



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**PREVALENCIA DE FALLA VIROLOGICA Y FACTORES
ASOCIADOS EN PACIENTES CON VIH/SIDA EN TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

P R E S E N T A

BENJAMÍN ORTEGA FLORES

T U T O R D E T E S I S

DRA SILVIA MARTÍNEZ JIMÉNEZ

TITULAR DE CURSO

DR. CÉSAR RIVERA BENITEZ

Facultad de Medicina



Ciudad Universitaria, CD. MX. 2018



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.

INDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	11
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	36
REFERENCIAS.....	37
ANEXO.....	38

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

A fin de reducir nuevas infecciones por VIH, mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad por SIDA, la Organización Mundial de la Salud estableció dentro de sus metas a alcanzar en 2020 dentro de las cuales, se encuentra aumentar al 90% la proporción de personas bajo tratamiento con carga viral indetectable.

El nivel de RNA del VIH en plasma, conocido como carga viral, es el principal marcador utilizado para monitorizar la respuesta al tratamiento antirretroviral y la supresión viral se define como un resultado por debajo del límite inferior de detección y carga viral indetectable como <200 copias/ml.

La incidencia de falla virológica se reporta a nivel mundial entre 1.1-4.5 por 100 personas/año. Dentro de los factores que se han asociado de manera independiente a falla virológica se encuentra tener edad menor de 40 años, la adherencia subóptima al tratamiento, es decir, ingesta de fármaco menor al 90%, haber perdido seguimiento, así como tener estados avanzados de la enfermedad (Etapa 3 o 4 OMS).

JUSTIFICACIÓN: El fallo del esquema de tratamiento antirretroviral ocasiona complicaciones, como menor cantidad de fármacos disponibles en caso de intolerancia o interacciones, mayores efectos adversos, e incremento de los costos. Debido a lo anterior, es importante conocer el rango de falla de los esquemas terapéuticos, e identificar a los pacientes que se encuentran en riesgo, para poder desarrollar estrategias de manejo oportuno y prevención de más casos de fallo terapéutico.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de falla virológica en los pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA que se encuentran en tratamiento antirretroviral en la Clínica de VIH del Hospital General de México.

METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal. Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en seguimiento por la Clínica de VIH/SIDA del Servicio de Infectología del Hospital General de México, de cualquier género, edad entre 18 y 75 años, con reporte de carga viral de VIH detectable mayor de 200 copias/ μ l a pesar de al menos 6 meses de tratamiento antirretroviral o elevación de la carga viral después de haber estado indetectable.

RESULTADOS: Se encontró que la Prevalencia de falla virológica en pacientes de la Clínica de VIH/SIDA del Hospital General de México es de 14.7%, similar a la reportada en la literatura mundial, y que los factores como tener estadio clínico C3 (OR 2.83; $p=0.015$), tener más de 10 años de tratamiento antirretroviral (OR 7.6; $p=0.0001$), así como haber iniciado tratamiento previo a la era de la terapia antirretroviral altamente efectiva (OR 1.27; $p=0.001$) incrementan el riesgo de falla virológica. Por otra parte, se encontró como factor protector el tener adherencia farmacológica mayor al 95% (OR 0.012 y $p=0.0001$), además de tener edad mayor de 40 años (OR 0.499; $p=0.040$).

INTRODUCCIÓN.

Desde el inicio de la epidemia de VIH/SIDA hace más de 35 años, 78 millones de personas se han infectado por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), y 35 millones han muerto por enfermedades relacionadas al Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA). A finales del año 2016, el número de personas que vivían con el VIH ascendía a 36,7 millones y más de la mitad se encontraban en tratamiento antirretroviral.¹

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), a pesar de que el número de nuevas infecciones está disminuyendo en muchos de los países gracias al mayor acceso al tratamiento antirretroviral (TARV), la cantidad total de personas que viven con VIH continua en incremento.²

A fin de reducir nuevas infecciones por VIH, mejorar la calidad de vida de las personas con VIH y disminuir la mortalidad por SIDA, la OMS estableció nuevas metas a alcanzar en 2020 para incrementar el diagnóstico de la infección, aumentar el número de personas bajo tratamiento antirretroviral y reducir su carga a valores indetectables.

Las metas denominadas “90-90-90” son:

- 1-. Aumentar a 90% la proporción de personas con VIH que conoce su diagnóstico.
- 2-. Aumentar el 90% la proporción de personas bajo tratamiento antirretroviral.
- 3-. Aumentar al 90% la proporción de personas bajo tratamiento con carga viral indetectable, lo cual incluye lograr adherencia a tratamiento y retener a los pacientes en la atención.

En México, las personas que viven con VIH, como parte del acceso universal al cuidado de la salud, tienen acceso al tratamiento antirretroviral gratuito. Desde 1983 hasta 2017 se han reportado 195,194 casos de SIDA.³ Los estados con la mayor tasa de casos nuevos son Tabasco, Campeche, Yucatán, Veracruz, y Colima. Para el 2011, de las 225, 000 personas viviendo con VIH en México, 38, 510 se encontraban en tratamiento antirretroviral.⁴ En general, aproximadamente el 66% de personas con VIH tenían carga viral indetectable, sin embargo, se observó que varía dependiendo del área geográfica, siendo en algunos estados tan bajo como 37.7%.

El uso correcto del tratamiento antirretroviral requiere un monitoreo constante para evaluar la respuesta terapéutica e identificar eventos adversos relacionados a la administración crónica y potencialmente tóxica de medicamentos. La falla terapéutica generalmente es resultado de adherencia terapéutica subóptima o resistencia a virus.⁵

El fallo del esquema de tratamiento antirretroviral ocasiona complicaciones, como menor cantidad de fármacos disponibles en caso de intolerancia o interacciones, mayores efectos adversos, e incremento de los costos.⁶

El nivel de RNA del VIH en plasma, conocido como carga viral, es el principal marcador utilizado para monitorizar la respuesta al tratamiento antirretroviral.⁷ El valor de corte utilizado para definir supresión viral ha sido dictaminado de manera histórica por los límites de los ensayos comerciales utilizados para cuantificar la carga viral.⁸

Existen diferentes guías para definir supresión viral. La Organización Mundial de la Salud define supresión viral como <1000 copias/ml.⁹ La guía americana y la guía europea de VIH

definen supresión viral como un resultado por debajo del límite inferior de detección y carga viral indetectable como <200 copias/ml.¹⁰

En la literatura mundial, se reportan estudios con incidencia variable de falla virológica, que va desde 1.1-4.5 por 100 personas/año, con porcentaje de 11-28%.¹¹ La proporción de pacientes con requerimiento de cambio a esquema de segunda línea es de 2.2 a 3.3/100 personas-año.¹²

En estudios realizados en países de bajos recursos como India, la frecuencia de falla virológica en pacientes que inician tratamiento antirretroviral en 10.7 por 100 personas/año (incidencia acumulada de fallo 13.2% en el primer año y 16.5% a los 2 años). La falla terapéutica fue mayor en pacientes que tenían infección por virus con resistencia farmacológica primaria, que en aquellos con virus de tipo salvaje (44.7 Vs 9.8 fallas por 100 personas/año).^{13,14}

Dentro de los factores que se han asociado de manera independiente a falla virológica se encuentra tener edad menor de 40 años.¹⁵ Los pacientes de 40 años o mayores tienen menor probabilidad de experimentar falla virológica aún posterior a hacer el ajuste para adherencia farmacológica y otras covariables (HR 0.57, 95% IC 0.33-0.98, p=0.044).¹⁶ Aunque los pacientes con mayor edad tenían más apego a tratamiento, no se encontró que la interacción entre adherencia y edad fuera significativamente estadística.

