



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

BRECHAS EN EL CONTINUO DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON VIH  
¿QUIÉN ESTÁ EN RIESGO?

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA

INFECTOLOGÍA

PRESENTA  
DR. BERNARDO ALFONSO MARTÍNEZ GUERRA

TUTOR DE TESIS  
DRA. BRENDA ELOISA CRABTREE RAMIREZ

TUTOR DE TESIS  
DR. JUAN GERARDO SIERRA MADERO

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán

**Dr. Guillermo M Ruiz-Palacios y Santos**  
Departamento de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA**

**Dra. Brenda E Crabtree Ramírez**  
Departamento de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán

**TUTOR DE TESIS**

**Dr. Juan G Sierra Madero**

Jefe del Departamento de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán

**TUTOR DE TESIS**

**Dr. Bernardo Alfonso Martínez Guerra**

Residente de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán

**SUSTENTANTE**

## ÍNDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>Definición del problema.....</b>	<b>8</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>9</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>10</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>10</b>
<b>Metodología.....</b>	<b>11</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>14</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>21</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>24</b>
<b>Agradecimientos.....</b>	<b>25</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>25</b>

## RESUMEN

**Introducción:** La retención en la atención es un fenómeno multifactorial complejo y un reto a los servicios de salud. Existen numerosos factores asociados a la pérdida al seguimiento. La información de pacientes que retornan a la atención posterior a una pérdida al seguimiento es muy escasa. Conocer los factores asociados permitirá implementar estrategias que permitan alcanzar las metas internacionales propuestas.

**Objetivos:** Describir la frecuencia de pacientes retenidos en atención continua, con pérdida definitiva al seguimiento y con pérdida y posterior retorno a la atención en una cohorte de pacientes. Identificar las características al enrolamiento asociadas a pertenecer a uno de los subgrupos ya comentados. Analizar el tiempo de seguimiento, la probabilidad de mantener atención continua, la probabilidad de iniciar tratamiento y el tiempo a inicio de tratamiento en los diferentes grupos de pacientes.

**Metodología:** estudio observacional descriptivo, unicéntrico, utilizando una cohorte retrospectiva de pacientes enrolados en la Clínica de Inmunoinfectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde el 2000 al 2017. Se dividió la cohorte en tres grupos: 1. pacientes con retención continua en la atención (RCA, aquellos con al menos una visita clínica al año), 2. pacientes con pérdida definitiva al seguimiento (PDS, aquellos que dejaron de acudir a visitas clínicas y a visitas de recepción de medicamentos) y 3. pacientes con pérdida al seguimiento y posterior retorno a la atención (PRA, aquellos que presentaron ausencia de visitas clínicas y de recepción de medicamentos de al menos un año y que posteriormente presentaron al menos una visita clínica subsecuente).

**Resultados:** se incluyó a 2,767 pacientes. El 63.1% de los pacientes se mantuvo con RCA, el 24.5% presentó PDS y el 12.4% perteneció al grupo con PRA. La mediana de seguimiento de la cohorte fue de 5.41 (1.86-10.02) años. El 56% de los pacientes del grupo PRA presentó más de un episodio de pérdida. La mediana de duración del evento de pérdida en los pacientes del grupo con PRA fue de 1.46 (1.17-2.27) años. El 34% de los pacientes del grupo PRA eventualmente presentó pérdida definitiva al seguimiento. La mediana de tiempo a pérdida en el grupo PRA fue de 1.8 (0.8-4.1) años, mientras que en el grupo PDS fue de 0.9 (0.1-3.1) años, ( $p<0.01$ ). El análisis univariado reveló que los pacientes de los grupos PDS y PRA eran menos frecuentemente hombres (85.8% y 86%, respectivamente, vs 89.8% en el grupo RCA,  $p<0.01$ ) y menos frecuentemente reportaban un modo de transmisión HSH (66.1% en el grupo PDS y 68.8% en el grupo PRA vs 70.8% en el grupo RCA,  $p<0.01$ ). Los pacientes de los grupos PDS y PRA se enrolaron más frecuentemente a edades más tempranas, en años más lejanos y con niveles socioeconómicos bajos ( $p<0.05$ ). Los pacientes del grupo PRA se enrolaron con cuentas elevadas de linfocitos CD4+ (42.6% vs 27.5% y 27.8% en los grupos RCA y PDS respectivamente,  $p<0.01$ ). Los pacientes con RCA se enrolaron con puntajes de la escala de Karnofsky menos favorables y eran más frecuentemente vírgenes a tratamiento antirretroviral. Los pacientes con PDS iniciaron tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de proteasa más frecuentemente al comparar con los otros grupos de pacientes (22.6% en PDS vs 19.3% en PRA y 16.1% en RCA,  $p<0.01$ ). Los grupos PDS y PRA presentaron una menor probabilidad de iniciar tratamiento antirretroviral previo al episodio de pérdida y comenzaron tratamiento de manera más tardía al comparar con los pacientes RCA (2.0 [0-6.6] semanas vs 3.3 [0.3-12.4] semanas en el grupo PDS y 6.0 [0.6-89.1] semanas en el grupo PRA,  $p<0.01$ ). El 9.6% de los pacientes del grupo con PDS y el 3.4% de los pacientes del grupo con PRA no inició TARV previo al episodio de pérdida. 26.8% del grupo PRA iniciaron manejo posterior a su primer episodio de ausencia. Los pacientes que presentaron PRA se mantuvieron con pérdida al seguimiento por una mediana de 1.46 (1.17-2.27) años. El análisis multivariado reveló que el haberse enrolado a mayor edad y en años más recientes, así como el no haber estado expuesto a TARV previo se asoció a una menor probabilidad de pertenencia a los grupos con pérdida. El haber reportado un modo de transmisión diferente a HSH se asoció a una mayor probabilidad de pertenencia al grupo con PDS. El enrolamiento con cuentas de CD4+ mayores a 350 células/uL se asoció a una mayor probabilidad de pertenecer al grupo con PRA.

**Discusión:** el 36.9% de los pacientes presentaron algún tipo de pérdida al seguimiento. El grupo de pacientes con PRA mantuvo un elevado riesgo de pérdida al seguimiento evidenciado por la alta tasa de eventos subsecuentes de pérdida. El análisis univariado y multivariado reflejaron profundas diferencias entre los grupos. Los grupos con pérdida se caracterizaron por enrolarse a edades más jóvenes, en años más distantes y con historia de tratamiento antirretroviral previo. El grupo con PRA mostró una asociación con cuentas más altas de CD4+ al enrolamiento. La probabilidad ajustada de inicio de tratamiento previo al primer episodio de pérdida o muerte fue menor en los grupos con pérdida, sobre todo en el grupo con PRA. El tiempo a inicio de tratamiento fue menor en el grupo con RCA y significativamente mayor en el grupo con PRA. Es posible que el inicio de tratamiento pueda ser un factor protector para evitar pérdida al seguimiento. Nuestra cohorte de pacientes presenta factores de riesgo específicos que deben de ser abordados.

**Conclusión:** Existen diferencias entre los grupos estudiados. Los pacientes que retornan a la atención presentan factores asociados independientes a los demás pacientes y deben de ser sujetos a más investigaciones. Es necesario mantener un seguimiento cercano aun cuando no exista enfermedad avanzada al enrolamiento. Es necesario continuar el estudio de los grupos de pacientes con pérdida al seguimiento.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia de la epidemia de infección por virus de inmunodeficiencia humana-síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA), el desarrollo de terapia antirretroviral combinada se ha asociado a beneficios claros reflejados en mejoría en la supervivencia, carga de enfermedad, funcionalidad y salud física. El aumento en las cuentas de linfocitos CD4+, la disminución de la carga viral y la menor frecuencia de enfermedades oportunistas han permitido la transición hacia el cuidado de pacientes con una enfermedad infecciosa crónica. Las implicaciones del cuidado de los pacientes ahora incluyen el diagnóstico y tratamiento de enfermedades no infecciosas crónico-degenerativas y la vigilancia de la adherencia y tolerancia al tratamiento antirretroviral (TARV) que deben de consumirse con diurnidad durante el resto de la vida. El abandono del tratamiento es una complicación conocida para los prestadores de servicios de salud. La adherencia al tratamiento es un fenómeno complejo y multifactorial.

