



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

EVALUACIÓN DE IMPACTO DEL PROGRAMA DE ACCESO EXPANDIDO A TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL COHORTE CHILENA DE SIDA

Coordinadores Cohorte Chilena de SIDA

Dr. Carlos Beltrán B.

Dr. Marcelo Wolff R.

Editor

Dr. Carlos Beltrán B.

**MINISTERIO DE SALUD
COMISIÓN NACIONAL DEL SIDA**

Santiago, Diciembre 2007

Proyecto colaborativo entre la Comisión Nacional del SIDA y el Grupo SIDA Chile en el marco del Proyecto Fondo Global para la Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria "Aceleración y Profundización de la Respuesta Nacional, Participativa y Descentralizada a la Epidemia del VIH/SIDA en Chile".

La publicación de este estudio se realizó con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/Chile).

© Colección Publicaciones CONASIDA

Ministerio de Salud

Primera Edición: Año 2007

Número ISBN: 978-956-7711-67-3

Obra bajo registro de propiedad intelectual

Número de Registro Propiedad Intelectual: 168.532

La publicación del presente estudio ha sido revisada por un equipo de edición de CONASIDA, compuesto por Edith Ortiz, Gloria Berríos, Humberto Hernández e Isabel Matute.

Diseño e impresión: Editorial Atenas Ltda.

Autores

Carlos Beltrán B.

Co coordinador Cohorte Chilena de SIDA
Médico asesor Comisión Nacional del SIDA Ministerio de Salud
Jefe Departamento Infectología Complejo Asistencial Barros Luco
Profesor Facultad de Medicina
Universidad de Santiago

Marcelo Wolff R.

Co coordinador Cohorte Chilena de SIDA
Director Fundación Arriarán
Hospital San Borja Arriarán
Profesor Facultad de Medicina
Universidad de Chile

David Gallardo P.

Médico Cirujano, Medico internista,
Medico residente UCI Hospital San Juan de Dios
Investigador proyecto Cohorte Chilena de SIDA,
Profesor Fisiopatología U. Andrés Bello

José Miguel Arancibia H.

Médico Cirujano, Medico internista,
Medico residente UCI Hospital San Juan de Dios
Investigador proyecto Cohorte Chilena de SIDA

Omar Morales B.

Técnico superior en informática,
Licenciado en Trabajo Social,
Miembro Comité Consultivo de SIDA, Sociedad Chilena de Infectología,
Asesor informático, proyecto Cohorte Chilena de SIDA



Cohorte Chilena de SIDA

Centros de Atención Integral e Integrantes Grupo SIDA Chile 2007

Servicios de Salud	Profesionales	Especialidad
Arica: Hospital Juan Noé de Arica	Carlos Gallo Cabrera Roxana Gálvez Nilo	Médico - Internista Matrona
Iquique: Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames	Elizabeth Santos Ramos Zyntyzya Escobar Fidalgo Patricia Sarabia Soluaga	Médico General Médico General Matrona
Antofagasta: Hospital de Antofagasta	Marcela De Andraca Schele Patricia Pavéz Gahona	Médico - Inmunóloga Matrona
Antofagasta: Hospital de Calama	Aleida Irsula Carmen Aguayo Hidalgo	Médico General Matrona
Atacama: Hospital Regional San José del Carmen Copiapo	Marisol Ayala Concha Maria Olga Sepúlveda Valenzuela	Médico - Inmunóloga Matrona
Coquimbo: Hospital San Pablo de Coquimbo	Luis Montes Eduardo Hermosilla Gamero Gladys Varela	Médico Médico Enfermera
Coquimbo: Hospital San Juan de Dios de La Serena	Nelson Ramos Arancibia Carmen Varas Alicia Galeno Araya	Médico - Dermatólogo Médico - Inmunóloga Enfermera
Valparaiso - San Antonio: Hospital Carlos Van Buren	Erna Ripoll Moraga Elizabeth Barthel Muchmeyer María Inés Sánchez Gonzalo Wilson Lazo Viviana Marambio Katty Zúñiga Germán	Médico - Inmunóloga Médico Médico Becado Matrona Matrona
Viña del Mar - Quillota: Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar	Werner Jensen Reyes Rodrigo Ahumada Mercado Marcos Huilcamán Pizarro Sylvia Gómez Rodriguez	Médico - Infectólogo Médico - Infectólogo Becado Enfermera - Matrona
O'Higgins: Hospital de Rancagua	Miguel Valenzuela Arias Luis Figueroa Marín	Médico Matrón

Servicios de Salud	Profesionales	Especialidad
Maule: Hospital de Talca	Diana Yanine Salvador Silvia Arredondo Durán Escarlett Eriz Alegria	Médico - Dermatóloga Médico - Inmunóloga Enfermera
Maule: Hospital de Curico	Luis Uribe Uribe Claudia Muñoz Valenzuela	Médico Matrona
Maule: Hospital de Linares	María Angélica Olivares Muñoz	Enfermera
Ñuble: Hospital Herminda Martin de Chillán	Ricardo Vásquez Ingrid Ortiz	Médico Enfermera
Concepción: Hospital Regional de Concepción	Elisabeth Daube Krisam Rosa Mora	Médico-Internista Matrona
Bío-Bío: Hospital de Los Angeles	José Carreño Gutiérrez María Isabel Mendoza Vivanco	Médico - Dermatólogo Matrona
Araucanía Sur: Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena	Carolina Chahín Anania Claudia Molina Mejías	Medico - Infectóloga Enfermera
Valdivia: Hospital Base de Valdivia	Mario Calvo Arellano Eileen Blackburn Verónica Díaz Prieto	Médico - Infectólogo Médico - Inmunóloga Matrona
Osorno: Hospital de Osorno	Jorge Mardones Monje Sara Villalobos Muñoz	Médico - Infectólogo Matrona
Llanchipal: Hospital de Puerto Montt	Iván Becerra Vargas Ana María Saéz Henríquez	Médico - Internista Enfermera - Matrona
Aysén: Hospital de Coyhaique	Carmen Toro Muñoz Lucía Atala Mónica Navarrete Pradenas	Médico Matrona Matrona
Magallanes: Hospital de Punta Arenas	Stanko Karelovic Car Jimena Hernández	Médico Enfermera
Metropolitano Norte: Hospital San José - CDT Dra. Eloísa Díaz	Verónica Robles Vargas Beatriz Marincovich María Inés Chavarria	Matrona Médico - Inmunóloga Médico

Servicios de Salud	Profesionales	Especialidad
Metropolitano Central: Fundación Arriarán	Marcelo Wolff Reyes	Médico - Infectólogo
	Rebeca Northland Areyuna	Médico - Infectóloga
	Claudia Bustamante	Médico - Infectóloga
	Raúl Quintanilla Letelier	Médico - Infectólogo
	Claudia Abarca	Médico
	Álvaro Vera	Médico - Infectólogo
	Rodrigo Muñoz	Becado
	Gloria Marín	Becado
	Laura Orellana	Médico - Inmunóloga
	Ximena Zúñiga Hernández	Enfermera
	Claudia Jiménez	Enfermera
Alicia Asenjo González	Matrona	
Gonzalo Wilson Lazo	Becado	
Metropolitano Sur: Hospital Barros Luco Trudeau	Carlos Beltrán Buendía	Médico - Infectólogo
	Ricardo Morales Inzunza	Médico - Infectólogo
	Pilar Gamba Asle	Médico - Infectólogo
	Amalia Adasme Eyzaguirre	Matrona
Metropolitano Sur: Hospital de Enfermedades Infecciosas Lucio Cordova	Laura Bahamondes Moya	Médico - Infectóloga
	Victoria Muñoz	Matrona
Metropolitano Sur Oriente: Hospital Sótero del Río	Martín Lasso Baruelo	Médico
	Pablo Gaete Gutiérrez	Médico
	Ana María Fernández Sarmiento	Matrona
	Ana María Ramírez Burdiles	Matrona
Metropolitano Occidente: Hospital San Juan de Dios	Patricia Vásquez Torielo	Médico - Infectóloga
	Marisol Bustos Medina	Médico - Infectóloga
	Leonardo Chanqueo	Médico - Infectólogo
	Claudia Collado Quezada	Enfermera
Metropolitano Oriente: Hospital Del Salvador	Juan Ballesteros Jara	Médico - Infectólogo
	Claudia Garrault	Médico - Internista
	Alexis Diomedi Pacheco	Médico - Infectólogo
	Rinna Ortega Pérez	Médico - Dermatóloga
	Rodrigo Blamey Díaz	Médico - Infectólogo
	Jeanette Sobarzo Ortíz	Enfermera
Alicia Poblete Bocaz	Enfermera	

Equipo Central

Cohorte Chilena de SIDA

Profesionales

Marcelo Wolff

Carlos Beltrán

David Gallardo Pérez

José Miguel Arancibia Henríquez

Angélica Carrasco Escobar

Omar Morales Bustamante

Erika Jiménez Canales

Manuel Muñoz Gaete

Claudia Cortés Mondaca

Especialidad

Co- Coordinador

Co-Coordinador

Medico - Internista

Medico - Internista

Enfermera

Informático

Secretaria

Digitador

Médico

ÍNDICE

	Página
PRESENTACIÓN	15
I.- LA EPIDEMIA DE VIH EN CHILE: EVOLUCIÓN, ESTADO Y RESPUESTA - PAÍS	17
• El país	19
• Modelo de Atención de la infección por VIH	19
• Cohorte Chilena de SIDA y la evaluación del impacto del programa de acceso ampliado a TAR	23
II.- SISTEMA COMPUTACIONAL E IMPLEMENTACIÓN	25
• Normalización de la estructura de tablas	25
• Utilización de índices	26
• Tablas temporales	26
• Apoyo a la planificación, ejecución y la evaluación del proyecto	26
• Base de datos	27
• Modelamiento de datos; modelo lógico y físico	27
• Modelamiento de datos; diseño conceptual	27
• Escenarios de uso	28
• Modelamiento de datos: diseño lógico	29
• Modelamiento de datos: estructura lógica de la Base de datos	29
• Modelamiento de datos: diseño físico	30
• La interfaz gráfica	31
• Incorporación de casos a la Cohorte Chilena de SIDA	32
III. CARACTERÍSTICAS BASALES	35
IV.- RESULTADOS GLOBALES Y PRINCIPALES ESQUEMAS TERAPÉUTICOS	45
V. SOBREVIDA Y SOBREVIDA LIBRE DE SIDA	49
• Letalidad	49
• Factores asociados a letalidad en TAR	50
• Sobrevida libre de SIDA	53
• Evolución en el tiempo del impacto de la TAR en la sobrevida	56
VI. EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL	57
• Eficacia virológica	57
• Recuperación inmune en pacientes en TAR de la Cohorte Chilena del SIDA	59
VII. TOXICIDAD	67
VIII. ANÁLISIS PRELIMINAR DE RESISTENCIA A ANTIRETROVIRALES	71
• Resistencia a análogos nucleósidos (NRTI)	72
• Resistencia a antagonistas no nucleósidos de la transcriptasa (NNRTI)	73
• Resistencia a inhibidores de proteasa (PI)	74
IX. BIBLIOGRAFÍA	77