Otro factor asociado a la falla virológica es la adherencia subóptima al tratamiento, es decir, ingesta de fármaco menor al 95%, puesto que los pacientes que cumplieron dicho criterio

experimentaron mayor falla posterior al ajuste de covariables (HR 0.27, 95% IC 0.81-0.41, $p < 0.001$).

Con respecto al tratamiento antirretroviral, en otro estudio se demostró que los pacientes en cuyo esquema se incluyó Tenofovir, tenían menor probabilidad de falla (HR 0.53, 95% IC 0.34-0.85, $p = 0.008$).

Kyaww encontró que además que haber perdido seguimiento, así como tener estados avanzados de la enfermedad (Etapa 3 o 4 OMS) también contribuyó significativamente a la falla virológica.¹⁷

El estado civil casado ha demostrado ser un importante protector para falla, señalando la importancia de un ambiente estable y el tratamiento de soporte de la pareja pueden mejorar el éxito terapéutico.¹⁸

No se ha encontrado que el género, nivel educativo, lugar de residencia, índice de masa corporal, infecciones con tuberculosis o hepatitis B y C, conteo de CD4 basal y elección de otros esquemas antirretrovirales tengan significancia estadística para falla virológica.¹⁹

La Organización Mundial de la Salud hace recomendaciones para el manejo de pacientes con carga viral no suprimida, entre las cuales se encuentran las siguientes:

- 1) Informar al paciente del resultado y dar consejería para incrementar la adherencia.
- 2) Entre 3 y 6 meses posterior a la primera medición de carga viral, se debe realizar una segunda. Si el resultado de la segunda se encuentra por debajo del límite para

considerar supresión, se continuará con el esquema de fármacos de primera línea y con las medidas de adherencia y continuar la vigilancia dentro de 6 a 12 meses.

Si el segundo resultado continua con falla a pesar del incremento en el apego terapéutico, se tiene que considerar cambio a esquema de segunda línea.

Con respecto a la adherencia, es difícil buscar métodos fiables para medir la adherencia. No se cuenta con un método estandarizado.²⁰ Los que existen son válidos para ensayos clínicos, pero poco útiles en la práctica clínica habitual. Parece claro que para medir la adherencia deben utilizarse varios métodos combinados, pero de fácil realización. La combinación de métodos se hace necesaria, pues se ha comprobado que algunos son poco útiles en determinados tipos de población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El tratamiento antirretroviral altamente efectivo ha revolucionado el pronóstico de la infección por VIH. La morbilidad y la mortalidad han disminuido de manera dramática y los pacientes con infección con VIH actualmente tienen expectativas de calidad de vida normal.

La supresión viral es el proceso de disminuir la función y replicación del virus. Las personas con cargas virales mayores tienen un riesgo incrementado de daño al sistema inmunológico, el cual, a su vez, conlleva riesgo de enfermedades oportunistas. El uso de tratamiento antirretroviral en conjunto con nivel de carga viral indetectable se ha asociado con una disminución en la transmisión de la infección y por lo tanto baja incidencia de VIH.

En el Hospital General de México existe una clínica especializada que se encarga de dar seguimiento y continuidad en la atención a pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA, y se evalúa constantemente el tratamiento antirretroviral, así como carga viral de VIH y nivel de células CD4.

Es importante conocer el porcentaje de pacientes falla virológica, ya que tienen mayor probabilidad de transmitir la infección por VIH, así como riesgo de progresión de la enfermedad, por lo que su identificación permite otorgar un manejo oportuno que evite estas situaciones.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente no existe un tratamiento curativo para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de alta actividad en 1996, ha disminuido la morbilidad y mortalidad asociada al VIH, y ha incrementado la supervivencia.

EL uso correcto de los medicamentos ha transformado la enfermedad de inevitablemente fatal, a crónica, cuyo objetivo de tratamiento es alcanzar supresión viral, y lograr incremento constante en el número de linfocitos T CD4+.

En pacientes con VIH se recomienda realizar evaluaciones clínicas, así como inmunológicas y virológicas de manera regular, para asegurar el éxito de tratamiento, identificar problemas con la adherencia, y determinar si se requiere cambio en el esquema de tratamiento o no.

El fallo del esquema de tratamiento antirretroviral ocasiona complicaciones, como menor cantidad de fármacos disponibles en caso de intolerancia o interacciones, mayores efectos adversos, e incremento de los costos. Debido a lo anterior, es importante conocer el rango de falla de los esquemas terapéuticos, e identificar a los pacientes que se encuentran en riesgo, para poder desarrollar estrategias de manejo oportuno y prevención de más casos de fallo terapéutico.

El presente estudio pretende determinar el porcentaje de pacientes con VIH que se encuentra en seguimiento en la Clínica de VIH/SIDA del Hospital General de México con tratamiento antirretroviral y que tienen falla virológica, así como los factores demográficos y clínicos que la favorecen.

HIPOTESIS.

Si los pacientes con VIH SIDA inician tratamiento antirretroviral con estadio clínico de la enfermedad más avanzado, con menos de 100 linfocitos T CD4+ / μ l, edad menor de 40 años, solteros, con apego menor del 90%, y tratamiento antirretroviral con duración mayor a 10 años, con inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos, entonces tendrán más riesgo de evolucionar con falla virológica.

OBJETIVOS

5.1 GENERAL

Determinar la prevalencia de falla virológica en los pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA que se encuentran en tratamiento antirretroviral en la Clínica de VIH del Hospital General de México.

5.2 ESPECÍFICOS:

- Determinar el tiempo de falla virológica de los pacientes con VIH/SIDA posterior al inicio de tratamiento antirretroviral.
- Determinar estado inmunológico de los pacientes con VIH SIDA al momento del inicio de TARV y al momento de la falla virológica.
- Determinar los factores que contribuyen de manera significativa a la falla virológica, ya sea demográficos, coinfecciones y apego.
- Determinar qué esquema antirretroviral es con el que más frecuencia presentan falla virológica

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño del diseño.

El presente estudio es de tipo retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal.

Población

Los pacientes incluidos en el estudio pertenecen a la Clínica de VIH/SIDA del Servicio de Infectología del Hospital General de México.

Duración total del estudio.

La duración total del estudio será de aproximadamente 2 meses. Incluye la etapa clínica (elaboración y aprobación de protocolos por parte del comité de investigación y el comité de ética en investigación del Hospital General de México) 1 mes; la etapa de revisión de expedientes clínicos y redacción de informes finales 1 mes.

Criterios de selección.

La población será seleccionada conforme al cumplimiento de los siguientes criterios

-Criterios de inclusión:

-Pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en seguimiento por la Clínica de VIH/SIDA del Servicio de Infectología del Hospital General de México.

-Inicio de tratamiento antirretroviral mayor a 6 meses.

-Cualquier género.

-Edad entre 18 y 75 años.

-Que cuenten con reporte de carga viral de VIH.