### *Factores asociados a pérdida al seguimiento y abandono de tratamiento*

Existen factores médicos independientes asociados a abandono de tratamiento. Un estudio de casos y controles llevado a cabo en Brasil reveló que el uso de sustancias ilícitas intravenosas, historia de abandono previo, tener cifras menores de 200 células CD4+ por mm<sup>3</sup> y una carga viral mayor de 1,000 copias por mL al enrolamiento son factores de riesgo independientes para el abandono de terapia antirretroviral (Zago, 2012).

Las transiciones demográficas y sociales se han asociado a abandono de tratamiento. Un estudio estadounidense llevado a cabo con 647 sujetos jóvenes demostró que 19.8% de los pacientes perdieron el seguimiento durante la transición a la mayoría de edad a los 21 años (Agwu, 2014). Es de especial importancia hacer notar que los programas comúnmente encargados de la cobertura de tratamiento ARV estadounidenses (Medicaid, por ejemplo) suelen cesar el apoyo pasados los 21 años de edad; se da entonces una migración entre servicios, por así decirlo, durante la cual los pacientes deben de buscar la manera

de encontrar cobertura médica para continuar el manejo. La transición de responsabilidad hacia la propia salud juega en ese grupo un papel importante.

Algunas de las barreras asociadas a la pérdida al seguimiento y atención en África subsahariana incluyen la transportación, pobreza alimentaria, prolongados tiempos de espera para recibir atención y preferencia sobre los tratamientos con base en la medicina tradicional. Ésta última barrera es favorecida en ocasiones por escepticismo con respecto al cuidado del VIH, el concepto de tratamiento de por vida dada la falta de cura y el aumento en la presión social, comunitaria y/o familiar sobre el paciente para el abandono del tratamiento (Reid, 2008).

Entre las barreras sociales documentadas a nivel global, la baja escolaridad (Bognounou, 2015), el desempleo, el diagnóstico a mayor edad, el hecho de ser un hombre que tiene relaciones sexuales con hombres (Saracino, 2018) y la inmigración (Saracino, 2013) se han asociado también a la pérdida al seguimiento y abandono de tratamiento.

No se han encontrado factores claramente asociados al retorno al seguimiento después de haber presentado un abandono al seguimiento, sin embargo, en un estudio publicado en 2014, se observó que los pacientes que retornaron a la atención tendían a presentarse inicialmente con CD4 más elevados, cargas virales suprimidas y facilidades para obtener atención médica (Cunningham, 2014)

### *Incidencia, prevalencia y factores que facilitan la pérdida al seguimiento en Latinoamérica*

En Latinoamérica, se han reportado pérdidas al seguimiento cercanas al 18.2% entre pacientes que inician TARV, siendo la mayoría de los pacientes hombres con presentación tardía o avanzada (Carriquiry, 2015). En el mismo estudio, la mortalidad a 5 años estimada en 16,996 sujetos de 7 países fue de 3.5% a 14%. Acorde a lo reportado, los factores de riesgo para mortalidad fueron mayor edad al diagnóstico, diagnóstico con menos de 350 células CD4+ por mm<sup>3</sup> y manifestaciones de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) al diagnóstico. En México, la transición entre los diferentes sistemas de salud (IMSS, ISSSTE, Seguro Popular) es compleja debido a dificultades burocráticas,

logísticas, sociales e inherentes al paciente. Lo anterior se refleja en que solamente el 30% de los pacientes que transitan de un sistema a otro logran un enrolamiento estable antes de los 5 meses (Sierra-Madero, 2019). No se han reportado los índices de reanudación de tratamiento posterior al abandono.

#### *Desenlaces de pacientes que pierden seguimiento y tratamiento*

Si bien se sabe que el TARV aumenta la sobrevida, la incorporación de los datos de pacientes que abandonan el seguimiento y tratamiento reduce los años de vida ganados en la población de pacientes con manejo ARV. En un estudio de 34 cohortes y de 102,306 pacientes, se observó que los años de vida ganados con el ARV disminuían de 2.1 (IC 95%, 1.6-2.3) a 1.7 (IC 95%, 1.1-2) cuando se incluían 13 cohortes en las que se registró la mortalidad de los pacientes con pérdida al seguimiento (Verguet, 2013). Se ha estimado que, en países de escasos recursos, la mortalidad de los pacientes con pérdida al seguimiento puede alcanzar hasta el 40%, especialmente en el caso de pacientes con menos de 100 células CD4+ por mm<sup>3</sup>, tuberculosis y niveles de hemoglobina menores a 10 mg/dL (Brinkhof, 2009). Los pacientes con presentación tardía y enfermedad avanzada son aquellos con presentación al diagnóstico con menos de 350 células CD4+ por mm<sup>3</sup> o manifestaciones definitorias de SIDA independientemente de las cuentas celulares y menos de 200 células CD4+ por mm<sup>3</sup> o manifestaciones definitorias de SIDA independientemente de las cuentas celulares, respectivamente (Antinori, 2011). Dichos pacientes pueden tener un riesgo 5 veces mayor de progresión de la enfermedad al comparar con la contraparte de pacientes diagnosticados en etapas tempranas (Monforte, 2011). La pérdida al seguimiento y abandono de tratamiento favorecen la progresión de la enfermedad y el consecuente aumento de carga viral y disminución de linfocitos CD4+. Lo anterior, aunado a la posibilidad de desarrollo de resistencias adquiridas debido a la interrupción del manejo TARV, podría predisponer a desenlaces desfavorables en la población que reanuda el seguimiento y tratamiento posterior al abandono de este. De la misma manera, el abandono al seguimiento puede jugar un papel en la transmisión. El regreso al seguimiento y tratamiento es un fenómeno poco estudiado; los

desenlaces de esta población no han sido objeto de investigaciones. Debido a lo anterior, no hay recomendaciones especiales para la población que reanuda seguimiento y tratamiento posterior a un abandono inicial.

### *Perspectivas y metas*

La Organización de las Naciones Unidas, por medio de la ONUSIDA, ha propuesto las siguientes tres metas en la cascada de atención (Levi, 2016):

1. Que en 2020 el 90% de las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico respecto al VIH.
2. Que en 2020 el 90% de las personas diagnosticadas con el VIH reciban terapia antirretroviral continuada.
3. Que en 2020 el 90% de las personas que reciben terapia antirretroviral tengan supresión viral.

En nuestro país, existen aún limitaciones para lograr las metas propuestas para la cascada de atención. Para el 2017, el 62% de los pacientes con infección por VIH recibían tratamiento (datos de ONUSIDA) Es necesario implementar medidas para lograr las metas establecidas.

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

En pacientes que viven con infección por VIH, la pérdida al seguimiento y la interrupción del tratamiento antirretroviral se asocian a peores desenlaces clínicos. Actualmente, en México se desconoce la frecuencia del abandono y reanudación a la atención clínica, sus causas y el impacto que tiene en los desenlaces clínicos. De la misma manera, no existen estudios dirigidos a la población que reanuda su atención. No se han estudiado las diferencias entre los grupos de pacientes con pérdida definitiva al seguimiento y pacientes con pérdida y posterior reanudación del seguimiento y tratamiento. Se han planteado las siguientes preguntas de investigación para la población de pacientes con diagnóstico de VIH atendidos en la Clínica de Inmunoinfectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (CI-INCMNSZ):

¿Cuál es la frecuencia del abandono al seguimiento?

¿Cuál es la frecuencia de retorno a la atención posterior a un abandono al seguimiento inicial?

¿Cuáles son los factores asociados a pérdida al seguimiento y abandono de tratamiento antirretroviral?

¿Cuáles son los factores asociados a pérdida al seguimiento y abandono de tratamiento antirretroviral en el grupo de pacientes que reanudan la atención?

