4. Características de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento. La mediana del tiempo a muerte fue de 2.9 meses (1-34 meses).

<i>Paciente</i>	<i>Dx de Muerte</i>	<i>CD4⁺</i>	<i>Evento Relacionado a VIH</i>	<i>CV</i>
1	Sepsis			
	Linfoma Burkitt	268	Linfoma Burkitt	8360
2*	Sepsis			
	Infección por <i>MAC</i>	27	Infección por <i>MAC</i>	516
3	STDA**			
	Linfoma no Hodgkin	287	Linfoma no Hodgkin	>75000
4	Insuficiencia hepática	61	-	>75000
5	No se sabe	62	-	>75000

CD4⁺ cél/mm³ al ingreso, **CV** (Carga Viral copias/ml al ingreso).

* Inició TARAA 4 meses antes de ingresar a la clínica VIH/ SIDA.

** STDA: sangrado de tubo digestivo alto.