-Pacientes con carga viral para VIH detectable mayor de 200 copias/ μ l a pesar de al menos 6 meses de tratamiento antirretroviral o elevación de la carga viral después de haber estado indetectable.

-Criterios de exclusión:

-Mujeres que iniciaron tratamiento antirretroviral para prevención de la transmisión de madre a hijo.

-Pacientes que se perdieron durante seguimiento.

-Expedientes clínicos que no cuenten con suficiente información, que dificulte la recolección de datos necesarios para el estudio.

-Cualquier condición clínica que, en opinión del investigador, pudiera interferir con el cumplimiento del protocolo.

-Criterios de eliminación:

-Se eliminarán todos los expedientes que no cuenten con datos clínicos suficientes para completar los datos clínicos y demográficos, así como pacientes que no tengan carga viral.

Definición de Variables. Ver Anexo 2.

PROCEDIMIENTO

Se analizaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA, que se encuentran en seguimiento por la clínica de VIH/SIDA del servicio de infectología del Hospital General de México.

Los pacientes deben tener tratamiento antirretroviral durante al menos 6 meses, así como carga viral mayor de 200 copias para considerarse con falla virológica. Se registraron las características demográficas, clínicas, coinfecciones, apego, esquemas de tratamiento farmacológico para realizar asociación estadística.

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva para variables demográficas, se expresaron en proporciones, mediante tablas de frecuencia. Para las variables cuantitativas se analizó con T de Student las variables edad, copias/ml de VIH por cada evento de falla virológica, tiempo transcurrido de inicio de tratamiento antirretroviral con cada evento de falla virológica, la cuenta de linfocitos T CD4+ con cada evento de falla virológica.

Se determinó factor de riesgo de falla virológica contrastada con edad, género, estado civil, tabaquismo, etilismo, toxicomanías, hepatitis B, hepatitis C y tuberculosis a través de la prueba de X^2 .

Con análisis por ANOVA se va a contrastar copias/ml de VIH, cuenta de linfocitos T CD4+, tiempo transcurrido de inicio de tratamiento antirretroviral, esquema de tratamiento antirretroviral, con cada evento de falla virológica. Estos contrastes se analizarán *post hoc*.

Se utilizará paquete estadístico IBM SPSS Statistics 20.

RESULTADOS:

Se incluyeron 292 pacientes de la clínica de VIH/SIDA del Servicio de Infectología del Hospital General de México, de los cuales 86% son hombres y 14% mujeres, con media de edad 40.5 años (Rango 18 -78 años). Dentro de las características demográficas, el 32.2% de los pacientes tiene pareja estable, que incluyó unión libre y casados.

TABLA 1. Distribución de pacientes con pareja estable.

Estado Civil	Frecuencia	Porcentaje
Soltero	198	67.8
Pareja estable	94	32.2
Total	292	100.0

El nivel de escolaridad de los pacientes más frecuente fue Secundaria con 33.9%, seguido de bachillerato 30.1%, licenciatura 20%, primaria 13%, analfabetas 1.4% y la menor proporción fue para nivel de estudios de Posgrado con 0.7%.

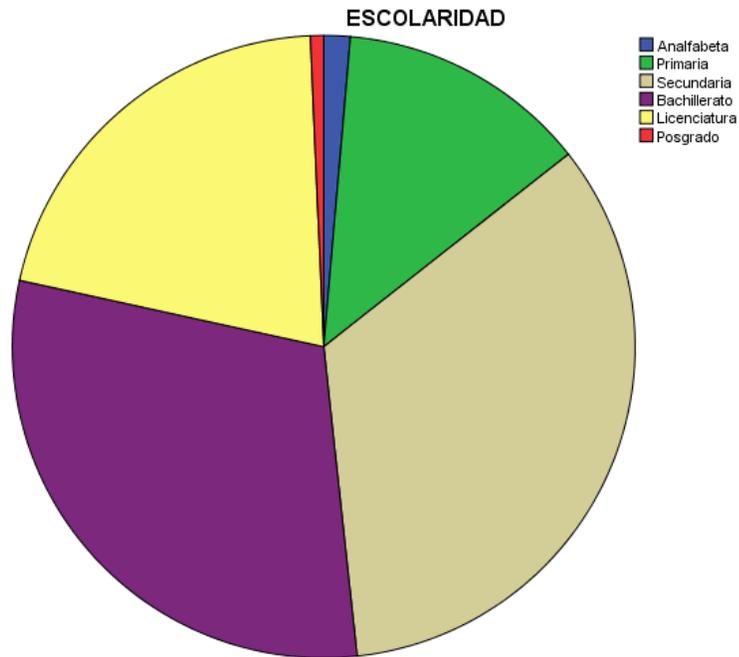


FIGURA 1. Nivel de escolaridad del total de pacientes en seguimiento por la Clínica de VIH/SIDA.

El 43% de los pacientes tiene tabaquismo positivo, toxicomanías 11.3% (33/292) incluyendo marihuana, cocaína, éxtasis. No se reportaron usuarios de drogas intravenosas.

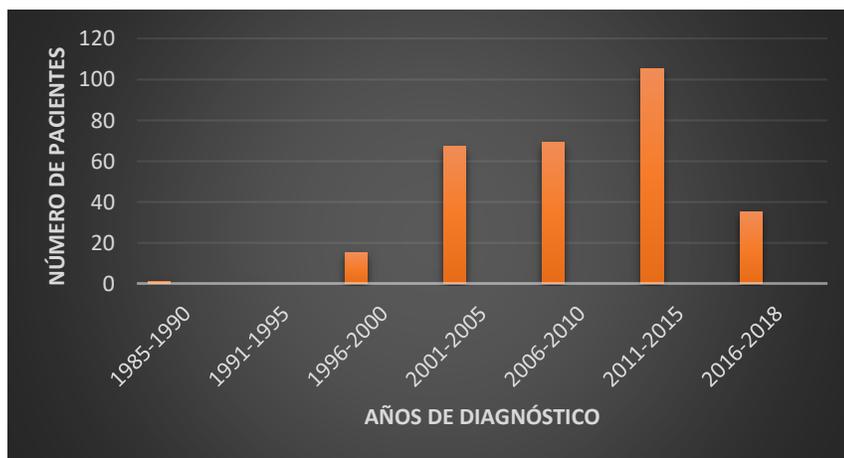


FIGURA 2. Distribución de pacientes de acuerdo a los años de diagnóstico.

El paciente con más tiempo de seguimiento en la Clínica de VIH/SIDA tiene 32 años de diagnóstico. 2 pacientes fueron diagnosticados e iniciaron tratamiento antes de 1996, en la era previo al tratamiento antirretroviral de alta efectividad. El resto de los pacientes fueron diagnosticados e iniciaron tratamiento posterior a la era HAART.

La media de carga viral al inicio del tratamiento antirretroviral fue de 440,855 copias/ml, con un rango de 331 copias/ml - 6,635,571 copias/ml. La media de células T CD4+ al diagnóstico fue de 176 cel./mm³, con un rango de 2 cel./mm³ - 1,095 cel./mm³.

TABLA 2. Niveles basales de carga viral y células T CD4+ previo al inicio de tratamiento antirretroviral.