INDICE DE FIGURAS

I.- LA EPIDEMIA DE VIH EN CHILE: EVOLUCIÓN, ESTADO Y RESPUESTA - PAÍS	17
1. Incidencia anual de VIH y SIDA. Chile, 1984 - 2006	17
2. Casos de infección por VIH en etapa SIDA y pre SIDA en quinquenios de 1987 - 2006	18
3. Distribución porcentual por vía de exposición de casos VIH/SIDA. Chile 1987-2006	18
4. Guía clínica nacional de terapia antiretroviral en adultos. 2005	20
5. Listado de antiretrovirales disponibles en el sistema público de salud para adultos infectados. 2007	20
6. Estándares de recurso humano profesional para los centros de atención VIH del Modelo de Atención	21
7. Modelo de ejecución del programa de acceso ampliado a TAR del Sistema Público de Salud	22
II.- SISTEMA COMPUTACIONAL E IMPLEMENTACIÓN	25
1. Interacción entre usuario y base de datos	28
2. Estructura lógica de la base de datos	30
III.- CARACTERÍSTICAS BASALES	35
1. Distribución por centros de los pacientes en TAR según cohorte	35
2. Tendencia en el tiempo de la distribución por sexo	36
3. Edad a la notificación y al inicio de la primera TAR	37
4. Evolución de la mediana y el promedio de edad de inicio de TAR	37
5. Distribución por etapa clínica en 3.649 pacientes sin experiencia previa con ARV	38
6. Evolución en el tiempo de la distribución por etapa clínica al inicio de 1ª TAR	38
7. Evolución de las formas de presentación del SIDA en Chile	39
8. Características clínicas según sexo	40
9. Distribución por CD4 basal en 3.649 pacientes sin exposición previa a ARV	40
10. Evolución en el tiempo de la distribución por CD4 basal al inicio de 1ª TAR	41
11. Evolución en el tiempo de la distribución por carga viral al inicio de 1ª TAR	41
12. Distribución por conducta de riesgo declarada de adquisición del VIH	42
13. Etapa clínica basal según conducta de riesgo	42
14. Etapa clínica e inmunológica basal según sexo	43
IV.- RESULTADOS GLOBALES Y PRINCIPALES ESQUEMAS TERAPÉUTICOS	45
1. Número de pacientes sin exposición previa a ARV y tiempo de seguimiento	45
2. Probabilidad de mantenerse en la 1ª TAR a 3 años	46
3. Principales "end points" diferentes de mortalidad	46
4. Autoevaluación del estado de salud al diagnóstico, inicio de TAR y en TAR	47
5. Frecuencia de uso de ARV junto a 2 NRTI según fecha de inicio de TAR	47
V.- SOBREVIDA Y SOBREVIDA LIBRE DE SIDA	49
1. Cobertura de TAR y mortalidad	49
2. Sobrevida actuarial cohorte	50
3. Sobrevida actuarial cohorte (detalle)	50
4. Sobrevida actuarial por sexo	51
5. Sobrevida a 5 años por CD4 basal	52
6. Sobrevida por CV basal	52
7. Sobrevida por etapa clínica basal	53

	Página
8. Sobrevida libre de SIDA a 5 años en pacientes en TAR	54
9. Enfermedades oportunistas en TAR	54
10. Sobrevida libre de SIDA a 5 años según CD4 basal	55
11. Sobrevida libre de SIDA a 5 años según CD4 basal y etapa clínica	55
12. Sobrevida en TAR según año de inicio	56
VI.- EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL	57
1. Eficacia virológica global por datos observados	58
2. Eficacia virológica por sexo	58
3. Eficacia virológica por método ultrasensible según CV basal	59
4. Eficacia virológica < 400 según CV basal	59
5. Promedio y desviación estándar de CD4 basales y en seguimiento	61
6. Mediana de CD4 basales y en seguimiento	61
7. Recuperación inmune según CD4 basal; promedios con IC 95%; medianas	62
8. Recuperación inmune según categoría clínica CDC (promedios e IC 95%); CD4 basal 0 – 100; CD4 basal 101 – 200; CD4 basal 201 – 300	63
9. Medianas de CD4 según CD4 basal en pacientes con CV < 80 copias/ ml	65
10. Recuperación inmune según CD4 basal en pacientes con éxito virológico	65
11. Recuperación inmune según sexo (CV < 80 copias/ ml; IC 95%)	66
12. Recuperación inmune según edad (CV <80 copias/ ml; IC 95%)	66
VII.- TOXICIDAD	67
1. Principales “end points” diferentes de mortalidad	67
2. Perfil temporal de las suspensiones de ARV por toxicidad	68
3. Incidencia relativa de las distintas formas de toxicidad severa	69
4. Incidencia de toxicidad severa en hombres y mujeres	70
VIII.- ANÁLISIS PRELIMINAR DE RESISTENCIA A ANTIRETROVIRALES	71
1. Prevalencia global de mutaciones	71
2. Frecuencia y tipo de mutaciones para NRTI	72
3. Frecuencia de resistencia para cada NRTI	73
4. Frecuencia de mutaciones para NNRTI	74
5. Frecuencia de mutaciones para PI	75
IX.- BIBLIOGRAFÍA	77



PRESENTACIÓN

La Comisión Nacional del SIDA (CONASIDA), del Ministerio de Salud, pone a disposición de la comunidad nacional e internacional el texto *Evaluación de Impacto del Programa de Acceso Expandido a Tratamiento Antiretroviral, Cohorte Chilena de SIDA*, que constituye un valioso material informativo y analítico en el ámbito del VIH/SIDA. El estudio ha sido encargado por CONASIDA al Grupo SIDA Chile, y ha sido financiado por el Proyecto “Aceleración y profundización de la Respuesta Nacional, Participativa y Descentralizada a la Epidemia del VIH/SIDA en Chile”, del Fondo Global para la Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria. Su publicación ha sido posible gracias a la colaboración de la Organización Panamericana de la Salud en Chile (OPS/Chile).

La Comisión Nacional del SIDA es el organismo de gobierno encargado de formular políticas, normas y recomendaciones para la construcción de una Respuesta Nacional al VIH/SIDA y las ITS en Chile; su misión es la de facilitar los procesos necesarios para que la sociedad en su conjunto asuma la prevención de la transmisión del VIH y la disminución de su impacto biosicosocial. Por esta razón, resulta de gran relevancia que el cumplimiento de este rol institucional esté basado en información fidedigna, actualizada, oportuna y científicamente válida, aspiración que se ha constituido en una política fundamental en el quehacer de la Comisión Nacional del SIDA.

En este contexto, es importante contar con antecedentes y reflexiones que permitan diseñar, monitorear y actualizar las estrategias existentes para combatir la epidemia, surgiendo como un gran desafío el generar información sobre el impacto de las terapias antiretrovirales (TAR) en las personas viviendo con VIH/SIDA (PVVIH).

Los efectos positivos de las terapias de alta efectividad, de acuerdo con los resultados de la investigación internacional, junto con las demandas de las PVVIH por un tratamiento de mejor calidad, llevaron al Estado a realizar los esfuerzos que permitieran responder en forma adecuada a esta necesidad y actualmente el tratamiento antiretroviral está garantizado en las Garantías Explícitas en Salud (GES), teniendo acceso a él la totalidad de las personas que lo requieren beneficiarias de los Sistemas Público y Privado de Salud. Actualmente un total de 11.500 PVVIH adultas se encuentran en control en el sistema público, 70% de las cuales recibe terapia antiretroviral.

Paralelamente a la ampliación del acceso a terapias, surge en los equipos tratantes el interés por evaluar los resultados del tratamiento y homogenizar el seguimiento de las PVVIH en el sistema público, creándose en el año 2003, el Grupo SIDA Chile, con profesionales de los centros de atención a lo largo del país y constituyéndose la Cohorte Chilena de SIDA, en la que participan 29 de los 33 Centros de Atención Integral a PVVIH e incluye a más de 7.000 personas las que han sido ingresadas a esta cohorte entre los años 2001 y 2007, correspondiendo a más del 95% de las PVVIH adultas en TAR.

Esto ha permitido contar con información periódica y actualizada sobre las características basales, biodemográficas y clínicas de las PVVIH, así como de los regímenes terapéuticos iniciados o continuados con evaluación de seguimiento de toxicidad de las terapias, impacto en la sobrevida, morbilidad, cambios requeridos de los esquemas terapéuticos, evolución inmunológica y resultados virológicos.

El texto que se presenta a continuación, se ha elaborado a través de un análisis integral de los resultados del seguimiento realizado a la Cohorte Chilena de SIDA, constituyendo un esfuerzo por proporcionar a quienes trabajan en la temática del VIH/SIDA, antecedentes sobre el impacto de las terapias antiretrovirales en aspectos relacionados con el estado de salud y la calidad de vida de las PVIH.

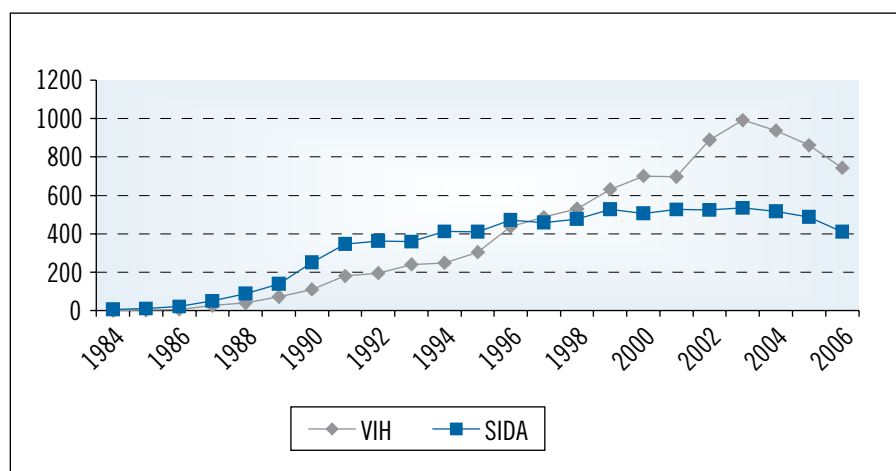
Edith Ortiz Núñez
Coordinadora Ejecutiva
Comisión Nacional del SIDA
Ministerio de Salud

I. LA EPIDEMIA DE VIH EN CHILE: EVOLUCIÓN, ESTADO Y RESPUESTA-PAÍS

DR. MARCELO WOLFF

La epidemia de infección por VIH afectó a Chile desde temprano en la década de 1980 y se ha extendido progresivamente, alcanzando tasas de notificación anual en la actualidad cercanas a $2,5 \times 10^5$, de SIDA y $4,5 \times 10^5$ de infección por VIH no SIDA lo que es una tasa relativamente baja en el contexto de Latinoamérica y el Caribe. Desde 1984 a fines de 2006 se han notificado poco más de 17 mil casos de infectados. Se estima una prevalencia de 0.3% de la población mayor de 15 años, lo que implica una población de 30.000 a 35.000 adultos infectados, de los cuales entre 12-13 mil están diagnosticados y bajo atención médica, un 85% de ellos en el sistema público de salud, responsable de la atención del 70% de la población. Poco menos de 200 niños y adolescentes (<18 años) están en control sanitario en el país. En el último quinquenio se observa una disminución de los casos de SIDA, lo que, aún tomando en cuenta el retraso de notificación, se interpreta como debido en buena parte al acceso expandido a terapia; en los últimos 2 años esta baja también se observa en la notificación de caso de infección por VIH en fase pre SIDA (Figura 1).

Figura 1:
Incidencia anual de VIH y SIDA. Chile, 1984-2006



Fuente: Departamento de Epidemiología Ministerio de Salud.

La proporción hombre:mujer ha ido disminuyendo progresivamente desde 11:1 en el quinquenio 1987-91 a 7:1 en el quinquenio 2002-2006 para la etapa SIDA y de 7:1 a 4:1 en la etapa pre SIDA (Figura 2). La infección afecta mayoritariamente al grupo de 20-39 años en ambos sexos. El nivel de escolaridad es superior al de la población general y es una patología preferentemente urbana.