¿Cuáles son las diferencias entre los factores de riesgo de abandono y pérdida entre los grupos de pacientes que abandonan de manera definitiva y los que posteriormente reanudan su atención?

## **JUSTIFICACIÓN**

Conocer los factores asociados a la pérdida de seguimiento, abandono de TARV y reanudación a la atención médica, facilitará la identificación de pacientes en riesgo. Es necesario estudiar los factores de riesgo para abandono al seguimiento y establecer si los pacientes que presentan abandono definitivo son sustancialmente diferentes a aquellos que presentan retención en la atención o abandono y posterior reanudación ya que se trata de pacientes que pudieran tener desenlaces diferentes. Encontrar factores asociados a cada grupo de pacientes podría permitir la implementación de estrategias para optimizar la retención en el cuidado y eventualmente, reforzar una adecuada cascada de cuidado de los pacientes que viven con VIH.

Conocer las diferencias entre los distintos grupos de pacientes facilitará la realización de más estudios que permitan diseñar intervenciones para los distintos grupos de pacientes.

Actualmente, no se ha caracterizado adecuadamente a la población de pacientes que presentan pérdida al seguimiento con o sin posterior retorno a la atención. De la misma manera, en nuestro país, la información con respecto a los factores de riesgo específicos para abandono al seguimiento es escasa. La población que

retorna a la atención posterior a un evento de pérdida es una población muy poco estudiada.

Es necesario estudiar a la población en cuestión con el fin de llegar a las metas comentadas propuestas por la Organización de las Naciones Unidas. El presente trabajo se centra en la necesidad de lograr la segunda meta establecida.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes que presentan retención en la atención, abandono definitivo al seguimiento y abandono con posterior reanudación del seguimiento son poblaciones distintas que presentaran diferentes factores asociados al enrolamiento.

## **OBJETIVOS**

### *Objetivo principal*

Describir la frecuencia de pacientes en la atención continua, pérdida definitiva al seguimiento y pérdida y posterior retorno a la atención en una cohorte de pacientes que reciben atención en la CI-INCMNSZ.

### *Objetivos específicos*

- i. Describir y analizar las características demográficas, clínicas y laboratoriales al ingreso a la atención de una cohorte de pacientes que viven con VIH.
- ii. Describir y analizar el tiempo de seguimiento, el número de eventos de pérdida al seguimiento, la probabilidad de mantener atención continua, la probabilidad de iniciar tratamiento y el tiempo a inicio de tratamiento en los grupos de estudio.
- iii. Identificar las características al ingreso a la atención que podrían asociarse a pertenecer a un subgrupo definido de pacientes (con retención en la atención, con pérdida definitiva y con pérdida y posterior retorno a la atención).

## METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo, unicéntrico, utilizando una cohorte retrospectiva. Se incluyó en el análisis a todos los pacientes que en algún momento fueran sido enrolados en la atención de la CI-INCMNSZ desde el 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2017. No se excluyó del análisis a ningún paciente. Los datos de variables faltantes se excluyeron del análisis. Se definieron los siguientes grupos:

1. Grupo 1- Pacientes con retención continua en la atención (RCA): aquellos pacientes que en ningún momento de su seguimiento presentaron ausencia de visitas clínicas o de recepción a medicamento por un periodo mayor o igual a 365 días.
2. Grupo 2- Pacientes con pérdida definitiva al seguimiento (PDS): aquellos pacientes que, en algún momento durante el seguimiento, presentaron una ausencia indefinida sin ninguna visita de seguimiento clínico o recepción de medicamento consignada posterior a la fecha de última consulta.
3. Grupo 3- Pacientes con pérdida al seguimiento y posterior retorno a la atención (PRA): aquellos pacientes que posterior a un periodo de 365 o más días sin visitas clínicas o de recepción de medicamento, tuvieron al menos visita clínica subsecuente. Dichos pacientes pudieron o no presentar un nuevo episodio de abandono temporal o definitivo.

Se registraron las siguientes variables para cada grupo de pacientes:

### *Variables desenlace principales:*

- Episodio de pérdida al seguimiento. Se define episodio de pérdida a aquel que se caracterice por ausencia de visitas clínicas y de recepción de medicamentos por un periodo de al menos 365 días. El episodio puede ser temporal o indefinido.
- Tiempo a pérdida al seguimiento. Se define como el tiempo transcurrido desde el enrolamiento hasta la última visita clínica y/o de recepción de medicamentos previo a un episodio de abandono al seguimiento.

- Tiempo a retorno al seguimiento desde la pérdida. Se define como el tiempo transcurrido desde la última visita registrada previo al episodio de abandono, hasta la siguiente visita clínica registrada. Necesariamente debe ser un tiempo mayor a 365 días.
- Tiempo al inicio de tratamiento antirretroviral. Se definirá como el tiempo transcurrido entre el enrolamiento y la fecha de indicación de un esquema de tratamiento antirretroviral en los pacientes que no hubieran recibido tratamiento previamente.
- Número de episodios de pérdida al seguimiento.

*Variables independientes al enrolamiento:*

- Edad al enrolamiento.
- Edad al diagnóstico de infección por VIH.
- Fecha de enrolamiento. Se definirá como la fecha establecida en la cual el paciente se registró como usuario de los servicios de la CI-INCMNSZ. No corresponde a la fecha de diagnóstico y puede o no corresponder con la primera visita al INCMNSZ.
- Modo de transmisión. Se clasificará el método probable de contagio de acuerdo con la presencia de factores de riesgo como hombres que tienen sexo con hombres, transmisión heterosexual y otros.
- Género. Se definirá en forma binaria masculino o femenino de acuerdo con el género asignado al nacer.
- Nivel socioeconómico. Se consignará el nivel socioeconómico brindado por el Departamento de Trabajo Social del INCMNSZ.
- Empleo remunerado. Se consignará su existencia de acuerdo con información brindada por el paciente en la entrevista inicial.
- Estado civil. Se clasificará de acuerdo con información brindada por el paciente en casado(a), soltero(a) u otro.
- Afiliación a seguridad social. Se definirá la presencia de afiliación a cualquier tipo de seguridad social diferente al Seguro Popular (IMSS, ISSSTE, SEDENA, PEMEX).

- Años de escolaridad. Se definirá como el número de años a partir de 1º de primaria durante los cuales se recibió educación en una institución escolar.
- Presencia de manifestaciones definitorias de SIDA al enrolamiento. Se definirá de acuerdo con la clasificación de Centers for Disease Control and Prevention
- Primera determinación de cuenta de linfocitos CD4 al enrolamiento. Se documentará el número de células CD4+ por mm<sup>3</sup>.
- Escala Karnofsky al enrolamiento. Se documentará puntaje de acuerdo con la funcionalidad del paciente al momento de la entrevista
- Historia de haber recibido tratamiento antirretroviral previo al enrolamiento o al momento del enrolamiento.
- Medicamentos antirretrovirales iniciados como primer esquema posterior al enrolamiento en los pacientes que no hubieran recibido manejo previo.
- Fecha de última consulta o visita de recepción de medicamento previa a ausencia de 365 o más días.
- Fecha de recuperación y retorno al seguimiento en caso de haber presentado pérdida temporal mayor a 365 días. Se definirá como la fecha consignada de visita clínica posterior a un episodio de abandono.

Se determinaron las variables pertinentes al enrolamiento en la atención para cada paciente asignado a uno de los grupos definidos previamente. Las variables se registraron a partir del expediente en cualquiera de sus formas y a partir de la base de datos de la CI-INCMNSZ.

Se consideró inicio de seguimiento desde la fecha de captación en atención médica. Se consignó la fecha de pérdida al seguimiento y abandono de tratamiento y se reanudó el seguimiento retrospectivo desde la primera fecha de reanudación de visitas clínicas hasta la fecha de última atención médica registrada en nuestra Institución hasta el último día de diciembre de 2018.