Características basales	Mínimo	Máximo	Media
Años de diagnóstico	1	32	8.78
Años de inicio de TARV	1	23	8.51
Carga viral inicial (Copias)	331	6635571	440855.0
Células TCD 4+ iniciales (Cel/mm ³)	2	1095	176.10
Número de esquemas	1	4	1.49

Con respecto a coinfecciones, 8 pacientes tienen el diagnóstico concomitante de Infección crónica por el Virus de Hepatitis B (2.7%), y 8 pacientes cursan con Hepatitis C crónica (2.7%). Únicamente se encontró un paciente cursó con coinfección por VIH, Hepatitis B y Hepatitis C.

Hasta el momento actual, 5 pacientes tienen diagnóstico de Tuberculosis activa y se reciben tratamiento (1.7%), y 36 pacientes tienen antecedente de Tuberculosis, actualmente remitida (12.3%).

TABLA 3. Coinfecciones con Virus de Hepatitis B, C y Tuberculosis en pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA.

Coinfección	Frecuencia	Porcentaje
Sin coinfecciones	235	80.6
Hepatitis B	7	2.4
Hepatitis C	7	2.4
Hepatitis B + Hepatitis C	1	0.5
Tuberculosis actual	5	1.8
Antecedente de Tuberculosis.	36	12.3
Total	292	100.0

El porcentaje de pacientes con VIH que al diagnóstico se encontraron en SIDA de acuerdo a la Clasificación de la CDC de Atlanta de 1993 fue de 73%, siendo la categoría clínica C3 la más frecuente con el 45.4% de los casos.

TABLA 4. Distribución de pacientes acorde a la categoría clínica al diagnóstico de VIH

Categoría Clínica	Frecuencia	Porcentaje
A1	18	5.2
A2	25	7.2
A3	10	2.9
B1	5	1.4
B2	30	8.6
B3	29	8.3
C1	4	1.1
C2	13	3.7
C3	159	45.4
Total	292	100

De los pacientes que se encontraron en categoría clínica C3, la infección oportunista más frecuente fue Neumocistosis con 16.4%, seguida de diarrea crónica con 10.3%, Tuberculosis no meníngea 6.8%, Sarcoma de Kaposi 4.1%, Criptococosis meníngea 3.1%, Candidiasis esofágica 2.7%.

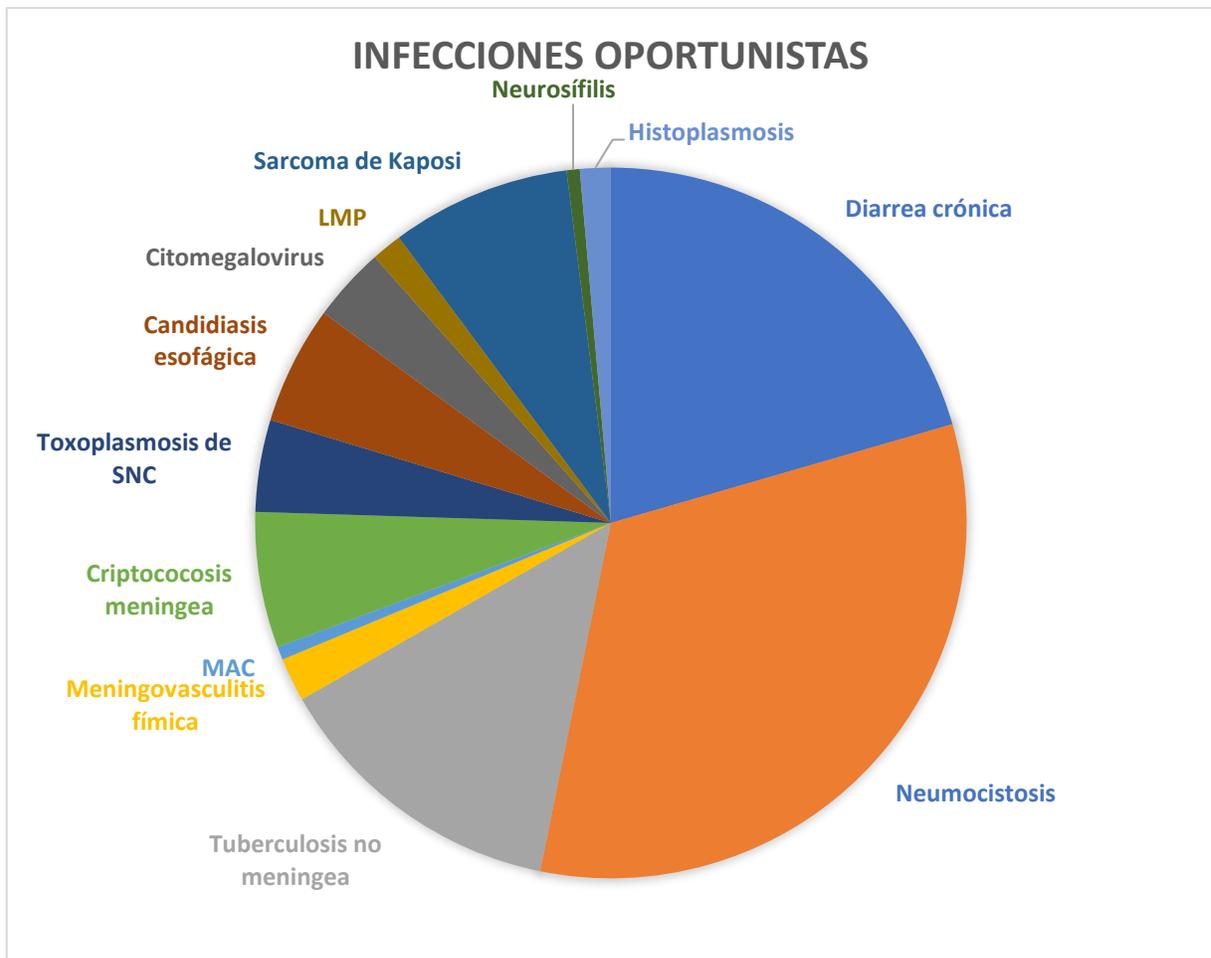


FIGURA 3. Infecciones oportunistas en pacientes con diagnóstico de SIDA. (MAC= *Micobacterium Avium Complex*, SNC=Sistema Nervioso Central, LMP=Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva).

Todos los pacientes se encuentran en tratamiento antirretroviral. El esquema Backbone más frecuentemente indicado es Tenofovir + Emtricitabina con 83.2%, y en segundo lugar Abacavir + Lamivudina con 11.6%. El tercer componente utilizado de manera más habitual es Efavirenz con 66.1%, seguido de inhibidores de proteasa de tipo Lopinavir o Atazanavir + Ritonavir 23.3%.

TABLA 5. Esquema Backbone de Tratamiento antirretroviral.

Esquema Backbone	Frecuencia	Porcentaje
Zidovudina + Lamivudina	3	1.0
Abacavir + Lamivudina	34	11.6
Tenofovir + Emtricitabina	243	83.2
Tenofovir + Zidovudina	3	1.0
Abacavir Zidovudina	1	.3
Otro esquema	8	2.7
Total	292	100.0

TABLA 6. Tercer componente de esquema de Tratamiento antirretroviral.