La vía de exposición es fundamentalmente sexual (92%), con prácticamente ausencia de transmisión transfusional, sólo 2% de usuarios de drogas endovenosas y 1% de transmisión vertical. El 86% de los

casos en mujeres ha correspondido a transmisión sexual heterosexual y en los hombres predomina la bi/homosexualidad, que ha variado de un 75% en el primer quinquenio a 63% en el último; los varones heterosexuales han aumentado de 11% a 25% en dicho período (Figura 3)

Figura 2:
Casos de infección por VIH en etapa SIDA y pre SIDA en quinquenios de 1987 a 2006

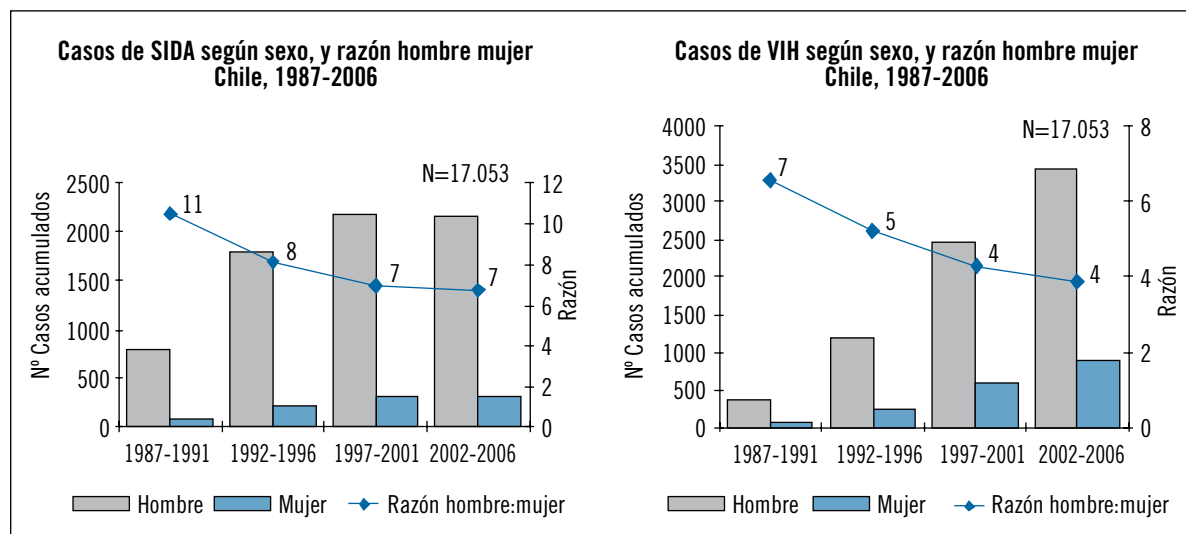
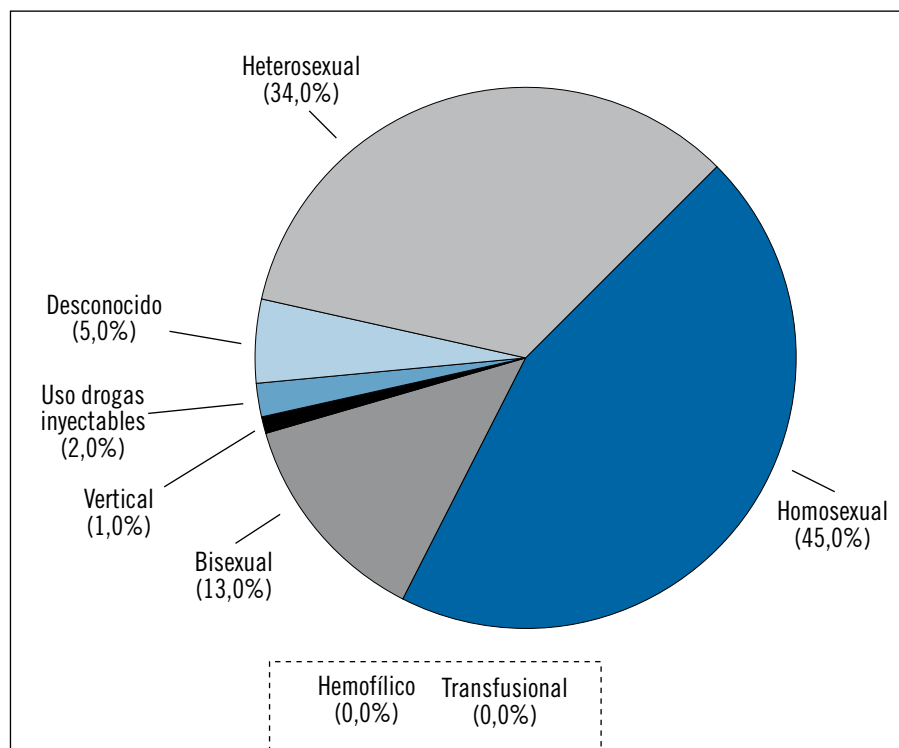


Figura 3:
Distribución porcentual por vía de exposición de casos VIH/SIDA. Chile 1987-2006



Fuente: Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud

El país

Chile, con cerca de 16,6 millones de habitantes, es un país caracterizado como de ingresos medio-superior, con PIB *per cápita* de US \$ 7.376 en 2007 (PIB *per cápita* PPA US \$ 13.588), que en 2005 destinaba 3,9% de su PIB al gasto en salud, porcentaje que prácticamente se ha duplicado desde 1990. Se estima que la población que vive en condiciones de pobreza es de un 13% (45% hace 20 años). En salud el país tiene un sistema de salud pública que abarca todo el territorio, está dividido en 29 Servicios de Salud y otorga atención al 70% de la población, en su gran mayoría sin co-pago de la atención pero destinando la población activa o con pensión por edad o discapacidad un 7% de su ingreso al sistema. La mortalidad infantil es de 8 x 1000 y la esperanza de vida es de 75 años para hombres y 81 para mujeres. En el índice de desarrollo humano del PNUD el país obtiene el lugar 40 (2007), tercero del continente americano, excluidos EEUU y Canadá.

Modelo de Atención de la infección por VIH

El país cuenta con una institución ministerial centralizada, coordinadora y normativa de las prestaciones de salud para la población infectada por VIH y la prevención de la infección, la Comisión Nacional de SIDA (CONASIDA) establecida en 1990. Se cuenta con 33 centros de atención de VIH/ SIDA integrados al sistema público de salud a lo largo del país. En estos centros se otorgó terapia antiretroviral (TAR) en forma de monoterapia y luego biterapia antiretroviral con cobertura parcial hasta el año 1999, en que se inicia la entrega de TAR moderna de alta eficacia y desde el año siguiente bajo la modalidad de acceso expandido. En 2003 se alcanza cobertura de TAR de 100% para adultos y niños que la necesitaran en el sistema público, situación que se ha mantenido hasta la actualidad. El modelo de atención integral en el sistema público implica que los pacientes adultos y niños más las mujeres embarazadas (que sólo requieran TAR para evitar la transmisión vertical) tienen garantizado el otorgamiento de terapia desde los centros de atención. Las terapias son indicadas de acuerdo a las recomendaciones de la Guía Clínica nacional de terapia antiretroviral desarrollada por un grupo de expertos. El acceso expandido otorga, además, los exámenes para establecer el momento en que el tratamiento debe iniciarse así como el monitoreo de éste (exámenes de recuento de linfocitos CD4 y carga viral) y el examen de genotipificación para determinar susceptibilidad del VIH a diversos antiretrovirales luego del primer fracaso virológico. Los exámenes de monitoreo se realizan en 5 laboratorios en el país y el de genotipificación en dos. La guía terapéutica nacional establece las indicaciones de inicio de terapia, los regímenes de primera línea, las alternativas en caso de contraindicación de algunos de ellos o de toxicidad y las drogas de segunda y tercera línea. Establece, además, las frecuencias de los controles y de la realización de exámenes. Esta guía, basada en consensos internacionales más los resultados obtenidos en los pacientes nacionales se actualiza periódicamente. (Figuras 4 y 5).

Figura 4:
Guía Clínica nacional de terapia antiretroviral en adultos. 2005

<p>Indicaciones para el inicio de terapia:</p> <p>a.- Todas las condiciones de la clasificación CDC 1993 C (eventos definitorios de SIDA), excepto tuberculosis pulmonar y exclusiva.</p> <p>b.- Personas asintomáticas con recuento CD4 $\leq 200 \times \text{mm}^3$</p> <p>c.- Personas infectadas con recuento CD4 > 200 y $< 250 \times \text{mm}^3$ si tienen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síntomas CDC B tales como: candidiasis orofaríngea, baja de peso, diarrea crónica o fiebre prolongada - Declinación de recuento CD4 de > 20 células por mes. - Carga viral > 100.000 copias $\times \text{mm}^3$
<p>Plazos de inicio*:</p> <p>Si el recuento de CD4 es $< 100 \times \text{mm}^3$, la garantía legal para el inicio de tratamiento es de 7 días desde la indicación de tratamiento, si es mayor, dentro de 35 días.</p> <p>Esquema de primera línea para inicio de terapia:</p> <p>Zidovudina más lamivudina (coformulada) más efavirenz;</p> <p>Si zidovudina está contraindicada por anemia basal, se reemplaza por didanosina</p> <p>Si efavirenz está contraindicado, se reemplaza por nevirapina</p> <p>En caso de presencia de Sarcoma de Kaposi se puede reemplazar efavirenz o nevirapina por lopinavir/ ritonavir.</p> <p>Ajuste de terapia por toxicidad precoz:</p> <p>Reemplazar zidovudina por abacavir si se desarrolla anemia.</p> <p>Reemplazar efavirenz por nevirapina si hay síntomas neuropsiquiátricos severos que no ceden espontáneamente</p> <p>Reemplazar nevirapina o efavirenz por lopinavir/ritonavir si hay alergia moderada o severa a cualquiera de los primeros.</p>

* No se incluye en esta tabla a las embarazadas con indicación de terapia antiretroviral con propósito exclusivo de prevenir transmisión vertical

Figura 5:
Listado de antiretrovirales disponibles en el sistema público de salud para adultos. 2007

Zidovudina (AZT) 300 mgs
Lamivudina (3TC) 150 mgs
Abacavir 300 mgs
Zidovudina 300 mgs+lamivudina 150 mgs (co formulado)
Lamivudina 300 mgs + abacavir 600 mgs (co formulados)
Zidovudina 300 mgs+lamivudina 150 mgs + abacavir 300 mgs (co formulado)
Didanosina (ddl) 250 mgs EC y 400 mgs EC
Estavudina (d4T), 30 mgs y 40 mgs
Tenofovir (TDF) 300 mgs
Efavirenz 200 mgs y 600 mgs
Nevirapina 200 mgs
Indinavir 400 mgs
Ritonavir 100 mgs
Fosamprenavir 700 mgs
Saquinavir 500 mgs
Atazanavir 150 mgs y 200 mgs
Lopinavir/ ritonavir 200/ 50 mgs

* Está en proceso la incorporación para terapias de rescate los fármacos enfuvirtida 90 mgs y darunavir 300 mgs

Es de interés señalar que el Modelo de Atención en VIH/ SIDA establece estándares en infraestructura y equipamiento de los centros de atención del sistema público. Además, fija estándares de recurso humano profesional y técnico de acuerdo al número de pacientes en atención en cada centro, así como la capacitación periódica a que este personal debe ser sometido (Figura 6).