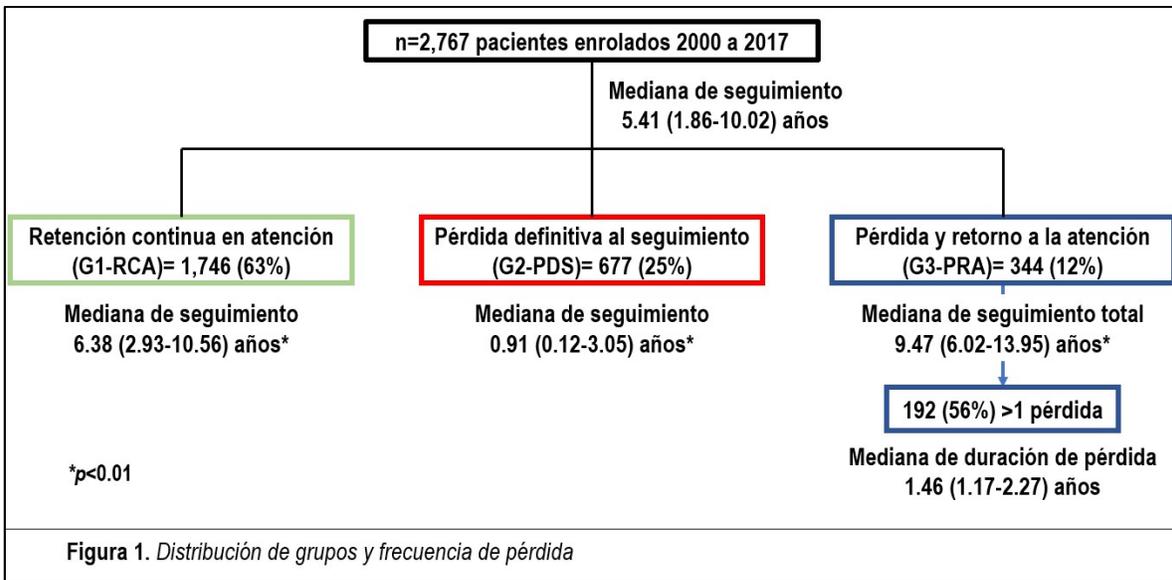
### *Análisis estadístico*

Se analizó la distribución de las variables entre los diferentes grupos de pacientes (RCA, PDS, PRA). Se registraron medias y desviación estándar o medianas y percentiles de acuerdo con la distribución de las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se registraron y se analizaron como proporciones. Se excluyeron del análisis las variables con ausencia de datos registrados mayor al 10%. Se realizó un análisis univariado de acuerdo con los factores consignados y los grupos de pacientes. Se utilizó Chi<sup>2</sup>, ANOVA y Kruskal-Wallis en los casos meritorios. Se realizó un análisis multivariado para las variables con relación significativa en el análisis univariado para establecer una relación entre los factores y su pertenencia a un subgrupo de pacientes. Se calculó el tiempo a diferentes desenlaces y la probabilidad de presentar dicho desenlace ajustado a las variables acordes en cada caso. Se tomó un número de muestra fijo dado por el número de pacientes enrolados en atención de la CI-INCMNSZ del 1º enero del 2000 a 31 de diciembre del 2017.

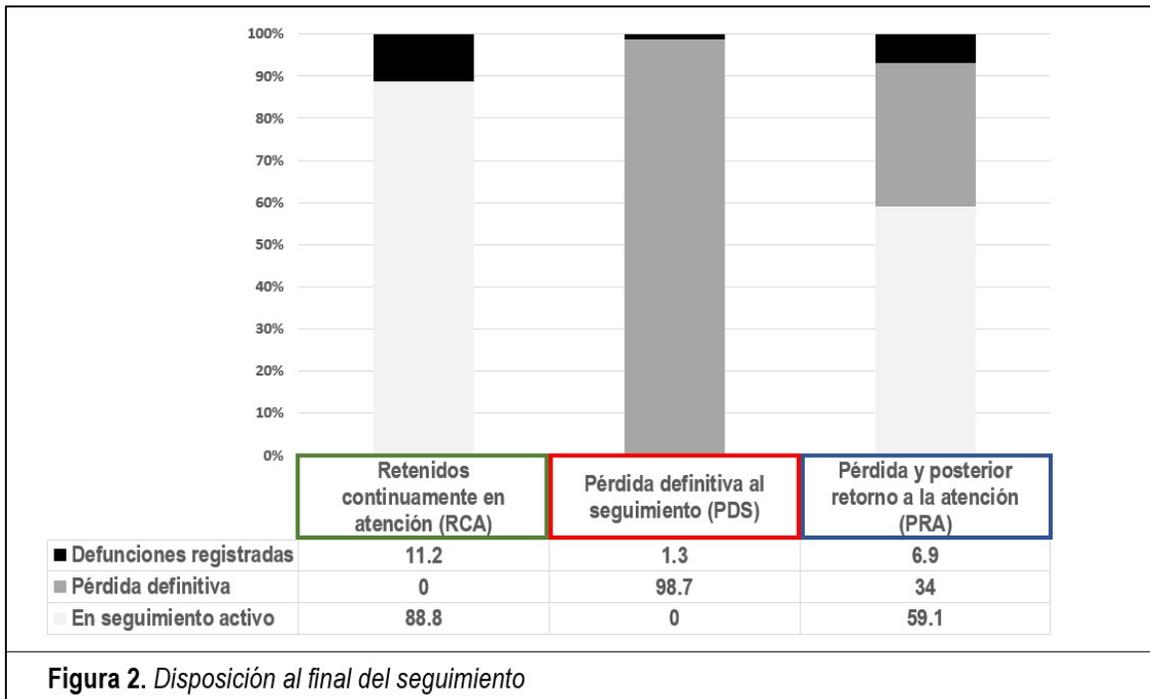
## **RESULTADOS**

### *Distribución de grupos y frecuencia de pérdida*

Se incluyó a 2,767 pacientes en el análisis. El 63.1% de los pacientes se mantuvo con retención continua en atención (grupo RCA) mientras que el 24.5% y el 12.4% de los pacientes presentaron pérdida definitiva al seguimiento (PDS) y pérdida con retorno a la atención (PRA), respectivamente. La mediana de seguimiento de la cohorte fue de 5.41 (1.86-10.02) años. La diferencia entre las medianas de seguimiento entre los tres grupos fue estadísticamente significativa, teniendo la mayor mediana de tiempo de seguimiento el grupo con PRA [9.5 (6.0-13.9) años]. El 56% de los pacientes del grupo PRA presentó más de un episodio de pérdida. La mediana de duración del evento de pérdida en los pacientes del grupo con PRA fue de 1.46 (1.17-2.27) años. La distribución se muestra en la figura 1.



La figura 2 muestra la disposición final de los pacientes al final del seguimiento. Se registró defunción en el 11.2% de los pacientes con RCA. Los grupos con pérdida presentaron una menor cantidad de defunciones registradas (1.3% en el grupo PDS y 6.9% en el grupo PRA). El 34% de los pacientes del grupo PRA eventualmente presentó pérdida definitiva al seguimiento.



### *Características demográficas*

Se observaron diferencias significativas entre los grupos (tabla 1). Los pacientes de los grupos con pérdida (PDS y PRA) eran más jóvenes al enrolamiento al comparar con el grupo RCA ( $p < 0.01$ ). Se observó una menor proporción de hombres en los grupos con pérdida al seguimiento (85.8% en el grupo con PDS y 86.0% en el grupo con PRA) al comparar con el grupo con RCA (89.8%). La diferencia fue estadísticamente significativa al comparar entre grupos ( $p < 0.01$ ). El modo de transmisión fue significativamente diferente ( $p < 0.01$ ) entre grupos ya que el grupo RCA mostró una frecuencia más elevada de transmisión entre hombres que tienen sexo con hombres (70.8% vs 66.1% en el grupo PDS y 68.8% en el grupo PRA) mientras que los grupos con pérdida mostraron una frecuencia más elevada de transmisión heterosexual (27.6% en el grupo PDS y 29.4% en el grupo PRA vs 25.6% en el grupo RCA). Los pacientes con pérdida se enrolaron más frecuentemente en años más lejanos mientras que los pacientes con RCA se enrolaron más frecuentemente en años posteriores ( $p < 0.01$ ). La proporción de pacientes con bajo nivel socioeconómico fue mayor en el grupo con RCA al comparar con el grupo de pacientes con pérdida (79.9% vs 77.9% en el grupo con PDS y 74.1% en el grupo PRA,  $p < 0.05$ ). No se observaron diferencias en la frecuencia de empleo remunerado, escolaridad ni estado civil. La proporción de usuarios con seguridad social fue más alta en los grupos asociados a pérdida (15.6% en PDS y 13.2% en PRA) que en el grupo con RCA (5.84%), sin embargo, la disponibilidad de datos para este rubro fue limitada (más del 20% de datos no disponibles por grupo) por lo que no se incluyó en el análisis.