Tercer componente TARV	Frecuencia	Porcentaje
Lopinavir o Atazanavir + Ritonavir	68	23.3
Darunavir + Ritonavir	5	1.7
Nevirapina	1	.3
Efavirenz	193	66.1
Raltegravir	17	5.8
Dolutegravir	5	1.7
Otro	3	1.0
Total	292	100.0

58.9% de los pacientes tienen actualmente como esquema antirretroviral Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz. Se encontró que 88.4% de los pacientes tienen adherencia terapéutica mayor a 95%, siendo 11.6% los cuales no cumplen con el 95% de la ingesta mensual de fármacos antirretrovirales.

Con respecto al número de esquemas por paciente, 63.2% han tenido únicamente 1 esquema, 26.1% han tenido 2 esquemas, 8.9% han tenido 3 esquemas y 1.7% han tenido 4 o más esquemas de tratamiento antirretroviral. Las indicaciones de cambio de esquema fueron 46.7% por efectos adversos, 34.4% por falla virológica, 17.2% por simplificación de tratamiento y 1.7% por embarazo.

TABLA 7. Motivos de cambio de Esquema TARV.

Motivo de cambio de TARV	Frecuencia	Porcentaje válido
Falla virológica	42	34.4
Efectos adversos	57	46.7
Embarazo	2	1.7
Simplificación	21	17.2
Total	122	100.0

Los efectos adversos reportados fueron Lipodistrofia 66.7%, Diarrea 13.3%, Falla renal 13.3% y descontrol metabólico 6.7%. Figura

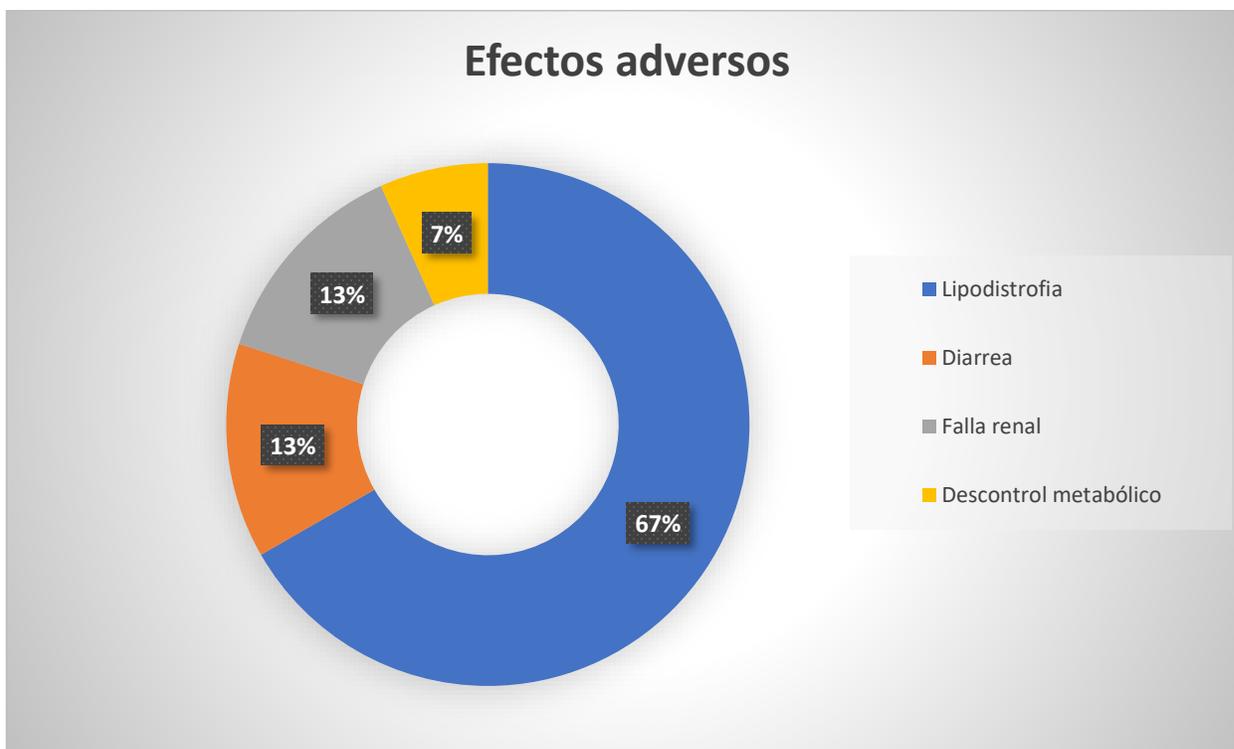


Figura 4. Efectos adversos asociados al esquema antirretroviral.

En total 42 pacientes de la clínica han cursado con falla virológica, de los cuales 33 son hombres (78%) y 9 mujeres (22%). 81% de los pacientes con falla virológica son solteros. El nivel de escolaridad de este grupo fue 4.1% analfabetas, 30.2% con primaria completa, 40.5% con secundaria completa, 14.1% han cursado bachillerato y 11.1% tienen licenciatura.

57% de los pacientes con falla virológica tienen tabaquismo y etilismo positivos, y 16.6% tienen toxicomanía positiva.

Un paciente cursó con Virus de Hepatitis B (2.3%), dos pacientes con coinfección por virus de Hepatitis C (4.6%), un paciente con tuberculosis activa (2.3%) y cinco pacientes con antecedente de tuberculosis tratada (11.9%).

Los 2 pacientes con diagnóstico y tratamiento previo a la era antirretroviral de alta efectividad tuvieron falla virológica.

De los pacientes que no lograron tener carga viral suprimida, 61.9% tuvo 1 falla virológica, 30.9% tuvieron 2 fallas, y 7.2% cursaron con 3 o más falas.

El tiempo medio a la primera falla virológica fue de 4 años, y los pacientes tenían media de células TCD4+ de 243 (8-1013 células/mm³), y carga viral (184,865 copias).

Tabla 8. Primera falla virológica

Primera Falla virológica	Mínimo	Máximo	Media
Tiempo a la primera falla virológica en años.	0.6	11	4.062
Células T CD4+ /mm ³	8	1013	243.88
Carga viral	0	2893900	184865.93
N válido (según lista)			

El esquema Backbone de tratamiento durante la primera falla virológica más frecuentemente utilizado fue Zidovudina + Lamivudina con 42.9% (18/42), seguido de Tenofovir + Emtricitabina 28.5% (12/42), Abacavir + Lamivudina 9.5% (4/42). EN 11.9% de los pacientes se utilizaron otros esquemas.

El tercer componente más frecuente asociado a falla virológica fue Efavirenz 50% (21/42), seguido de Indinavir + Ritonavir con 11% (5/42), Lopinavir + Ritonavir en 10%, Nevirapina 10% y Saquinavir 7%. En el resto de los pacientes se utilizó otro fármaco.

Tabla 9. Esquema antirretroviral Backbone en la primera falla virológica.