Figura 6:
Estándares de recurso humano profesional para los centros de atención VIH del Modelo de Atención

Profesional	Estándar de hrs/semanales requeridas por cada 100 pts	Nº de pts requeridos para un cargo de jornada completa (44 hrs/sem)
Médico	6.25	700
Enfermera/Matrona	18	250
Psicólogo/a	4	1100
Asistente Social	2	2200
Químico Farmacéutico	11	400
Técnico en farmacia	11	400

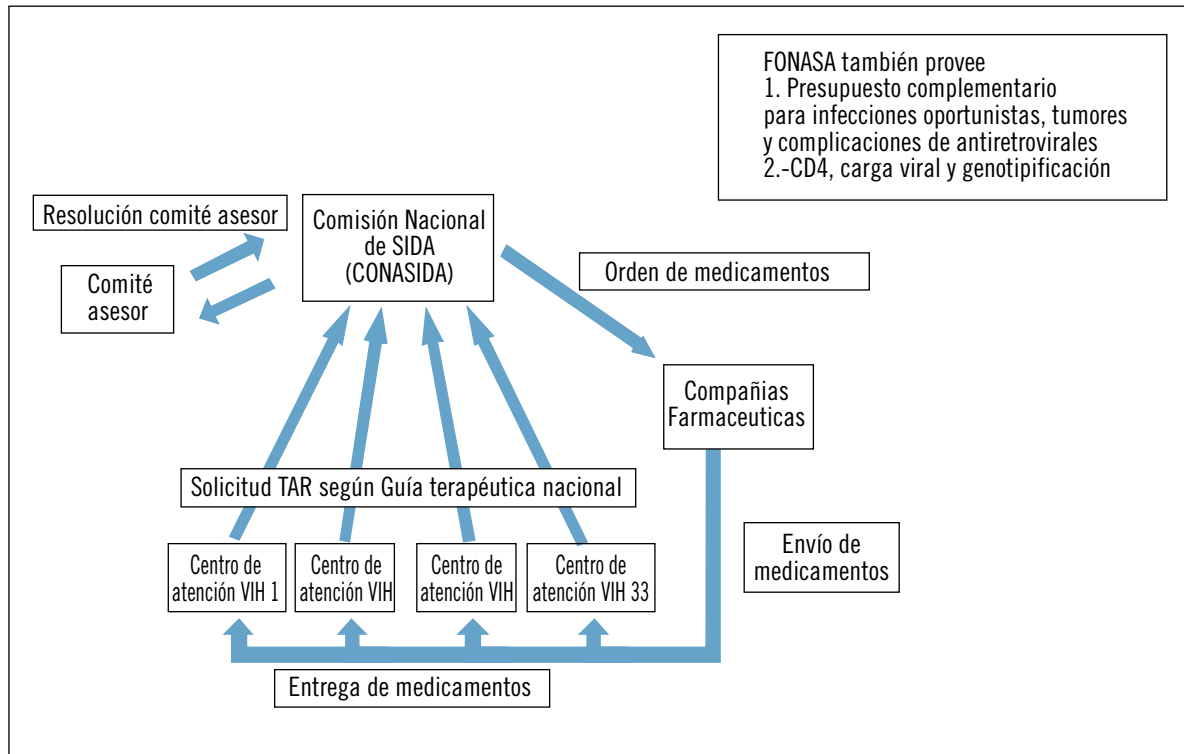
** Otros profesionales son mencionados en el modelo, pero no están cuantificados.*

Fuente: Comisión Nacional del SIDA, Ministerio de Salud, 2005.

En el sistema público, el Fondo Nacional de Salud (FONASA), financiador de estas prestaciones, adicional al otorgamiento de drogas antiretrovirales y de exámenes, entrega un presupuesto para la compra de medicamentos para el tratamiento de infecciones oportunistas y tumores asociados a la infección por VIH, así como para el tratamiento de complicaciones médicas de los antiretrovirales. La magnitud de este aporte adicional depende del número de pacientes en seguimiento en cada centro (Figura 7).

El mecanismo bajo el cual se implementa el tratamiento implica que desde un centro de atención se solicita un esquema terapéutico para un paciente en particular identificado con un código único y personal no individualizable, basado en la Guía Clínica nacional. El formulario se hace llegar a CONASIDA por FAX y un comité asesor evalúa si se cumplen las recomendaciones, pudiendo aprobar la solicitud, requerir más datos o sugerir otro tratamiento. Una vez tomada la decisión por parte del comité se hace llegar la recomendación al centro por la misma vía más una ratificación por correo regular, lo que la mayor parte de las veces implica aprobación de la solicitud y genera una orden de despacho a las casas farmacéuticas para que incluyan en sus envíos a ese centro la orden aceptada. Por ley, hay plazos en que los tratamientos deben hacerse llegar a los pacientes, y que van desde una semana desde la solicitud en los casos más urgentes (denominados inicio o cambio precoz) hasta de 35 días en los casos de rutina. (Figura 7). Dado que los esquemas terapéuticos se han simplificado, los centros de atención generalmente tienen suficiente reserva de medicamentos para cumplir los plazos.

Figura 7:
Modelo de ejecución del programa de acceso ampliado a TAR del Sistema Público de Salud



En el año 2005 se oficializó una reforma sanitaria que otorga garantías explícitas de prestaciones de salud (GES) a los afectados por un conjunto de patologías, que han ido aumentando paulatinamente y que, desde un principio incorporó a la infección por VIH. Esta reforma hizo aplicables las garantías de prestaciones y un tiempo definido para su ejecución para toda la población, tanto beneficiaria de la salud pública como privada, lo que implicó que por primera vez los prestadores privados de salud otorgaran medicamentos de uso crónico ambulatorio a sus afiliados con una modalidad de co pago de no más de un 20% de su valor. Este beneficio empezó a ser implementado en el caso de los afiliados infectados por VIH de acuerdo a las guías de tratamiento implementadas por CONASIDA para el sistema público. Las prestaciones asistenciales que implica esta reforma sanitaria son financiadas en el sistema privado por una cotización adicional solidaria de bajo monto que pagan todos los afiliados. Desde entonces se pudo considerar que el país tiene cobertura 100% de TAR en los sistemas público y privado. Ese mismo año se decretó que a toda mujer embarazada se le debía ofrecer el examen serológico de detección de infección por VIH.

El país obtuvo apoyo del Fondo Global para la lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria el año 2003 para diversos programas destinados a la prevención y atención integral que incluyó tratamiento de la infección por VIH así como al fortalecimiento de organizaciones civiles con trabajos atingentes a la epidemia. Este apoyo inicial (20%) permitió cubrir la brecha para obtener cobertura completa de terapia en el sistema público. Actualmente el país financia la totalidad del programa de acceso ampliado a TAR del sistema público con recursos propios. El aporte fiscal centralizado al Programa Nacional de Prevención y Control VIH/ SIDA-ITS y que incluye el aporte del Proyecto Chile-Fondo Global para el año 2007 es de alrededor de 32 millones de dólares, del cual el 87% corresponde a fondos públicos nacionales. Se estima que el total de adultos bajo control en el sistema público de salud es de alrededor de 11.500 y al 31 de octubre de 2007 hay registro ministerial de 8.500 adultos y 177 niños en TAR bajo el programa. La estimación se basa en un censo de 2006 que determinó el número total de pacientes bajo control y registró que el 70% estaba bajo TAR; el

resto no la necesitaba en ese momento. En el sistema privado se estima que hay 1.000 a 1.200 pacientes en TAR. Se ha reportado por un centro de la Región Metropolitana una caída de la letalidad anual de su población infectada por VIH en control de un 16% en 1995 a un 1,9% en 2004, luego de la implementación del programa, tasa que se ha mantenido en 1,2% anual en los últimos 2 años.

Cohorte Chilena de SIDA y la evaluación del impacto del programa de acceso ampliado a TAR

Muy luego del inicio del programa de acceso ampliado a TAR, surgió de los mismos equipos tratantes la iniciativa de evaluar los resultados del tratamiento y homogenizar el seguimiento de los pacientes adultos del sistema público. Se creó el denominado Grupo SIDA Chile en 2003, formado por profesionales de los centros de atención a lo largo del país, los que empezaron a entregar información predefinida de las características demográficas y clínicas de todos los pacientes en tratamiento de los centros participantes. Esta cohorte de pacientes ha pasado a denominarse la Cohorte Chilena de SIDA. Participan 29 de los 33 centros e incluyen a más del 95% de los pacientes adultos en TAR en el sistema público chileno. Dos terceras partes de los pacientes participantes son de la Región Metropolitana del país que incluye a su capital, Santiago, con poco más de 5 millones de habitantes. La sede está en uno de los centros de atención de esa ciudad, Fundación Arriarán, y tiene un equipo de 2 coordinadores, 3 médicos a jornada parcial, 2 enfermeras, un asesor computacional, 1 asesor estadístico y una secretaria; con funciones divididas entre una unidad ejecutora y una unidad verificadora, más un equipo de análisis. Al momento de su organización el grupo postuló a, y obtuvo, un financiamiento de CONASIDA con recursos del proyecto Fondo Global para la lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria para su funcionamiento, que actualmente se encuentra en su quinto año de ejecución con el objetivo central de evaluar el impacto del programa nacional de acceso ampliado a TAR en adultos en el país. Hay una cohorte, de considerable menor tamaño, que realiza lo mismo con la población pediátrica en tratamiento.

En los 4 años de funcionamiento de la cohorte, los centros han proporcionado periódicamente información acerca de las características basales, biodemográficas y clínicas de los pacientes, así como de los regímenes terapéuticos iniciados o continuados con evaluación de seguimiento respecto a toxicidad de las terapias, impacto en sobrevida, morbilidad durante el seguimiento, cambios requeridos de sus esquemas terapéuticos y sus causas, evolución inmunológica y resultados virológicos. Los pacientes han sido ingresados en distintos momentos de inicio de terapia, entre el año 2001 y 2007 con un total superior a 7.000 pacientes en la cohorte. En la actualidad 5.278 pacientes tienen evaluaciones de seguimiento, de los cuales 3.649 no tenían experiencia previa con antiretrovirales. En estos pacientes se completa un total de 12.854 años/ paciente de seguimiento. Los resultados de esta evaluación han sido presentados en reuniones científicas nacionales e internacionales y publicados en revistas especializadas. Una síntesis integral de los resultados de este seguimiento del programa de acceso ampliado a TAR evaluado a través de la Cohorte Chilena de SIDA se presenta a continuación.



II. SISTEMA COMPUTACIONAL E IMPLEMENTACIÓN

Sr. OMAR MORALES

Para la recolección y manejo de la información generada por la Cohorte Chilena de SIDA se requirió una gran base de datos que permitiera almacenar y procesar información útil. Esta función se materializó mediante una aplicación desarrollada in situ con la cual se manejan en su totalidad los datos permitiendo el ahorro de tiempo y recursos. En la construcción de esta aplicación fue clave el diseño de la base de datos. La Cohorte Chilena de SIDA en sus diseños anteriores ya había definido las variables y tablas que continúan en uso, pero continuamente se han generado nuevas necesidades que requieren el diseño de nuevas aplicaciones para incorporar nueva información.

El proyecto DATACHIAC (Base de datos de la Cohorte Chilena de SIDA) fue un elemento fundamental para abordar la estrategia de obtener y procesar la información, a fin de seguir mejorando el proceso de gestión y manejo de datos que se deriva. Tuvo por objeto respaldar el proceso de manera eficaz en función de atender solicitudes de centros en la organización de una amplia red a fin de facilitar la realización de la labor interdisciplinaria en un sistema integrado en apoyo de las necesidades de investigación y gestión de datos para planificación, gestión y presentación de informes.

Uno de los desafíos principales del trabajo fue la velocidad de acceso a datos a ser transformados en información, el crecimiento de la base de datos y la incorporación de datos antiguos a un sistema integrado que redujera el tiempo empleado.