**Tabla 1.** Características demográficas al enrolamiento

	<b>Grupo 1: RCA</b> n= 1,746 (63.1%)	<b>Grupo 2: PDS</b> n= 677 (24.4%)	<b>Grupo 3: PRA</b> n= 344 (12.4%)	<i>p</i>
<b>Edad al inicio al enrolamiento, m(RIC)</b>	35 (28-43)	33 (28-41)	32 (27-38)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Sexo hombre, n(%)</b>	1,568 (89.8)	581 (85.8)	296 (86.0)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Modo de transmisión, n(%)</b>				<b>&lt;0.01</b>
Hombre que tienen sexo con hombres	1,159 (70.8)	410 (66.1)	229 (68.8)	
Transmisión heterosexual	419 (25.6)	171 (27.6)	98 (29.4)	
Otro	58 (3.6)	39 (6.3)	6 (1.8)	
<b>Año de ingreso a la atención, n(%)</b>				<b>&lt;0.01</b>
De 2000 al 2004	269 (15.4)	241 (35.6)	172 (50.0)	
Del 2005 al 2008	353 (20.2)	164 (24.2)	75 (21.8)	
Del 2009 al 2012	439 (25.1)	156 (23.0)	66 (19.1)	
Del 2013 en adelante	685 (39.2)	116 (17.1)	31 (9.0)	
<b>Empleo remunerado, n(%)</b>	955 (57.4)	388 (61.8)	208 (62.1)	0.07
<b>Bajo nivel socio-económico, n(%)</b>	1378 (79.9)	516 (77.9)	255 (74.1)	<b>0.04</b>
<b>Baja Escolaridad, n(%)</b>	375 (22.6)	161 (26.6)	72 (22.2)	0.11
<b>Matrimonio, n(%)</b>	214 (12.8)	97 (15.2)	42 (12.8)	0.29

### *Características clínicas al enrolamiento*

Si bien no existió una diferencia en la proporción de pacientes con eventos definitorios de SIDA (EDS) entre los grupos, se observó que los pacientes RCA se enrolaron con cuentas de células CD4+ más bajas que los pacientes con pérdida. Se observó que el 51.1% de los pacientes con RCA se enroló con menos de 200 CD4+/uL. El 49.8% los pacientes del grupo con PDS y 36.4% de los pacientes del grupo PRA se enrolaron con menos de 200 CD4+/uL. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) y fue dada sobre todo por el grupo con PRA. En este último grupo se observó que el 42.6% se enroló con cuentas de CD4 mayores a 350 células/uL. Los pacientes con RCA se enrolaron con puntajes en escalas de funcionalidad menos favorables. El 8.1% de dichos pacientes presentaron Karnofsky  $\leq 80$ , mientras que de los pacientes con PDS y PRA presentaron dicha puntuación en 5.7% y 1.2% de los casos, respectivamente ( $p < 0.01$ ). La proporción de pacientes sin tratamiento al enrolamiento fue significativamente mayor en el grupo con RCA (71.2% vs 58.4% en el grupo con PDS y 63.2% en el grupo con PRA,  $p < 0.01$ ). Los resultados se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2.** Características clínicas al enrolamiento

	<b>Grupo 1: RCA</b> n= 1,746 (63.1%)	<b>Grupo 2: PDS</b> n= 677 (24.4%)	<b>Grupo 3: PRA</b> n= 344 (12.4%)	p
<b>Eventos SIDA, n(%)</b>	571 (33.9)	223 (35.2)	114 (33.8)	0.82
<b>Cuenta de CD4+ c/uL, m(RIC)</b>	191.5 (58-378)	200.5 (74-371)	292 (120-479)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Cuenta de CD4+ c/uL, n(%)</b>				<b>&lt;0.01</b>
CD4 <200 c/uL	884 (51.1)	310 (49.8)	125 (36.4)	
CD4 200-349 c/uL	371 (21.5)	139 (22.5)	72 (20.0)	
CD4 ≥350 c/uL	475 (27.5)	173 (27.8)	146 (42.6)	
<b>Karnofsky ≤80, n(%)</b>	136 (8.1)	37 (5.7)	4 (1.2)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Sin TARV previo, n(%)</b>	1,224 (71.2)	223 (58.4)	208 (63.2)	<b>&lt;0.01</b>

### *Tratamiento antirretroviral*

Existieron diferencias entre grupos de acuerdo con el tipo de primer régimen de TARV utilizado (tabla 3). El grupo con RCA presentó frecuencias más altas de uso de inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (74.5% vs 65.8% en el grupo PDS y 70.8% en el grupo PRA). El uso de inhibidores de proteasa fue más frecuente en los grupos con pérdida (22.6% en el grupo PDS y 19.3% en el grupo con PRA vs 16.1% en el grupo con RCA). Se observaron diferencias entre grupos en cuanto al tiempo de inicio a tratamiento. El grupo con RCA inicio TARV dentro de una mediana de 2.0 (0.0-6.6) semanas posteriores al enrolamiento mientras que el grupo con PDS inició manejo dentro de una mediana de 3.3 (0.3-12.4) semanas posteriores al tratamiento. El grupo con un inicio de tratamiento más tardío fue el grupo con PRA; dicho grupo inicio TARV dentro de una mediana de 6.0 (0.6-89.1) semanas posteriores al enrolamiento. Las diferencias fueron significativas ( $p < 0.01$ ).

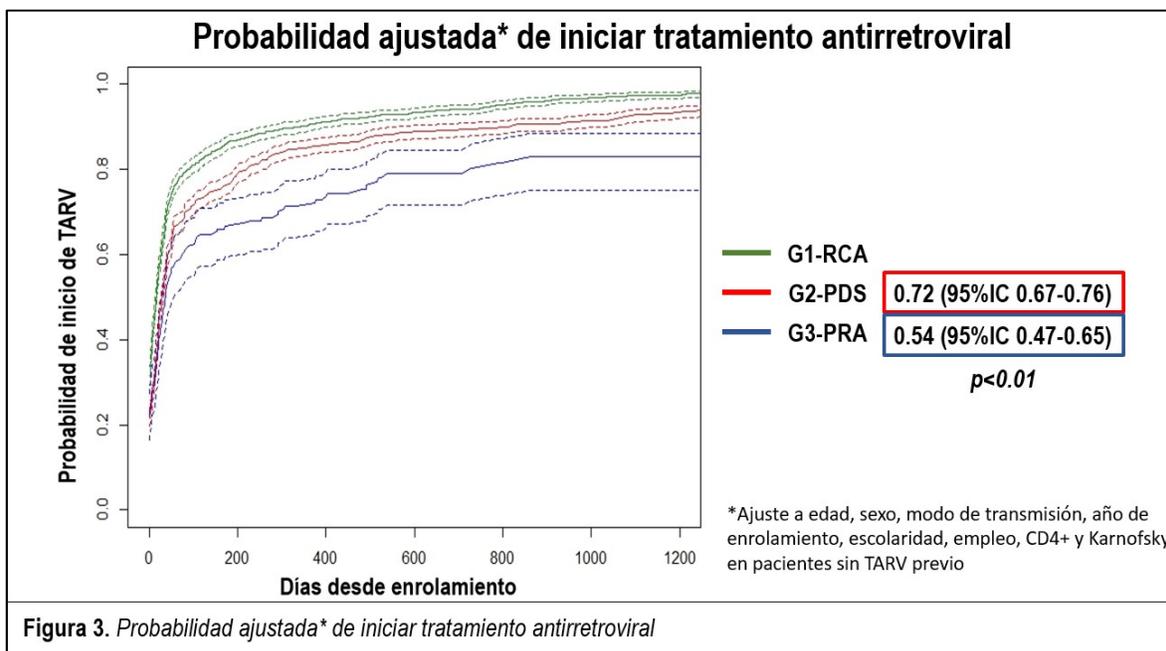
**Tabla 3.** Tratamiento antirretroviral\*