Esquema Backbone	Frecuencia	Porcentaje
Zidovudina + Lamivudina	18	42.9
Abacavir + Lamivudina	4	9.5
Tenofovir + Emtricitabina	12	28.6
Zidovudina	3	7.1
Otro	5	11.9
Total	42	100

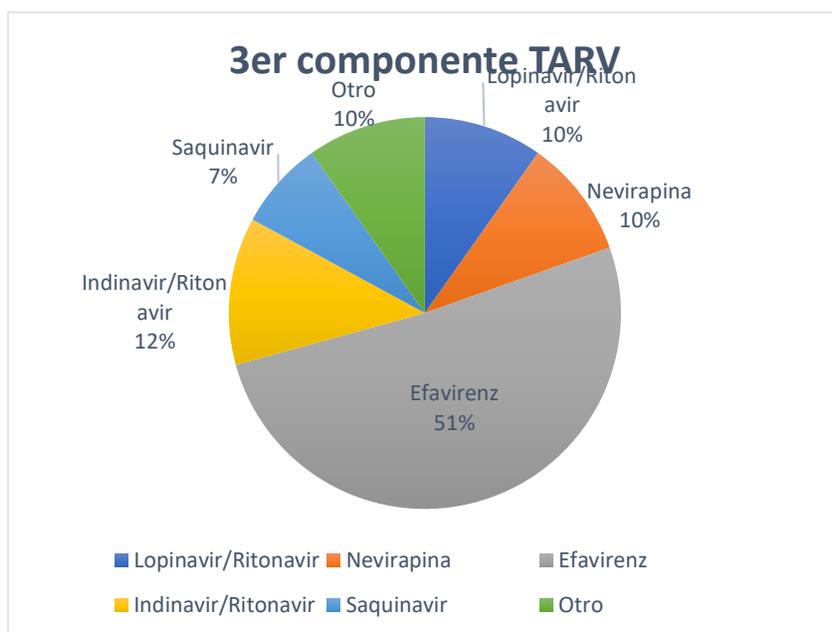


Figura 5. Tercer componente de esquema antirretroviral a la primera falla virológica.

Los pacientes que cursaron con 2 episodios de falla virológica fueron 17, con media de tiempo a la segunda falla de 7 años (Rango de 3-15 años), media de células T CD4+ 227, y carga viral 100,047 copias. El esquema backbone más frecuente fue Didanosina + Lamivudina con 29.4%, seguido de Tenofovir + Emtricitabina con 17.6%, y Zidovudina + Lamivudina con 11.8%, y el tercer componente más utilizado del esquema fue Lopinavir o Atazanavir + Ritonavir con 29.4%, seguido de Saquinavir con 23.5%, Indinavir + Ritonavir 11.8% y Efavirenz con 11.8%.

Tabla 10. Características a la segunda falla virológica.

Características a la segunda falla virológica.	Mínimo	Máximo	Media
Tiempo acumulado	3	15	7.24
Células T CD4+	5	778	227.65
Carga viral	400	1000000	100,047.35

Se reportaron 3 pacientes que han cursado con 3 episodios de falla virológica.

La media de tiempo a la tercera falla es de 12 años, y la cuenta media de T CD4+ es de 214 células/mm³, media de carga viral de 33,959 copias.

Los esquemas utilizados de tercera línea fueron Didanosina + Lamivudina, Abacavir + Tenofovir, y Saquinavir en el tercer paciente. El tercer componente utilizado fue Lopinavir o Atazanavir + Ritonavir en 2 pacientes, y Efavirenz en el restante.

Con respecto a la falla virológica por años de inicio de tratamiento antirretroviral, se encontró que 9 pacientes cursaron con falla previo al año 2000.

Se realizó la determinación de riesgo para las variables edad, encontrándose que ser paciente mayor de 40 años tiene un OR 0.499 (IC 95% 0.255-0.977; p=0.040) como factor de riesgo para falla virológica.

Se observó que tener estadio clínico C3 es factor de riesgo para falla virológica con OR 2.38 (IC 95% 1.167-4866; p=0.015), así como haber sido diagnosticado previo al año 2000 OR 1.27 (IC 95% 1.097-1.490; p=0.001), y haber iniciado tratamiento antirretroviral hace más de 10 años OR 7.6 (IC 95% 3.559-16.278; p= 0.001)

El apego terapéutico también alcanzó significancia estadística con OR 0.012 (IC 95% 0.199-0.012); p=0.0001) como factor protector, si hay adherencia farmacológica mayor al 95%.

TABLA 11. Correlación de variables como factor de riesgo.

Variable	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95%	Valor de P
Edad			
Mayor de 40 años	0.499	0.255-0.977	0.040
Género	1.85	0.814-4.24	0.067
Estado civil	0.449	0.199-1.012	0.049
Apego terapéutico	0.012	0.004-0.35	0.0001

Hepatitis B	0.847	0.102- 7.063	0.878
Hepatitis C	2.033	0.396-10.428	0.753
Tuberculosis			0.136
Tabaquismo	0.903	0.983-3.685	0.054
Etilismo	1.49	0.771-2.885	0.247
Toxicomanías	1.723	0.695-4.27	0.235
Estadio Clínico			
A1	0.731	0.162-3-303	0.638
A2	0.23	0.030-1.745	0.122
A3	0.85	0.810-0-893	0.186
B1	0.854	0.814-0.896	0.355
B2	0.396	0.91-1,730	0.204
B3	0.663	0.191-2.296	0.514
C1	6.150	0.824-44.912	0.042
C2	1.114	0.238-5.219	0.891
C3	2.383	1.167-4866	0.015
Año de diagnóstico			

1985-2000			
2001-2005	1.273	1.097-1.490	0.001
2006-2010	0.288	0.145-0.570	0.001
2011-2015	0.606	0.256-1.434	0.251
2016-2018	0.203	0.77-0.533	0.001
	0.329	0.076-1.425	0.119
Inicio de TARV > 10 años	7.611	3.559-16.278	0.0001

Cuando se contrastó la variable de Estado civil por medio de ANOVA, se encontró que fue estadísticamente significativa para tiempo a la primera falla virológica ($p=0.044$).

Además de encontrarse positiva la correlación con apego terapéutico y falla virológica, la variable de adherencia menor al 95% fue significativa para número de esquemas por paciente ($p=0.0001$), así como con la edad ($p=0.021$).

La escolaridad correlacionó con el número de esquemas, pero no con falla virológica.

DISCUSIÓN.

Se realizó revisión de expedientes de la clínica de VIH/SIDA del Servicio de Infectología del Hospital General de México, la cual se encuentra encargada de la valoración inicial y seguimiento de pacientes con diagnóstico de infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. En la consulta inicial se realiza historia clínica donde se consignan datos demográficos y en las valoraciones subsecuentes se registra la terapéutica actual, adherencia farmacológica y los resultados de exámenes de laboratorio dentro de los cuales se incluye la medición de carga viral y células T CD4+, como parte de la evaluación de la respuesta a tratamiento.

En total, se tuvieron registros completos de 292 pacientes. De acuerdo con nuestros resultados, la prevalencia de falla virológica fue 14.7%, lo cual se encuentra acorde a lo reportado en la literatura internacional, con porcentaje de 11% hasta 28% dependiendo del área geográfica, y que es mayor en países de bajos recursos.

Las características de nuestros pacientes fueron similares a las de otros estudios, siendo la mayoría hombres (86%) con una media de edad de 40.5 años. La mayor parte de nuestra población no tiene pareja estable (67.8%), y el nivel de escolaridad más frecuente corresponde a Secundaria completa y casi en la misma proporción bachillerato. Se destaca en los resultados que la mitad de la población tiene tabaquismo y etilismo, los cuales se ha comprobado que favorecen incremento de enfermedades crónico-degenerativas, así como incremento del riesgo cardiovascular. Una proporción significativa de 11.3% tiene toxicomanías.