El tamaño de la información es relevante, pues a pesar de los esfuerzos en sintetizar la información importante, es un hecho que la cohorte experimenta un crecimiento exponencial del número de registros acumulados y requeridos.

El tipo de la información fue otro aspecto central. La información disponible debió ser segmentada y analizada por las unidades competentes, obviando el análisis local para llegar a un trabajo en tiempo real de la información.

Finalmente se procuró facilitar el acceso a la información. El sistema de base de datos facilita los análisis cruzados de datos, realizando una serie de procedimientos en su búsqueda y resultado. El sistema de procesamiento de archivo e incluso manejadores de bases de datos basándose en la experiencia del equipo ha logrado resultados altamente aceptables. Siempre es recomendable la utilización de determinados estándares de diseño que garantizan el nivel de eficiencia más alto en lo que se refiere a almacenamiento y recuperación de la información. Por ende la DATACHIAC en vez de basarse en un sistema compartimentado, utiliza uno unitario que de igual manera obtiene modelos que optimizan el aprovechamiento secundario, la sencillez y flexibilidad en las consultas que pueden proporcionarse al usuario.

Normalización de la estructura de las tablas

A pesar del clásico postulado del temor a la pérdida de información, se prefirió la "normalización de datos". El proceso se acompañó de un redescubrimiento de objetivos y planteamientos. La variabilidad

en el volumen de los datos en cada paciente dificultó la definición de estructuras únicas de tablas. Uno de los objetivos de la estructura de tabla normalizada fue minimizar el número de celdas vacías y manejar un conjunto variable de atributos que luego pudieran ser relacionados entre sí, mediante el acopio de los datos en múltiples tablas.

Se procuró una estructura flexible de la base de datos. La flexibilidad está en el hecho que se pueden agregar datos al sistema posteriormente sin tener que reescribir la información previa, evitando la duplicación de datos y almacenándola sin redundancia para que se pueda tener una recuperación rápida y eficiente.

En resumen los objetivos de la normalización fueron:

- Controlar la redundancia de la información.
- Evitar pérdidas de información.
- Capacidad para representar toda la información.
- Mantener la consistencia de los datos.

Utilización de índices

Los índices son un sistema especial que utilizan las bases de datos para mejorar su rendimiento global. Dado que los índices hacen que las consultas se ejecuten más rápido, es razonable indexar todas las columnas de nuestras tablas. Sin embargo, la utilización de índices tiene un costo. Al efectuar INSERT, UPDATE, REPLACE, o DELETE sobre una tabla, SQL (Lenguaje de Consulta Estructurado) tiene que actualizar cualquier índice en la tabla para reflejar los cambios en los datos. Antes de indexar cada columna, se evaluó qué porcentaje de entradas en la tabla estaban duplicadas.

Tablas temporales

La Cohorte trabaja con tablas muy grandes. Ocasionalmente se requiere ejecutar consultas sobre un pequeño subconjunto de una gran cantidad de datos. En vez de ejecutar estas consultas sobre la tabla completa y hacer que SQL encuentre cada vez este subconjunto, se seleccionan dichos registros en una tabla temporal y entonces se ejecutan de manera mucho más rápida estas consultas. Las tablas temporales existen mientras dura la conexión a SQL. Cuando ésta se interrumpe, SQL remueve automáticamente la tabla y libera el espacio que ésta usaba.

Apoyo a la planificación, ejecución y la evaluación del proyecto

El sistema integrado abarca los procesos de planificación y presentación de informes de toda la Organización:

- programación y planificación en un modelo operativo mejorado
- mejora de la recopilación de datos
- planificación de actividades

Además el sistema proporciona instrumentos que contribuyen a mejorar la gestión del proyecto en su funcionamiento:

- función de planificación del trabajo
- mejora de los instrumentos para la gestión y supervisión de los planes de trabajo
- apoyo a las evaluaciones anuales
- integración de los datos de los centros con la base de datos de toda la organización

Base de datos

La base de datos abarca todos los procesos de actividades y comprende todos los aspectos de la gestión de las transacciones (generación, autorización, tramitación, prestación, acopio y presentación de informes). Es de una gran amplitud y profundidad, puesto que entran en ella todos los sectores de actividades, así como el personal y los consultores. El componente de base de datos del sistema no es proporcionado en algún producto de paquete, por lo que se debió desarrollar una base de datos ad hoc.

Como solución de hardware se prefirió un servidor de la serie X86 IA64 con Linux y MySQL. La base de datos ha superado una serie de modificaciones de formato y contenido. Se entrega una descripción general, desde el punto de vista informático, del modelamiento y contenido de la base de datos, algunos aspectos de lógica interna, resguardo y capacidad de trabajo de ella.

Modelamiento de datos; modelo lógico y físico

El modelo de diseño de solución esta compuesto por diferentes perspectivas, entendiendo que una perspectiva es una forma de ver la información lo que en este caso, corresponde al proceso de diseño de la aplicación. Centrándose en ello, se utilizaron los característicos:

- Diseño Conceptual
- Diseño Lógico
- Diseño Físico

Las perspectivas fueron usadas para identificar los requerimientos técnicos de la aplicación para el manejo de los datos. El objetivo buscado al utilizar este modelo es una mejor distribución de los recursos para el proyecto, lo que a la larga facilita el trabajo de los distintos equipos que interactúan con la base.

Modelamiento de datos; diseño conceptual

El diseño conceptual de la solución informática en el proyecto se basó en los requerimientos explicitados en una serie de reuniones y encuentros nacionales con los usuarios finales, entendiendo sus diversos escenarios y capacidades. Basado en ello, se optó por un modelo gráfico y colaborativo, implicando un bajo consumo de recursos para los usuarios finales, compatibilidad para el usuario intermedio y simplicidad informática para el usuario terciario.

En el proceso de diseño conceptual, las siguientes tareas para determinar y substanciar los requerimientos de la aplicación fueron las clásicas, con leves cambios en orden y profundidad:

- Identificación de usuarios y sus roles
- Información de los usuarios
- Validación del diseño
- Perfiles de usuario

Los usuarios de la base de datos están segmentados a lo menos en 3 grandes grupos:

- En primer lugar, se encuentran los usuarios finales, quienes desde la revisión de la ficha clínica del paciente y por medio de un protocolo rígido, consignan la información solicitada.

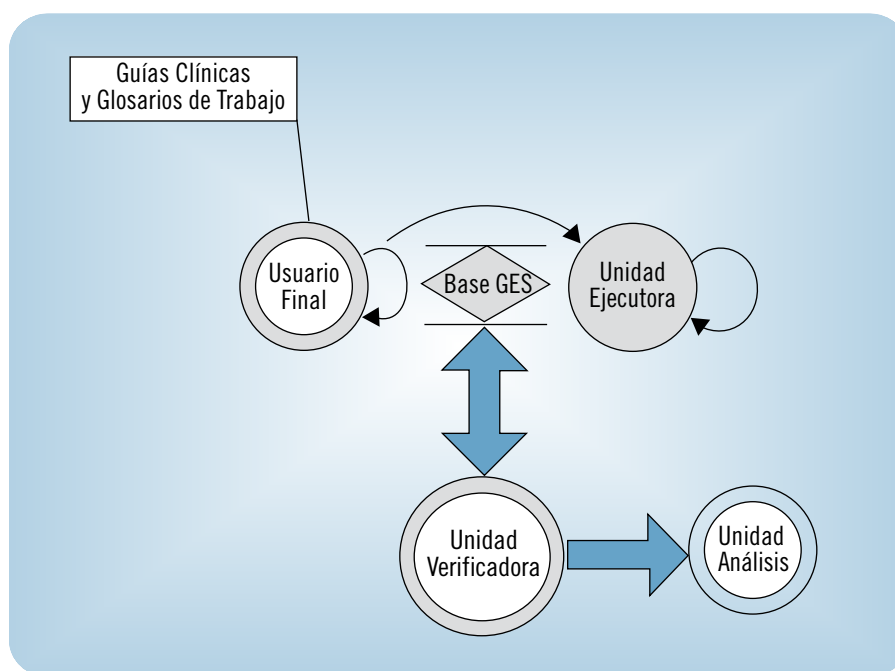
- En segundo término, un grupo de usuarios intermedios recibe esa información y la valida o rechaza por medio de la aplicación de protocolos establecidos para la identificación de datos incoherentes o en base a observaciones clínicas particulares.
- Finalmente, un grupo más reducido de usuarios de tercer nivel interactúa con los datos, normalizándolos de modo que cumplan los requerimientos establecidos por los usuarios intermedios. Son ellos quienes extraen la información final y resumida para la emisión de informes y reportes científicos.

Estos perfiles fueron creados al tiempo que se generaron los escenarios de uso.

Escenarios de uso

En el planteamiento de los escenarios de uso de la base, se utilizaron, al menos, dos modelos de diseño, basados en una descripción por parte del usuario final y del terciario de sus requerimientos y capacidades. Se optó por un modelo de proceso de flujo de trabajo, creando escenarios de uso que muestran cómo tareas específicas son ruteadas a través de una organización. Este modelo permitió definir pre y post condiciones, que son especificaciones requeridas para que el trabajo sea ruteado de un área a otra y que son necesarias para que un paso particular pueda ser llevado a cabo como se aprecia en la Figura 1.

Figura 1:
Interacción entre usuario y base de datos



En este esquema, el usuario final, ajustándose a la Guía Clínica y glosarios de trabajo, interactúa con la base entregando los datos solicitados, con consulta a la Unidad Ejecutora en caso de requerirse. La base es capaz de autocorregir errores, identificar información irrelevante o transformarla a parámetros comunes para su mejor comprensión. La información obtenida es luego recibida por el equipo de la Unidad Ejecutora (que también actúa como usuario final en los centros de Santiago), la que realiza una primera verificación y reporte de errores lógicos o conceptuales de los datos. Finalmente, la Unidad Verificadora efectúa un chequeo caso a caso de los errores reportados con el fin de corregir información defectuosa y permitir su incorporación definitiva, con consulta al usuario final en caso de ser necesario.

Una vez finalizado este proceso, la información depurada es entregada a la Unidad de Análisis para estudio y extracción de conclusiones relevantes, así como para planificación de nuevas tareas.

Modelamiento de datos: diseño lógico

Este diseño tomó la información brindada por el diseño conceptual y por las normas del proyecto acopladas al conocimiento técnico. Mientras que los requerimientos y necesidades de los clientes y usuarios fueron identificados en la perspectiva de diseño previa, en esta etapa la estructura y comunicación de los elementos de la solución fueron establecidas. Los objetos y servicios, la interfaz de usuario y la base de datos lógica son los subconjuntos de elementos identificados y establecidos en esta perspectiva.

El mayor interés del proceso fue crear un modelo de abstracción de alto nivel que permitió distanciarse de detalles recolectados en la fase conceptual y organizarlos según los requerimientos. Se centró en un requerimiento específico, a su vez, sin perder la visión de la aplicación como un todo.