	Grupo 1: RCA n= 1,208 (71.0%)	Grupo 2: PDS n= 292 (17.1%)	Grupo 3: PRA n= 202 (11.9%)	p
2 ITRAN + 1 ITRNN, n(%)	900 (74.5)	192 (65.8)	143 (70.8)	<b>&lt;0.01</b>
2 ITRAN + 1 IP, n(%)	195 (16.1)	66 (22.6)	39 (19.3)	
2 ITRAN + 1 INSTI, n(%)	56 (4.6)	6 (2.1)	6 (3.0)	
Otro, n(%)	57 (4.7)	29 (9.5)	14 (6.9)	
Semanas a inicio, m(RIC)	2.0 (0.0-6.6)	3.3 (0.3-12.4)	6.0 (0.6-89.1)	<b>&lt;0.01</b>

\* Análisis restringido a pacientes sin exposición previa a TARV previo al enrolamiento

Entre los pacientes que no habían recibido TARV previo al enrolamiento, se observó que 9.6% de los pacientes del grupo con PDS no inició TARV previo al episodio de pérdida. El 1.9% de los pacientes del grupo con RCA y el 3.4% de los pacientes del grupo con PRA no iniciaron TARV durante su seguimiento. La diferencia fue significativa entre grupos ( $p < 0.01$ ). De los 202 pacientes que iniciaron tratamiento en el grupo PRA, 54 (26.8%) lo hicieron posterior a su primer episodio de ausencia.

Al comparar con el grupo con RCA, la probabilidad ajustada de inicio de TARV fue menor en los grupos con pérdida. El grupo con RCA tuvo la menor probabilidad ajustada de inicio de tratamiento (figura 3).



**Figura 3.** Probabilidad ajustada\* de iniciar tratamiento antirretroviral

### Eventos de pérdida

La mediana de tiempo a primera pérdida fue de 1.3 (0.2-3.4) años. Se observó una diferencia significativa en la mediana de años a primera pérdida entre los grupos PDS y PRA (0.9 [0.1-3.1] vs 1.8 [0.8-4.1],  $p < 0.01$ . Figura 4). Los pacientes que presentaron PRA se mantuvieron con pérdida al seguimiento por una mediana de 1.46 (1.17-2.27) años. Entre los pacientes que presentaron PRA, el 34% de los pacientes presentó un episodio de pérdida definitiva posterior a su retorno a la atención.

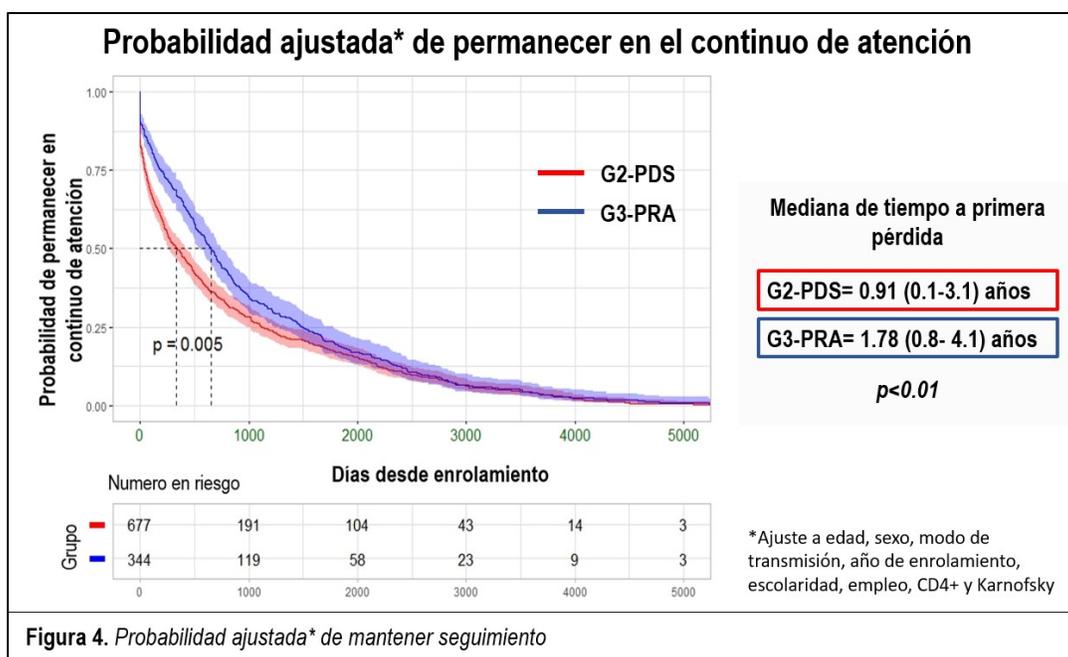


Figura 4. Probabilidad ajustada\* de mantener seguimiento

### Análisis multivariado

Los resultados del análisis multivariado se muestran en la tabla 4. Tomando como referencia al grupo con RCA, el haberse enrolado a mayor edad y en años más recientes, así como el no haber estado expuesto a TARV previo se asoció a una menor probabilidad de pertenencia a los grupos con pérdida. El haber reportado un modo de transmisión diferente a transmisión entre hombres que tienen sexo con hombres se asoció a una mayor probabilidad de pertenencia al grupo con PDS. El no tener un empleo remunerado se asoció a una menor probabilidad de pertenecer al grupo con PDS. El enrolamiento con cuentas de CD4+ mayores a

350 células/uL se asoció a una mayor probabilidad de pertenecer al grupo con PRA. El resto de los factores con relación significativa en el análisis multivariado (incluido el tipo de primer esquema de TARV) no mostró relación con pertenencia a cualquiera de los grupos con pérdida.

**Tabla 4.** Variables asociadas con pertenencia a los grupos con pérdida\* en el análisis multivariado

	<b>G2:PDS- HR (95%IC)</b>	<b>p</b>	<b>G3:PRA- HR (95%IC)</b>	<b>p</b>
<b>Edad al enrolamiento</b>	0.87 (0.77-0.98)	<b>0.02</b>	0.72 (0.62-0.84)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Modo de transmisión</b>				
HSH	1.07 (0.78-1.47)	0.68	0.85 (0.58-1.25)	0.40
Otro	1.88 (1.05-3.37)	<b>0.03</b>	0.37 (0.13-1.04)	0.06
<b>Año de enrolamiento<sup>a</sup></b>				
Del 2005 al 2008	0.62 (0.46-0.84)	<b>&lt;0.01</b>	0.32 (0.22-0.46)	<b>&lt;0.01</b>
Del 2009 al 2012	0.43 (0.31-0.60)	<b>&lt;0.01</b>	0.21 (0.14-0.32)	<b>&lt;0.01</b>
Del 2013 en adelante	0.21 (0.15-0.29)	<b>&lt;0.01</b>	0.06 (0.04-0.10)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Empleo remunerado</b>	0.74 (0.58-0.95)	<b>0.02</b>	0.85 (0.63-1.15)	0.29
<b>Nivel de CD4<sup>b</sup></b>				
CD4 200-349 c/uL	0.84 (0.63-1.12)	0.23	1.14 (0.79-1.65)	0.48
CD4 ≥350 c/uL	0.87 (0.65-1.16)	0.33	2.53 (1.82-3.52)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Sin TARV previo</b>	0.49 (0.38-0.64)	<b>&lt;0.01</b>	0.58 (0.42-0.79)	<b>&lt;0.01</b>