En esta evaluación se encontró un porcentaje de 2.4% de coinfección de VIH con Virus de Hepatitis B, y en la misma proporción la coinfección con Virus de Hepatitis C. 12.3% de nuestra población ha sido diagnosticada con Tuberculosis y recibió tratamiento, y al momento actual, 1.8% cursa con infección activa por Tuberculosis y se encuentra recibiendo terapia farmacológica.

La mayor parte de los pacientes ya se encontraban en estadio avanzado de la enfermedad, clasificados como SIDA, siendo la mayor proporción los pertenecientes a la categoría clínica C3 con un porcentaje de 45.4%. La enfermedad definitoria de SIDA más frecuentemente encontrada fue Neumocistosis, seguida de diarrea crónica por oportunistas.

El tratamiento antirretroviral más frecuentemente utilizado en nuestra población es un esquema a base de Tenofovir + Emtricitabina como Backbone, en combinación con Efavirenz como tercer componente.

Dentro de los factores de riesgo evaluados en nuestros pacientes, se encontró que los que iniciaron tratamiento antirretroviral en la era previo al inicio del tratamiento altamente efectivo en 1996 tuvieron falla virológica, y se estableció que riesgo de falla incrementa a 1.27 veces si se inició el TARV antes de año 2000 con valor estadísticamente significativo ($p=0.001$). Esto puede explicarse debido al perfil de fármacos utilizados en la era previa al tratamiento altamente efectivo, los cuales tenían una menor efectividad, así como una menor barrera de resistencia genética y mayor toxicidad. Es por lo anterior que los pacientes con inicio de tratamiento antes de 1996 han cursado con mayor número de esquemas antirretrovirales. Pero es importante comentar que este resultado pudiera estar sesgado por el escaso número de pacientes que iniciaron tratamiento antes del año 2000.

Se observó que el haber sido diagnosticado e iniciar tratamiento en el estadio clínico C3 incrementó el riesgo de falla virológica, con un Odds ratio de 2.38 y un valor de $p=0.015$ estadísticamente significativo, similar a lo reportado por Kyaww.

Entre los otros factores con asociación estadística significativa, el tener adherencia farmacológica mayor al 95% se vio como factor protector con un Odds ratio de 0.012 y $p=0.0001$, así como tener edad mayor de 40 años, con un Odds ratio de 0.499 y $p=0.040$, lo cual también había sido descrito por Kan previamente en la literatura internacional. Se debe mencionar que hasta este momento no se cuenta con un instrumento validado para medir la adherencia terapéutica al esquema antirretroviral en pacientes mexicanos, por lo que dicha medición es subjetiva, por lo cual no podemos asegurar con certeza esta variable como factor protector.

Con respecto al tratamiento antirretroviral, el esquema terapéutico con mayor probabilidad de falla fue Zidovudina con Lamivudina, pero no logró significancia estadísticamente significativa, y no se encontró que Tenofovir tuviera un efecto protector, como se reportó previamente por Kyaww.

El estado civil casado ha sido considerado un importante protector para falla, debido a que proporciona un ambiente estable, pero a pesar de que alcanzó un valor de $p=0.049$, el intervalo de confianza atraviesa la unidad, por lo que no correlacionó de manera estadísticamente significativa.

Similar a lo reportado en otros estudios, en nuestros pacientes no se observó que el género, nivel educativo, coinfecciones con tuberculosis, hepatitis B o C, y elección de otros esquemas antirretrovirales sean significativos estadísticamente para falla virológica.

CONCLUSIONES:

Se concluye que la prevalencia de falla virológica de los pacientes que tienen seguimiento por la clínica de VIH/SIDA del Hospital General de México es de 14.7% similar a lo reportado en la literatura mundial, y que los factores de riesgo como edad menor de 40 años, adherencia terapéutica menor al 95%, haber iniciado tratamiento previo a contar con terapia antirretroviral altamente efectiva o tener más de 10 años de tratamiento antirretroviral se pueden utilizar como factores predictores de falla virológica, por lo que pacientes que cuenten con estas características, requieren implementación de programas para mejorar adherencia terapéutica, así como una valoración a conciencia en la elección del primer esquema antirretroviral, prefiriendo combinaciones con una mayor barrera genética, y presentaciones de fármacos en monoterapia.

Con respecto a las metas 90-90-90 propuestas por la Organización Mundial de la Salud, en nuestra población el 100% de los pacientes que tienen el diagnóstico de VIH se encuentra en tratamiento antirretroviral, y a la fecha actual tenemos 97.3% de pacientes con carga viral indetectable. Al mes de Julio del presente año, únicamente 8 pacientes tienen criterio de falla virológica.

REFERENCIAS.

- ¹ Lucas, S. and Nelson, A. (2014). HIV and the spectrum of human disease. *The Journal of Pathology*, 235(2), pp.229-241.
- ² Hivsharespace.net. (2018). *UNAIDS World AIDS Report 2015: Focus on location and population | SHARE*. [online] Available at: <https://www.hivsharespace.net/resource/unaidsworldaidsreport2015focuslocationandpopulation> [Accessed 12 Jun. 2018].
- ³ www.gob.mx. (2018). *Epidemiología / Registro Nacional de Casos de VIH y sida*. [online] Available at: <https://www.gob.mx/censida/documentos/epidemiologia-registro-nacional-de-casos-de-sida?idiom=es> [Accessed 12 Jun. 2018].
- ⁴ Santillán, C.; Villagrán, G; et. al. (2015). The information and motivation and behavioral skills model of ART adherence among HIV-positive adults in Mexico. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care* 14(4) 335-342.
- ⁵ Shubber, Z., Mills, E., et al. (2016). Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Medicine*, 13(11), p.e1002183.
- ⁶ Long, L., Fox, M., et al. (2010). The high cost of second-line antiretroviral therapy for HIV/AIDS in South Africa. *AIDS*, 24(6), pp.915-919.
- ⁷ Rayment, M., Asboe, D. and Sullivan, A. (2014). HIV testing and management of newly diagnosed HIV. *BMJ*, 349(jul08 11), pp.g4275-g4275.
- ⁸ Poveda, E. and Crespo, M. (2018). Hot News: Impact of Low-level Viremia on Treatment Outcomes During ART - Is it Time to Revise the Definition of Virological Failure?. *AIDS Rev*, 20(1): pp.71-72.
- ⁹ Kowalska, J., Ankiersztejn-Bartczak, et al. (2018). Cascade of care and factors associated with virological suppression among HIV-positive persons linked to care in the Test and Keep in Care (TAK) project. *Infection*.
- ¹⁰ Churchill et al., 2015, European AIDS Clinical Society, 2017, U.S: department of Health and Human Services, 2017).
- ¹¹ Ajose, O., Mookerjee, et al. (2012). Treatment outcomes of patients on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS*, 26(8), pp.929-938.
- ¹² Haas D, Keiser O, et al. (2015) Monitoring and switching of First-line Antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: Collaborative analysis of adult treatment Cohorts. *Lancet HIV*. 2(7):e271-e278.
- ¹³ Shet, A; Neogi, U; KUMARASSAMY, N; et al. (2015) Virological efficacy with first-line antiretroviral treatment in india; predictors of viral failure and evidence of viral resuppression. Volume 20 No. 11 pp 1462-1471.
- ¹⁴ Palmer, A., Gabler, K. et al. (2018). Viral suppression and viral rebound among young adults living with HIV in Canada. *Medicine*, 97(22), p.e10562.
- ¹⁵ Kan, W., Teng, T., et al. (2017). Predictors of HIV virological failure and drug resistance in Chinese patients after 48 months of antiretroviral treatment, 2008–2012: a prospective cohort study. *BMJ Open*, 7(9), p.e016012.
- ¹⁶ Carriquiry, G., Giganti, M. et al. (2018). Virologic failure and mortality in older ART initiators in a multisite Latin American and Caribbean Cohort. *Journal of the International AIDS Society*, 21(3), p.e25088.
- ¹⁷ Kyaww, N; Harries, A; et al. (2017) High rate of virological failure and low rate of switching to second-line treatment among adolescents and adults living with HIV on first-line ART in Myanmar, 2005-2015. *Plos ONE* 12(2): e0171780.
- ¹⁸ Riedel, D., Stafford, K., Memiah, P., et al. (2018). Patient-level outcomes and virologic suppression rates in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Rwanda. *International Journal of STD & AIDS*, p.095646241876169.
- ¹⁹ Caro-Vega, Y. and Schultze, A. et al. (2018). Differences in response to antiretroviral therapy in HIV-positive patients being treated for tuberculosis in Eastern Europe, Western Europe and Latin America. *BMC Infectious Diseases*, 18(1).
- ²⁰ Wagner, G. and Linnemayr, S. et al. (2016). Supporting Treatment Adherence Readiness through Training (START) for patients with HIV on antiretroviral therapy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 17(1).