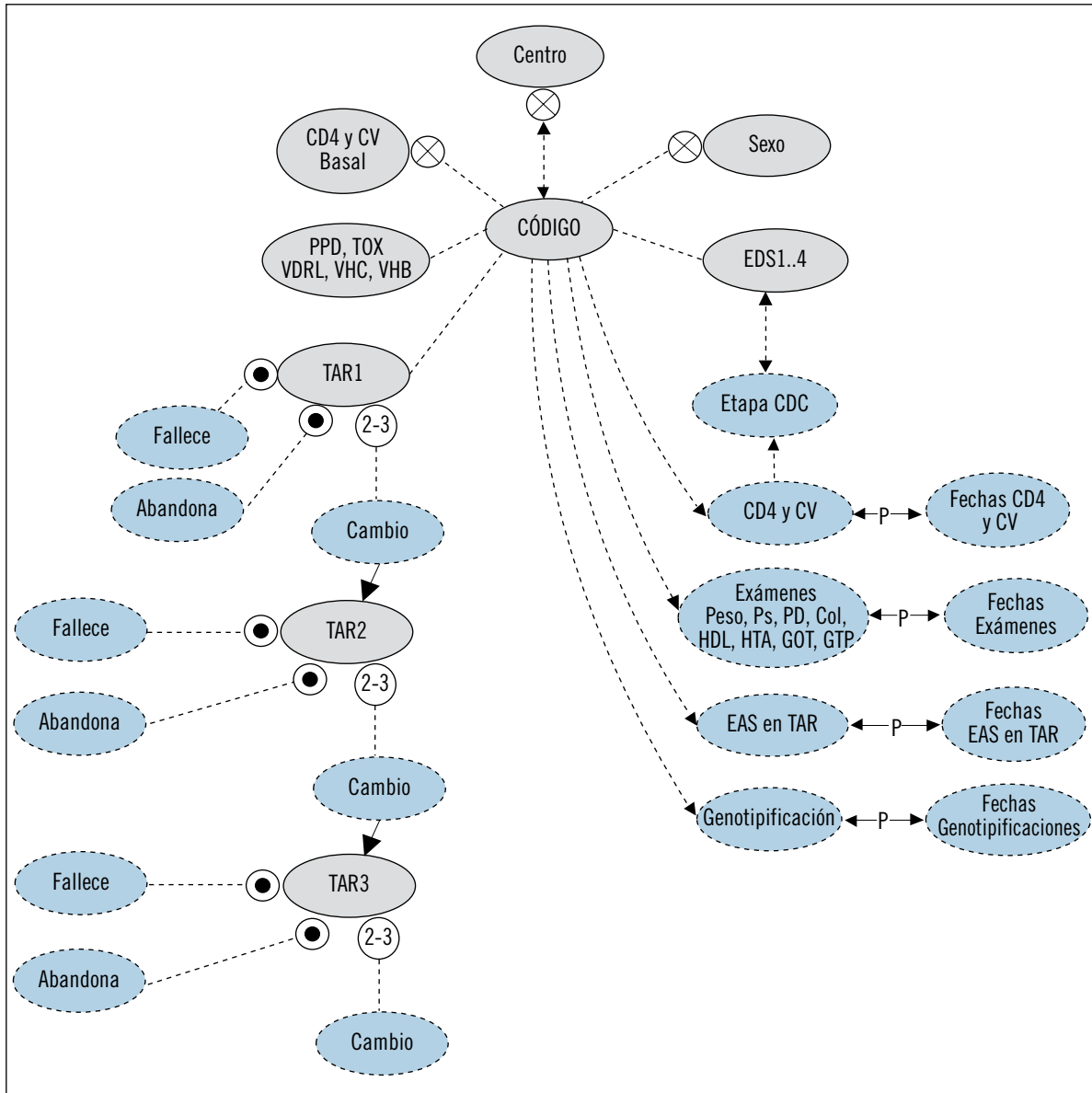
El diseño lógico tomó los requerimientos del usuario explicitados en el diseño conceptual y los mapeó a sus respectivos objetos. Los productos finales fueron un total de 3 tablas de servicio, una tabla de cálculo y una tabla de contención de datos.

Identificados los objetos, fue posible organizarlos según los servicios y las interrelaciones que tienen unos con otros. Se diseñó una aplicación en tres capas que proporciona ciertos beneficios: ser escalable, de fácil disponibilidad y eficiente. Los componentes son granulares y mantienen un estado o no, con el fin de maximizar la escalabilidad de la base para futuras migraciones y el proceso de análisis por medio de software externo a la base.

Modelamiento de datos: estructura lógica de la base de datos

La base tiene como parámetro central el código del paciente, segmentando la información en tres grupos de variables. Por un lado, los datos basales del paciente, que crean información y temporalidad inicial. Luego, las terapias antiretrovirales, que crean temporalidad y condicionantes de continuidad o puntos de suspensión o finales del caso como tal en la base. Por último, se incorporaron las variables clínicas, que contienen grandes volúmenes de información a las temporalidades ya creadas por las terapias, que son en definitiva lo que el equipo de análisis busca comprender (Figura 2).

Figura 2:
Estructura lógica de la Base de Datos



El sistema de anclas lógicas del modelo evita redundancias y es bastante simple a vista informática. Se respetaron los objetivos definidos previamente.

Modelamiento de datos: diseño físico

Corresponde a la forma en que los requerimientos del diseño conceptual y lógico fueron transformados en una forma tangible (formulario digital). En este diseño las restricciones de la tecnología fueron importantes al aplicar el Diseño Lógico de la solución. El Diseño Físico definió cómo los componentes de la solución, la interfaz de usuario y la base de datos física, trabajarían juntos. Elementos como desempeño, implementación, ancho de banda, escalabilidad, adaptabilidad y mantenibilidad fueron todos resueltos e implementados a través de este diseño. Por otro lado, ya que esta perspectiva transformó los diseños previos

en una forma concreta, es posible concluir que los recursos, costos o programación de tiempo necesarios fueron correctos.

La interfaz gráfica

La interfaz contiene los siguientes elementos:

- **Acceso al Dato:** corresponde a datos que permiten localizar la ficha en el centro de origen. Esta información es complementaria.
- **Datos Basales:** corresponden a las variables de identificación y parámetros iniciales que contextualizan al paciente dentro de la base de datos. Son el origen de las variables de seguimiento y son el inicio de las variables controles de validación. Contienen restrictores propios de fechas y campos. Este segmento de la ficha es heredado en parte de las versiones anteriores pero incorporan nuevos elementos solicitados como fecha de confirmación del ISP, PPD, HB, VHC, TOX, VDRL, tabaco y factores de riesgo cardiovascular.
- **Terapias Antiretrovirales:** en esta sección se consignan las TAR del paciente desde la terapia basal. Cada TAR tiene validantes de fechas de inicio y cierre, y de fármacos usados en la terapia, así como el motivo del cambio o término de ella. Mediante el método de ventana de datos, el período de tiempo creado por cada terapia es utilizado en conjunto con las variables de sección CD4 y CV para evaluar éxitos o fracasos en las terapias y como parámetro de evolución de los tratamientos. El conjunto de datos permite validar o rechazar información dependiendo de parámetros temporales o terapéuticos por medio de reportes de error.
- **Parámetros Clínicos:** ésta es una sección reciente que contempla una serie de parámetros numéricos limitados y válidos según rango (mínimo y máximo) y fechas y requiere una lógica de inclusión por parte del tratante respecto al parámetro a consignar (mediante protocolo). No son indispensables para la creación de la ficha (capacidad de “missing” o ausencia del dato) y están segmentadas mediante protocolo cada 6 meses.
- **Dentro de la formulación solicitada en el seguimiento,** el sistema buscará dentro de una ventana temporal, el examen que corresponda al período de análisis. Se decidió segmentar la información en etapas de 6 meses como modo de minimizar las pérdidas o distracciones para el sistema al tener que enfocarse en datos poco relevantes.
- **CD4 y CV:** estas variables son parte del “kit” original de la base de datos desde su primera versión en papel, sin embargo, a través de las distintas versiones han sufrido modificaciones tendientes a facilitar su incorporación y luego a evitar los eventuales errores al momento de digitar los datos. En las primeras versiones no se encontraban los restrictores de ventanas de tiempo creadas por las secciones “terapia antiretroviral” y “basales” (inicio a término de terapia), permitiendo consignar variables en esos períodos de tiempo (sin embargo en el sistema de análisis por TAR, aquellas que quedan fuera de la ventana eran desechadas). En la actualidad, el sistema de reportes permite confirmar detalles que pueden ser ilógicos y que requieren avisos en el sistema de observaciones. El sistema de cierre permite incorporar valores en forma posterior como caso en el sistema (exámenes pendientes).
- **Enfermedades asociadas a SIDA (EAS) en TAR:** esta sección de la base consigna nuevas enfermedades que presenta el paciente, una vez iniciado el tratamiento (por ende con una ventana de tiempo creado en la sección terapia antiretroviral). Estas enfermedades se encuentran en relación con los eventos definitorios de SIDA (EDS) Existe un reporte que asocia la EAS con las EDS buscando cuestionar repeticiones, pero permite duplicaciones.
- **Genotipificación:** permite identificar a qué pacientes se les ha solicitado un examen de genotipificación, contextualiza el número de exámenes solicitado y la fecha en que fue requerido el último. Este parámetro es indicador para búsqueda más específica en una base de genotipificaciones.

-
-
- Parámetros metabólicos y de serologías basales: al igual que genotipificación este parámetro es nuevo, para esta versión de la base de datos. Permite evaluación de antecedentes de dislipidemia en los pacientes que inician TAR y su correlación con el desarrollo de ella en el período en que recibe ésta.
 - Observaciones: se incluye una ventana de observaciones en la que es posible registrar datos no incluidos por las variables establecidas, de modo de facilitar el análisis de datos de pacientes en particular al momento de las revisiones.

Incorporación de casos a la Cohorte Chilena de SIDA

Desde la implementación y puesta en marcha de la Cohorte Chilena de SIDA – Grupo SIDA Chile a fines del año 2001, se ha establecido y consolidado un esquema general de trabajo que se basa en el seguimiento a mediano y largo plazo de personas con VIH que reciben terapia antiretroviral (TAR) en el Sistema Público de Salud en Chile, bajo un diseño prospectivo, abierto y multicéntrico, contándose actualmente con la participación de 29 de los 33 centros de atención VIH del país que atienden más del 95% de la población que recibe tratamiento. Las personas incorporadas a la Cohorte corresponden a aquellas que efectivamente hayan iniciado un esquema de TAR en base a los registros de asignaciones de terapias entregados por la Comisión Nacional del SIDA (CONASIDA) del Ministerio de Salud de Chile y la revisión de Fichas Clínicas en los Centros participantes por parte de un grupo evaluador con posterior comprobación por un grupo verificador de datos. La asignación centralizada de TAR que existe en nuestro país ha permitido evaluar las TAR por intención de tratamiento, vale decir se siguen todos los casos en que se decidió iniciar una TAR y el paciente efectivamente la comenzó, independiente de un término prematuro de la terapia. Esta modalidad evita sesgos de inclusión en el estudio de cohorte que pudieran estar dados por omisión de las suspensiones tempranas entre los casos de seguimiento.

Con anterioridad al programa de acceso ampliado a TAR, iniciado el 1 de octubre de 2001, 1.629 pacientes de los 29 centros habían recibido alguna forma de tratamiento antiretroviral, desde monoterapias y terapias dobles hasta terapias de alta eficacia. Estos pacientes están incluidos en una cohorte de pacientes con experiencia previa a antiretrovirales (ARV) que hemos denominado Cohorte Antes Tratados.

La Cohorte 1 corresponde a aquellos pacientes sin exposición previa a ARV que iniciaron su primer esquema de terapia entre octubre de 2001 y el 31 de enero de 2004. Este grupo constituye la base de la información entregada hasta ahora por el estudio de cohorte nacional que es la cohorte con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento que se haya reportado en países de recursos limitados, con un total de 12.854 años/ paciente de seguimiento con promedio de 3.5 años y mediana 3.72 años de seguimiento. 2.429 sobre 2.468 casos en la Cohorte 1 registran actualizaciones sistemáticas de datos hasta julio de 2007.