\* Se tomó como comparador al grupo con retención continua en la atención

<sup>a</sup> Se tomó como referencia enrolamiento de 2000 a 2004

<sup>b</sup> Se tomo como referencia nivel de CD4+ <200 c/uL

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el 36.9% de los pacientes presentaron algún tipo de pérdida al seguimiento. El grupo con pérdida y retorno a la atención representó un porcentaje considerable de los pacientes con algún tipo de pérdida al seguimiento (33.7%). El grupo de pacientes con PRA mantuvo un riesgo de pérdida al seguimiento, evidenciado por la alta tasa de eventos subsecuentes de pérdida posteriores a la reanudación de la atención (56%). Llama la atención que cerca de un tercio (34%) de los pacientes que eventualmente retornaron a la atención, presentaron un episodio de pérdida definitiva al seguimiento posterior. El riesgo de pérdida permanece en los pacientes que tuvieron algún evento previo por lo que es importante mantener un seguimiento cercano una vez reanudada la atención. La

proporción de defunciones fue diferente entre los grupos, sin embargo, se trata de un desenlace difícil de interpretar en nuestro estudio debido a un subregistro de desenlaces en los pacientes que no mantienen una atención activa en el Instituto. El análisis univariado y multivariado reflejaron profundas diferencias entre los grupos. Llama la atención en el análisis univariado, los grupos con pérdida mostraron frecuencias más altas de uso de inhibidores de proteasa con respecto al grupo con RCA. Lo anterior puede explicarse debido al su uso más frecuente como primera línea en años más distantes, mismos durante los cuales se enrolaron con mayor frecuencia los integrantes de los grupos PDS y PRA. El análisis multivariado ajustado reveló que los grupos con pérdida se caracterizaron por enrolarse a edades más jóvenes, en años más distantes y con historia de tratamiento antirretroviral previo. El hecho de que los grupos con pérdida se hayan enrolado en años más distantes podría explicarse debido que el enrolarse en años más distantes aumenta el tiempo de exposición a pérdida. El análisis se ajustó al año de enrolamiento. Si bien ambos grupos con pérdida (PDS y PRA) compartieron las características previamente mencionadas, existen diferencias específicas para cada grupo. El grupo con PDS mostró una asociación con un método de transmisión no sexual y la presencia de empleo remunerado al enrolamiento. El grupo con PRA mostró una asociación con cuentas más altas de CD4+ al enrolamiento. La probabilidad ajustada de inicio de tratamiento previo al primer episodio de pérdida o muerte fue menor en los grupos con pérdida, sobre todo en el grupo con PRA. El tiempo a inicio de tratamiento fue menor en el grupo con RCA y significativamente mayor en el grupo con PRA. Si bien no se analizó la relación entre inicio de tratamiento y abandono, la opinión de los autores es que dicho hallazgo debe de reforzar el conocido concepto de un tratamiento temprano, mismo cuyos beneficios ya son ampliamente conocidos. Es posible que el inicio de tratamiento pueda ser un factor protector para evitar pérdida al seguimiento, sin embargo, son necesarios más estudios para llegar definitivamente a esta conclusión. Llama también la atención el hecho de que los pacientes con PRA presentaron un evento de pérdida al seguimiento más tardío que los pacientes con PDS. Lo anterior sugiere que hay una ventana de tiempo para la implementación

de medidas para evitar la pérdida al seguimiento en pacientes que se enrolan sin datos de enfermedad avanzada como fue el grupo de pacientes con PRA.

Nuestros resultados contrastan con lo publicado en la literatura ya que como se ha establecido antes, el hecho de presentar enfermedad avanzada al diagnóstico, edades avanzadas, modos de transmisión entre HSH, bajo nivel socioeconómico, baja escolaridad, entre otros, se han descrito como factores asociados a pérdida al seguimiento. Las diferencias pudieran deberse a que nuestro centro es un hospital de referencia que no necesariamente atiende una cohorte de pacientes representativa para otros centros nacionales o internacionales. Nuestros resultados sugieren que nuestra cohorte de pacientes presenta factores de riesgo específicos que deben de ser abordados. Lo anterior concuerda con el hecho de que cada cohorte de pacientes presenta factores de riesgo de abandono diferentes y acorde a la población global a la que pertenece, hecho demostrado en la heterogeneidad de los factores asociados a abandono publicados en diferentes estudios a nivel internacional. Por otra parte, resalta que la población que presenta PRA se enroló con cuentas de CD4+ elevadas. Lo anterior es acorde a lo publicado previamente en el único estudio conocido por los autores llevado a cabo en esta población (Cunningham, 2014). Es necesario investigar al grupo de pacientes con cuentas de CD4+ más elevadas al enrolamiento. Múltiples preguntas de investigación se desprenden de esta observación, entre ellas, la posibilidad de que los pacientes abandonen la atención por tener una percepción de salud aumentada debido al hecho de que tienen menor sintomatología, por ejemplo.

El presente estudio cuenta con las limitaciones inherentes a su naturaleza retrospectiva y unicéntrica, lo cual podría limitar la validez externa de los resultados. De la misma manera, consideramos una limitación el subregistro de desenlaces de los pacientes con pérdida, así como la ausencia de registro de variables al retorno a la atención de los pacientes que presentaron PRA. Sin duda es necesario ampliar las investigaciones en este grupo de pacientes y realizar estudios multicéntricos que permitan generalizar resultados con el fin de implementar medidas universales para prevenir el abandono al seguimiento. La

afiliación a un sistema de seguridad social podría jugar un papel de importancia capital en la pertenencia a cada uno de los grupos de estudio por lo que es necesario el estudio de dichas poblaciones en función de la afiliación a algún sistema de salud del país. Otros aspectos sociales que podrían jugar un papel importante en el abandono al seguimiento y que no se estudiaron son la situación de calle, la violencia social y la facilidad de acceso a la salud. Cabe recalcar que la escolaridad de nuestros pacientes fue elevada al comparar con la media nacional (9.1 grados de acuerdo al INEGI), lo cual pudiera limitar la generalización de nuestros resultados. No fue posible determinar si los pacientes con abandono al seguimiento presentan pérdida debido a no contar con un inicio de tratamiento o no inician tratamiento debido a que abandonan el seguimiento previo al manejo. El hecho de que el tiempo a pérdida sea mayor que el tiempo a inicio de tratamiento y que el inicio de tratamiento sea significativamente más temprano en los grupos con retención en la atención, sugiere que el inicio oportuno de tratamiento puede jugar un papel importante en el abandono al seguimiento. El beneficio de tratamiento temprano es ampliamente conocido, sin embargo, es necesario realizar estudios para establecer una relación directa con el abandono al seguimiento.

El presente trabajo constituye, de acuerdo con la revisión realizada por los autores, el primer estudio realizado con el fin de analizar a la población con pérdida y retorno a la atención en América Latina. Lo anterior recalca la importancia de extender el estudio de esta población a través de las diferentes cohortes a nivel internacional.