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

**PREVALENCIA DE FALLA VIROLÓGICA Y FACTORES ASOCIADOS EN
PACIENTES CON VIH/SIDA EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN UN
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.**

Número de expediente:

Fecha de captura:

Edad: _____ años.

Género: 0=Masculino / 1=Femenino

Estado civil: 0=Soltero / =Relación estable.

Escolaridad: 0=Analfabeta / 1=Primaria / 2=Secundaria / 3=Bachillerato /
 4=Licenciatura / 5=Posgrado

Tabaquismo: 0=Si / 1=No

Etilismo: 0=Si / 1=No

Toxicomanías: 0=Si / 1=No

Estadio clínico: 0=A1 / 1=A2 / 2=A3 / 3=B1 / 4=B2 / 5=B3 / 6=C1 /
 7=C2 / 8=C3

Hepatitis B: 0= Si / 1=No

Hepatitis C: 0=Si / 1=No

Tuberculosis: 0=Si / 1=No

Falla virológica: _____ copias.

Falla Virológica	Tiempo a la falla (años)	CD4	Carga viral (Copias)	Esquema ARV
Primera falla				
Segunda falla				
Tercera falla				

Backbone ITRAN	1: AZT + 3TC (Combivir) 2: ABC + 3TC (Kivexa) 3: FTC + TDF (Truvada) 4: Otro.
Tercer componente de TARV	1: Lopinavir o Atazanavir + Ritonavir. 2: Darunavir + Ritonavir 3: Nevirapina 4: Efavirenz (Stocrin) 5: Otro.

ANEXO 2.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Variable dependiente: Falla virológica.

Falla virológica	Carga viral > 200 copias detectables en sangre posterior al menos a 6 meses de tratamiento antirretroviral.	Si/No	Cualitativa nominal	0: No 1: Si
------------------	---	-------	---------------------	----------------

Variables independientes: Ver siguiente tabla de operacionalización de las variables.

Tabla de operacionalización de las variables.

Variable	Definición Conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación.
Edad en años	Tiempo que ha vivido una persona.	Años	Cuantitativa continua	Número de años
Género	Fenotipo masculino o femenino de la persona.	Masculino/femenino.	Cualitativa nominal dicotómica	0: masculino 1: femenino
Estado civil	Situación personal en que se encuentra una persona con relación a otra, con quien se crea lazos jurídicamente reconocidos.	Soltero/Relación estable.	Cualitativa nominal dicotómica	0: soltero 1: Relación estable.
Escolaridad	Máximo nivel de estudios alcanzado.	Grado de estudios	Cualitativa ordinal	0: analfabeta 1: primaria 2: secundaria 3: bachillerato 4: licenciatura 5: posgrado

Tabaquismo	Adicción crónica actual al tabaco.	Si/No	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si
Etilismo	Adicción crónica actual al alcohol	Si/No	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si
Toxicomanías	Uso y abuso actual de sustancias ilícitas alucinógenas.	Si/No	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si
Adherencia terapéutica	Grado de acatamiento de las prescripciones médicas por parte del paciente.		Cualitativa nominal	0: > 90% 1: < 90% 2: Suspendió tratamiento voluntariamente.
Carga viral	Número de copias del virus de inmunodeficiencia humana en sangre.	Número de copias/ml	Cuantitativa discreta	Número de copias
Carga viral al momento de la falla virológica	Número de copias del virus de VIH al diagnóstico de falla virológica.	Número de copias/ml	Cuantitativa continua	Número de copias
Tiempo transcurrido a la primera falla virológica.	Referir el tiempo de presentación de la primera falla virológica.	Años	Cuantitativa continua	Número de años
Tiempo transcurrido a la segunda falla virológica.	Referir el tiempo de presentación de la segunda falla virológica.	Años	Cuantitativa continua	Número de años

Tiempo transcurrido a la tercera falla virológica.	Referir el tiempo de presentación de la tercera falla virológica.	Años	Cuantitativa a continua	Número de años
Estadio clínico	Etapa de la enfermedad por VIH/SIDA clasificada de acuerdo a CDC1996 por cuenta de linfocitos T CD4+ y presencia o ausencia de enfermedades definitorias de SIDA		Cualitativa ordinal	0: A1 1: A2 2: A3 3: B1 4: B2 5: B3 6: C1 7: C2 8: C3
Estado inmunológico.	Cuenta de linfocitos T CD4+	Número de linfocitos T CD4+.	Cuantitativa a discreta	Cifra de linfocitos T CD4+.
Backbone ITRAN	Primer componente de tratamiento antirretroviral.	Nombre de fármaco.	Cualitativa nominal.	1= AZT + 3TC 2= ABC + 3TC 3= FTC + TDF 4= TDF + ZDV 5= ZDV ABC 6= Otro
Tercer componente de TARV	Tercer componente de tratamiento antirretroviral.	Nombre de fármaco	Cualitativa nominal.	1. Lopinavir o Atazanavir /Ritonavir 2. Darunavir Ritonavir 3 Nevirapina 4 Efavirenz 5 Raltegravir 6 Dolutegravir 7 Otro .
Hepatitis B	Infección crónica por Virus Hepatitis B caracterizada por presencia de antígenos		Cualitativa nominal	0: No 1: Hepatitis B activa. 2: Antecedente de Hepatitis B.

	HBsAg, HBcAg, RNA positivo para VHB.			
Hepatitis C	Infección crónica por Virus Hepatitis C, caracterizada por presencia de antígenos Anti VHC, RNA positivo para VHC.		Cualitativa nominal	0: No 1: Hepatitis C activa. 2: Antecedente de Hepatitis C.
Tuberculosis	Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> caracterizada por cualquier resultado positivo de tinción Ziehl Neelsen, cultivo junto con cuadro clínico compatible o sospecha de infección con respuesta a tratamiento empírico.		Cualitativa nominal	0: Sin tuberculosis 1: Tuberculosis activa 2: Antecedente de Tuberculosis