Los pacientes sin exposición previa a ARV que iniciaron su primer esquema de terapia con posterioridad al 31 de enero de 2004 constituyen las restantes cohortes que, obviamente, tienen menor tiempo de seguimiento pero cuyos casos han sido incorporados a una base de datos que registra más variables, permitiendo la evaluación de otras características basales y de seguimiento como coinfecciones (infección tuberculosa latente, virus hepatitis, toxoplasmosis, sífilis) y factores de riesgo cardiovascular. Esta cohorte está dividida en Cohorte X, inicio de primera TAR en el período comprendido entre febrero de 2004 y el 30 de junio de 2005, Cohorte GES, inicio de primera TAR entre el 1 de julio de 2005, fecha en que comienza a regir la Ley de Garantías Explícitas en Salud, y el 15 de noviembre de 2005. Entre ambas cohortes se agregan 1.181 pacientes sin TAR previa.

Las cohortes antes tratados, 1, X, GES suman 5.278 pacientes en seguimiento, de los cuales 3.649 pacientes no tenían exposición previa a ARV al inicio del seguimiento. Los restantes 1.629 pacientes son de

la cohorte de Antes Tratados. Finalmente se agrega la Cohorte GES 2 que incluye los pacientes que inician su primer esquema de TAR entre el 16 de noviembre del 2005 y el 30 de junio de 2007 y de la cual recién se están comenzando a recolectar datos. Con la incorporación de la cohorte GES 2 se llega a un número de pacientes en seguimiento superior a los 7.000 casos.

Los principales resultados obtenidos por el estudio de la Cohorte Chilena de SIDA dicen relación con:

- La caracterización basal, demográfica, clínica, inmuno y virológica de los pacientes.
- Resultados de sobrevida actuarial y sobrevida libre de SIDA en TAR.
- Resultados de cambios por toxicidad y fracaso.
- Resultados de eficacia virológica.



III. CARACTERÍSTICAS BASALES

DR. CARLOS BELTRÁN

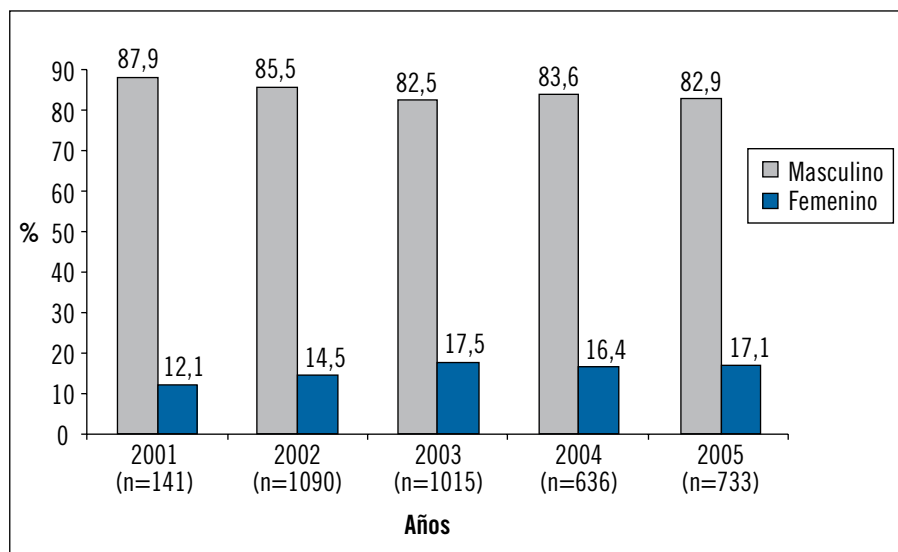
La distribución geográfica de los 5.278 pacientes en TAR en seguimiento en las cohortes no ha variado mayormente con la incorporación de nuevos pacientes (Figura 1). Esta distribución coincide absolutamente con las tasas de prevalencia de VIH-SIDA en el país de acuerdo a la población por región con un franco predominio de la Región Metropolitana que da cuenta del 63,3% de los casos en TAR pese a que en ella vive aproximadamente el 35% de la población del país. Los datos epidemiológicos nacionales indican que las mayores tasas de notificación de SIDA son de las regiones de Arica y Parinacota y de Tarapacá con 85,7/ 100.000 habitantes, sin embargo sus 2 centros, Arica e Iquique, sólo tienen el 3,7% de los casos en TAR. En segundo lugar se sitúa la Región Metropolitana con una tasa de 83,0/100.000, concentrando sin embargo en sus 7 centros el 63,3% de las terapias.

Figura 1:
Distribución por Centros de los pacientes en TAR según cohorte

Centros de Atención	Cohorte Antes Tratados	Cohorte 1	Cohortes X y Ges	Total
Antofagasta	2,6	2,5	2,7	2,6
Temuco	1,8	2,6	3,5	2,6
Arica	1,3	2,1	2,9	2,1
Copiapó	1,2	0,8	2,1	1,3
Coihaique	0,2	0,2	0,5	0,3
Los Angeles	0,5	0,9	0,2	0,6
Calama	0,5	1,0	0,0	0,5
Chillán	1,1	1,1	0,8	1,0
Concepción	2,1	4,0	3,0	3,1
Coquimbo	0,9	2,5	1,8	1,8
Iquique	0,9	1,9	2,0	1,6
La Serena	0,5	1,6	0,2	0,8
Puerto Montt	0,8	0,9	0,8	0,8
M. Central	15,8	14,5	16,9	15,5
M. Norte	4,7	9,9	8,5	7,9
M. Occidente	5,3	6,6	8,1	6,6
M. Oriente	15,6	11,9	12,0	13,1
M. Sur HBLT	8,3	6,0	1,5	5,4
M. Sur HLC	6,3	3,0	4,2	4,4
M. Sur Oriente	13,6	9,0	9,1	10,4
Punta Arenas	0,9	0,5	0,7	0,7
Maule/Curicó	0,5	0,7	0,8	0,7
Maule/Linares	0,5	0,4	0,6	0,5
Maule/Talca	1,2	1,3	2,2	1,5
Osorno	0,6	0,6	1,2	0,8
Rancagua	1,6	2,0	3,5	2,3
Valdivia	1,2	0,6	1,9	1,2
Valparaíso	5,4	4,3	5,8	5,1
Viña del Mar	4,3	6,6	2,6	4,7

La distribución por sexo en los pacientes de estas cohortes en TAR es de un 16,9% de mujeres y un 83,1% de hombres o bien 1 mujer por 4,9 hombres. Las estadísticas nacionales indican relación mujer: hombre de 1: 4 para notificación de casos VIH no SIDA y 1: 7 para casos notificados de SIDA. Al comparar la evolución en el tiempo de la distribución por sexo en personas que inician TAR se observa que la proporción de mujeres ha ido en aumento sostenido, desde un 12,1% en 2001 a un 17,2% en 2005 (Figura 2), lo que se podría explicar, al menos en parte, por la feminización de la epidemia identificada en Chile durante el quinquenio 1992-1996.

Figura 2:
Tendencia en el tiempo de la distribución por sexo



Al comparar la distribución por edad de los pacientes que inician TAR en las cohortes con la epidemiología nacional, en ambos casos predomina el grupo etario de 30 a 39 años y la tendencia a aumentar el promedio de edad (Figuras 3 y 4). La mediana de edad de inicio de TAR son 36 años con extremas de 18 y 76,8 años. Por la historia natural de la enfermedad, la diferencia de edad entre el inicio de TAR y la notificación debería ser mayor que la observada, lo que indica que el diagnóstico y la notificación se están produciendo tardíamente con pacientes que ya requieren inicio de TAR. Esta observación se ratifica con el análisis de las condiciones inmunológicas al inicio de terapia.

Figura 3:
Edad a la notificación y al inicio de la primera TAR

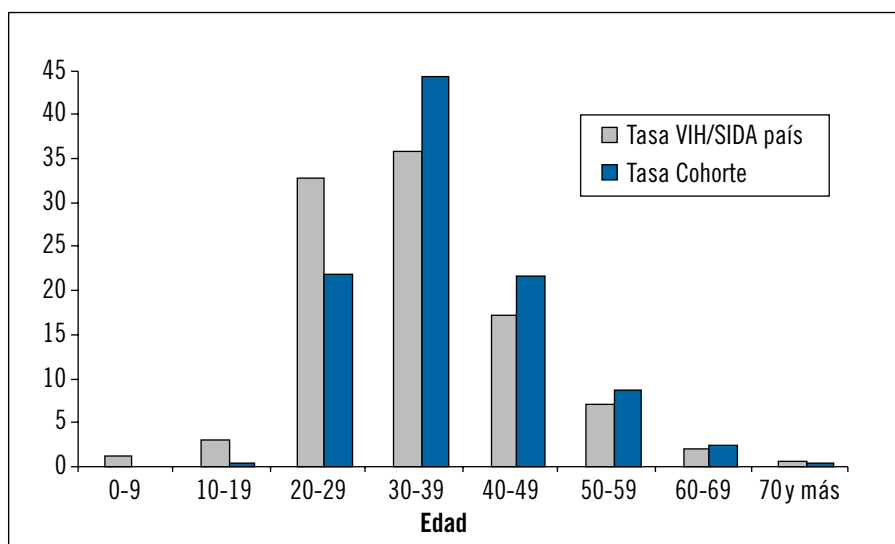
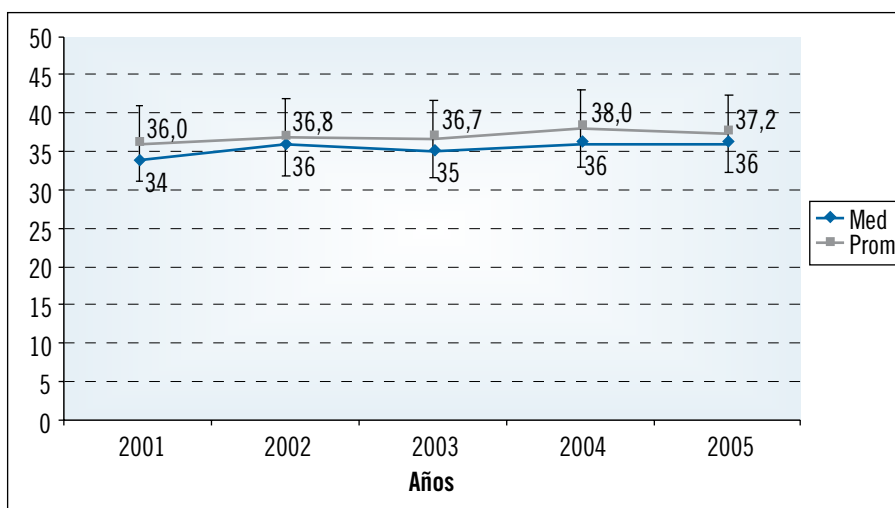


Figura 4:
Evolución de la mediana y el promedio de edad de inicio de TAR



Los pacientes que inician TAR en la Cohorte Chilena de SIDA tienen mayoritariamente enfermedad avanzada y se encuentran sintomáticos, como se observa en la Figura 5 con un 53,4% de pacientes en etapa C, un 23,6% en etapa B y solamente un 23,0% de los pacientes asintomáticos al inicio de la TAR. En el segundo gráfico se observa la evolución en el tiempo de la distribución por etapa clínica al inicio de la TAR. El objetivo de la TAR es evitar el deterioro inmune que lleve a la aparición de manifestaciones clínicas de inmunodeficiencia por lo que resulta importante observar cómo el porcentaje de pacientes asintomáticos al inicio de la TAR desde 6,6% en 2001 a alrededor de un estable 30% en los últimos años. Sin embargo no hay grandes progresos en los últimos 4 años en la proporción de pacientes en etapa C (SIDA clínico) al comenzar su TAR (Figura 6).