## **CONCLUSIÓN**

Existen diferencias entre los grupos estudiados. Los pacientes que retornan a la atención mantienen un elevado riesgo para presentar eventos de pérdida futuros por lo que es necesario mantener un seguimiento cercano posterior al retorno. Es necesario optimizar el tiempo a inicio de tratamiento ya que existe la posibilidad de que el inicio de TARV tenga un papel en la prevención del abandono al

seguimiento. El hecho de que los pacientes con cuentas de CD4+ más elevadas al diagnóstico presenten más frecuentemente pérdida con retorno a la atención, obliga a mantener un seguimiento cercano aun cuando no tengan una enfermedad avanzada. Consideramos necesario implementar un programa de búsqueda activa, investigar las causas y las condiciones a la pérdida y al retorno a la atención y ampliar los estudios a otras cohortes.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis asesores el gran apoyo brindado. De la misma manera, agradezco profundamente la ayuda del Dr. Pablo F Belaunzarán y la Dra. Yanink N Caro. Agradezco también al personal de la Clínica de Inmunoinfectología, a Rocío Velázquez y al equipo de residentes al cual pertenezco. Por último, agradezco a los pacientes por los conocimientos brindados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agwu, A. L., Lee, L., Fleishman, J. A., Voss, C., Yehia, B. R., Althoff, K. N., ... & Gaur, A. H. (2015). Aging and loss to follow-up among youth living with human immunodeficiency virus in the HIV Research Network. *Journal of Adolescent Health, 56*(3), 345-351.
2. Antinori, A., Coenen, T., Costagliola, D., Dedes, N., Ellefson, M., Gatell, J., ... & Mocroft, A. (2011). Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV medicine, 12*(1), 61-64.
3. Bailey, H., Semenenko, I., Pilipenko, T., Malyuta, R., Thorne, C., & Ukraine European Collaborative Study Group. (2010). Factors associated with abandonment of infants born to HIV-positive women: results from a Ukrainian birth cohort. *AIDS care, 22*(12), 1439-1448.
4. Bognounou, R., Kabore, M., Diendéré, A., Diallo, I., Sagna, Y., Guira, O., ... & Drabo, Y. J. (2015). Caractéristiques des patients «perdus de vue» et facteurs déterminants de la perte de vue au cours du suivi des patients infectés par le VIH à Ouagadougou, Burkina Faso. *Bulletin de la Société de pathologie exotique, 108*(3), 197-200.
5. Brinkhof, M. W., Pujades-Rodriguez, M., & Egger, M. (2009). Mortality of patients lost to follow-up in antiretroviral treatment programmes in resource-limited settings: systematic review and meta-analysis. *PloS one, 4*(6), e5790.

6. Bucciardini, R., Fragola, V., Abegaz, T., Lucattini, S., Halifom, A., Tadesse, E., ... & Terlizzi, R. (2015). Retention in care of adult HIV patients initiating antiretroviral therapy in Tigray, Ethiopia: a prospective observational cohort study. *PloS one*, *10*(9), e0136117.
7. Carriquiry, G., Fink, V., Koethe, J. R., Giganti, M. J., Jayathilake, K., Blevins, M., ... & Padgett, D. (2015). Mortality and loss to follow-up among HIV-infected persons on long-term antiretroviral therapy in Latin America and the Caribbean. *Journal of the International AIDS Society*, *18*(1), 20016.
8. Chi, B. H., Yiannoutsos, C. T., Westfall, A. O., Newman, J. E., Zhou, J., Cesar, C., ... & Sirisanthana, T. (2011). Universal definition of loss to follow-up in HIV treatment programs: a statistical analysis of 111 facilities in Africa, Asia, and Latin America. *PLoS medicine*, *8*(10), e1001111.
9. Cunningham, C. O., Buck, J., Shaw, F. M., Spiegel, L. S., Heo, M., & Agins, B. D. (2014). Factors associated with returning to HIV care after a gap in care in New York State. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, *66*(4), 419.
10. de Almeida, M. C., de Jesus Pedrosa, N., van Keulen, M. D. S. L., Jácome, G. P. O., Fernandes, G. C., Yokoo, E. M., & Tuboi, S. H. (2014). Loss to follow-up in a cohort of HIV-infected patients in a regional referral outpatient clinic in Brazil. *AIDS and Behavior*, *18*(12), 2387-2396.
11. Di Biagio, A., Cozzi-Lepri, A., Prinapori, R., Angarano, G., Gori, A., Quirino, T., ... & Castagna, A. (2016). Discontinuation of initial antiretroviral therapy in clinical practice: moving toward individualized therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, *71*(3), 263.
12. Di Biagio, A., Cozzi-Lepri, A., Prinapori, R., Angarano, G., Gori, A., Quirino, T., ... & Antinori, A. (2014). Treatment discontinuation in HIV-1 infected individuals starting their first-line HAART after 2008: data from the Isona Foundation Study Cohort. *Journal of the International AIDS Society*, *17*(4).
13. Eguzo, K. N., Lawal, A. K., Umezurike, C. C., & Eseigbe, C. E. (2015). Predictors of Loss to Follow-up Among HIV-infected Patients in a Rural South-Eastern Nigeria Hospital: A 5-year Retrospective Cohort Study. *Annals of medical and health sciences research*, *5*(6), 373-378.
14. Graham, S. M., Raboud, J., McClelland, R. S., Jaoko, W., Ndinya-Achola, J., Mandaliya, K., ... & Bayoumi, A. M. (2013). Loss to follow-up as a competing risk in an observational study of HIV-1 incidence. *PloS one*, *8*(3), e59480.
15. Levi, J., Raymond, A., Pozniak, A., Vernazza, P., Kohler, P., & Hill, A. (2016). Can the UNAIDS 90-90-90 target be achieved? A systematic analysis of national HIV treatment cascades. *BMJ global health*, *1*(2), e000010.
16. Manfredi, R. (2002). Long-term maintenance antiretroviral therapy with saquinavir hard gel, after voluntary abandonment of successful induction HAART. *Journal of chemotherapy*, *14*(2), 185-188.

17. Monforte, A. D. A., Cozzi-Lepri, A., Girardi, E., Castagna, A., Mussini, C., Di Giambenedetto, S., ... & Caputo, S. L. (2011). Late presenters in new HIV diagnoses from an Italian cohort of HIV-infected patients: prevalence and clinical outcome. *Antivir Ther*, *16*(7), 1103-1112.
18. ONUSIDA, datos tomados de <https://www.unaids.org/>
19. Reid, S. E., Mulenga, L. B., Folk, W. R., Tambatamba, B. C., & Chi, B. H. (2008). Abandonment of antiretroviral therapy: a potential barrier to scale-up in sub-Saharan Africa. *SAMJ: South African Medical Journal*, *98*(6), 448-450.
20. Saracino, A., Tartaglia, A., Trillo, G., Muschitiello, C., Bellacosa, C., Brindicci, G., ... & Angarano, G. (2014). Late presentation and loss to follow-up of immigrants newly diagnosed with HIV in the HAART era. *Journal of immigrant and minority health*, *16*(4), 751-755.
21. Saracino, A., Zaccarelli, M., Lorenzini, P., Bandera, A., Marchetti, G., Castelli, F., ... & Ammassari, A. (2018). Impact of social determinants on antiretroviral therapy access and outcomes entering the era of universal treatment for people living with HIV in Italy. *BMC public health*, *18*(1), 870.
22. Selik, R. M., Mokotoff, E. D., Branson, B., Owen, S. M., Whitmore, S., & Hall, H. I. (2014). Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, *63*(3), 1-10.
23. Sierra-Madero, J. G., Belaunzaran-Zamudio, P. F., Crabtree-Ramírez, B., & Magis-Rodriguez, C. (2019). Mexico's fragmented health system as a barrier to HIV care. *The Lancet HIV*, *6*(2), e74-e75.
24. Tang, W., Huan, X., Zhang, Y., Mahapatra, T., Li, J., Liu, X., ... & Gu, C. (2015). Factors associated with loss-to-follow-up during behavioral interventions and HIV testing cohort among men who have sex with men in Nanjing, China. *PLoS One*, *10*(1), e115691.
25. Verguet, S., Lim, S. S., Murray, C. J., Gakidou, E., & Salomon, J. A. (2012). Incorporating loss to follow-up in estimates of survival among HIV-infected individuals in sub-Saharan Africa enrolled in antiretroviral therapy programs. *The Journal of infectious diseases*, *207*(1), 72-79.
26. Xu, J. F., Ming, Z. Q., Zhang, Y. Q., Wang, P. C., Jing, J., & Cheng, F. (2017). Family support, discrimination, and quality of life among ART-treated HIV-infected patients: a two-year study in China. *Infectious diseases of poverty*, *6*(1), 152.
27. Zago, A. M., Morelato, P., Endringer, E. D. A., Dan, G. D. F., Ribeiro, E. M., & Miranda, A. E. (2012). Abandonment of Antiretroviral Therapy among HIV-Positive Patients Attended at the Reference Center for HIV/AIDS in Vitória, Brazil. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, *11*(1), 5-8.