Figura 5:
Distribución por etapa clínica en 3.649 pacientes sin experiencia previa con ARV

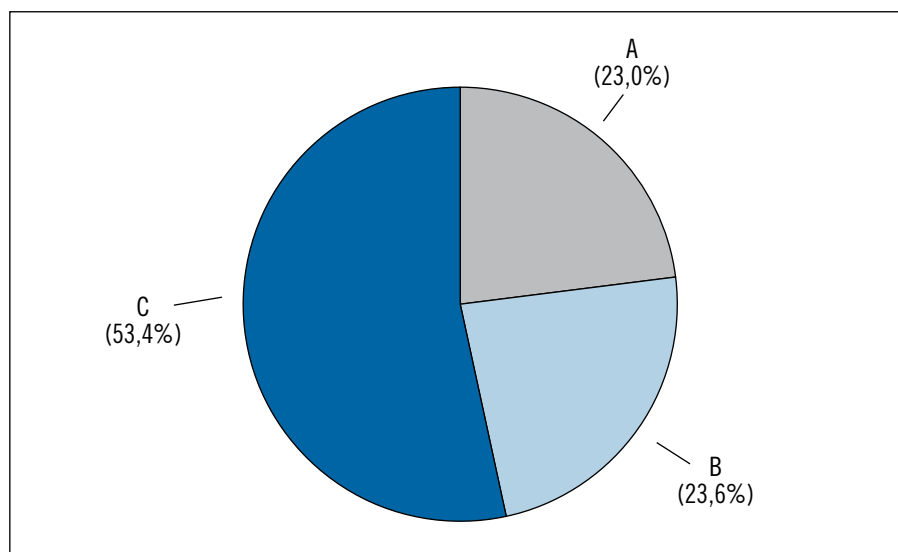
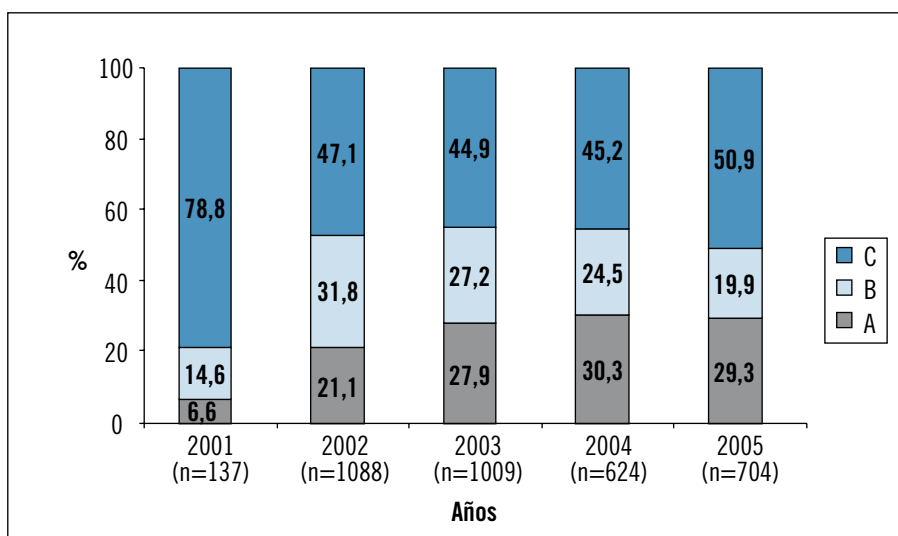
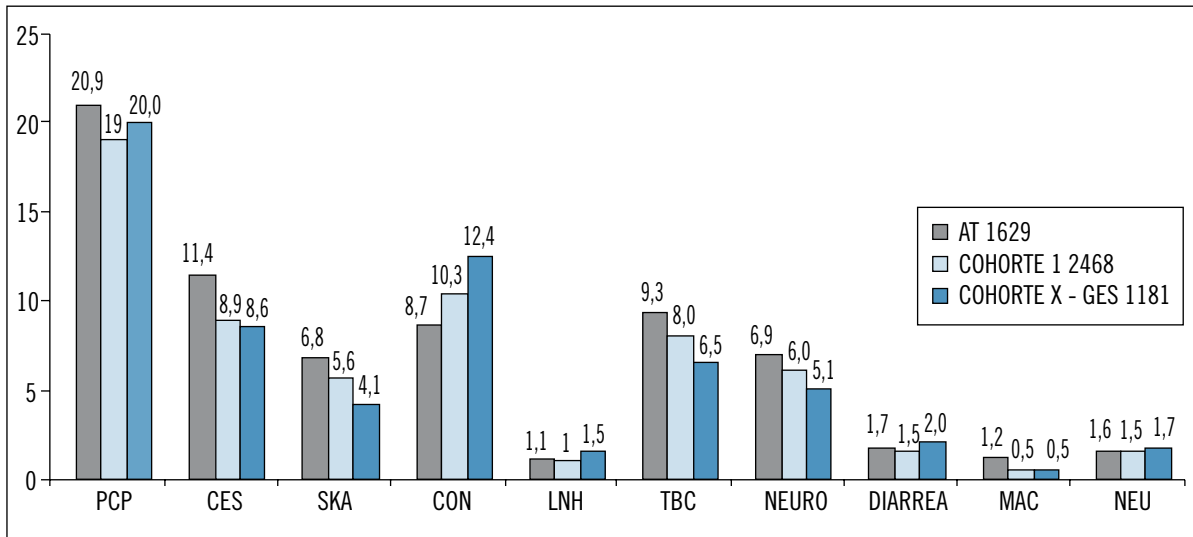


Figura 6:
Evolución en el tiempo de la distribución por etapa clínica al inicio de 1ª TAR



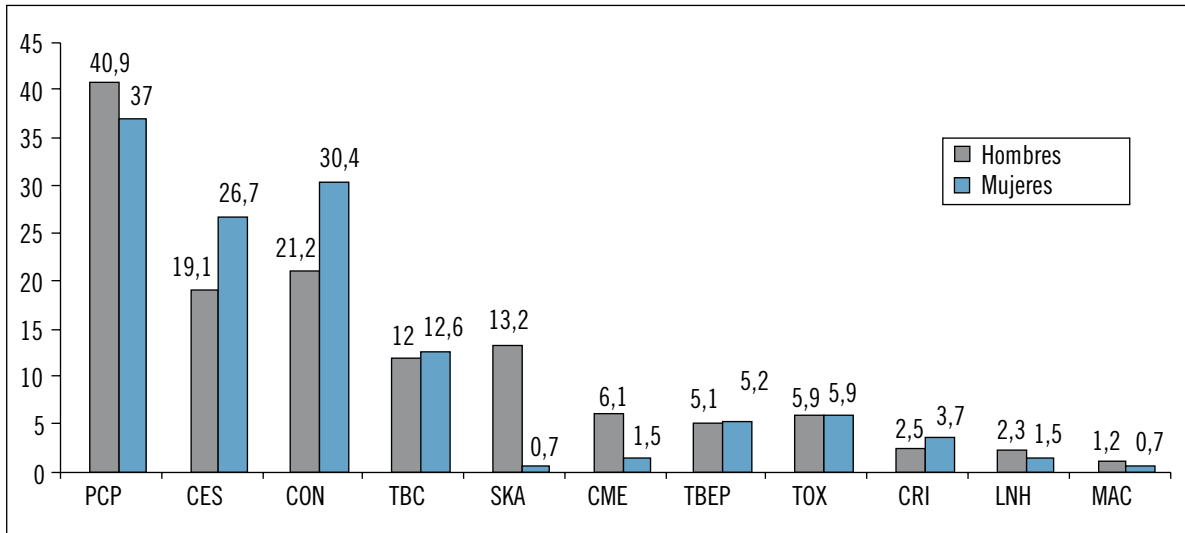
Con las 3 cohortes y un total de 5.278 pacientes se puede hacer una descripción de las características clínicas con que se presenta la enfermedad por VIH en Chile y un análisis detallado de la prevalencia y tendencia en el tiempo de las infecciones oportunistas previas al inicio de la TAR. Las principales manifestaciones de etapa C en nuestro país son la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* con tasa del orden de 20% en el total de pacientes que inicia TAR, con prevalencia estable en el tiempo. En cambio hay una leve tendencia al aumento del síndrome consuntivo y a la declinación de la candidiasis esofágica. Se confirma además la declinación específica y muy nítida de tuberculosis en todas sus formas que disminuyó su prevalencia desde 9,3% a 6,5%, las complicaciones mayores de SNC y el sarcoma de Kaposi que disminuyeron su prevalencia desde 6,9% a 5,1% y desde 6,8% a 4,1% respectivamente, a diferencia del linfoma no Hodgkin que tiene baja prevalencia pero una tendencia al aumento (Figura 7).

Figura 7:
Evolución de las formas de presentación del SIDA en Chile



En la Figura 8 se analiza la distribución de enfermedades oportunistas por sexo, corregidas por etapa C, no observándose diferencias en el perfil clínico de la enfermedad por VIH entre hombres y mujeres, con excepción de sarcoma de Kaposi que se presenta en un 13,2% de los hombres contra sólo el 0,7% de las mujeres que inician TAR y criptococosis meníngea (6,1% contra 1,5%). Por el contrario se observa mayor prevalencia de candidiasis esofágica en mujeres que en hombres (26,7% contra 19,1%) y síndrome consuntivo (30,4% contra 21,2%).

Figura 8:
Características clínicas según sexo



Como ya se ha señalado, los pacientes que inician TAR en la Cohorte Chilena de SIDA son mayoritariamente sintomáticos, como consecuencia de un deterioro inmunológico significativo al inicio de TAR. Esto se grafica en la Figura 9 con un 83,4% de los 3.649 pacientes naïve en etapa 3, con menos de 200 CD4/mm³. Además el 51% del total de pacientes inicia TAR con CD4 menor de 100 células/mm³. En el segundo gráfico se observa la evolución en el tiempo de la distribución por CD4 basal al inicio de la TAR, con una tendencia a iniciar con recuentos más altos en los últimos años (Figura 10).

Figura 9:
Distribución por CD4 basal en 3.649 pacientes sin exposición previa a ARV

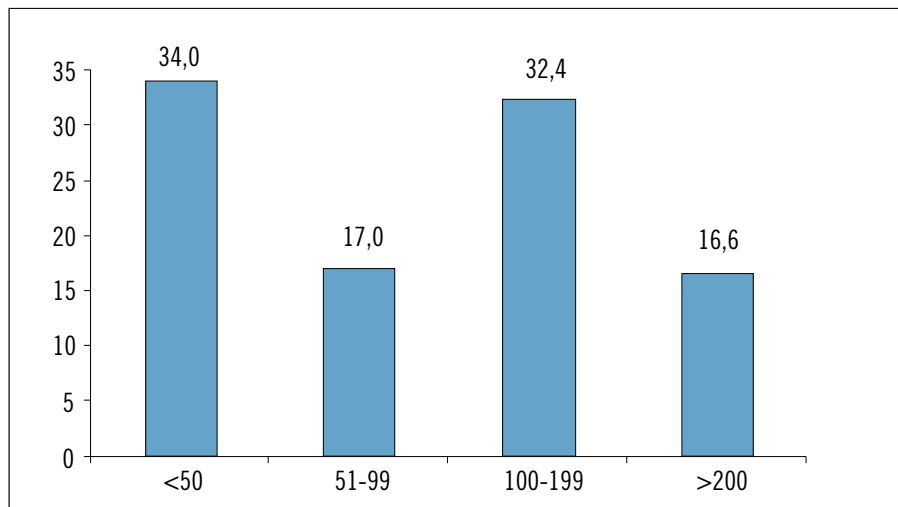
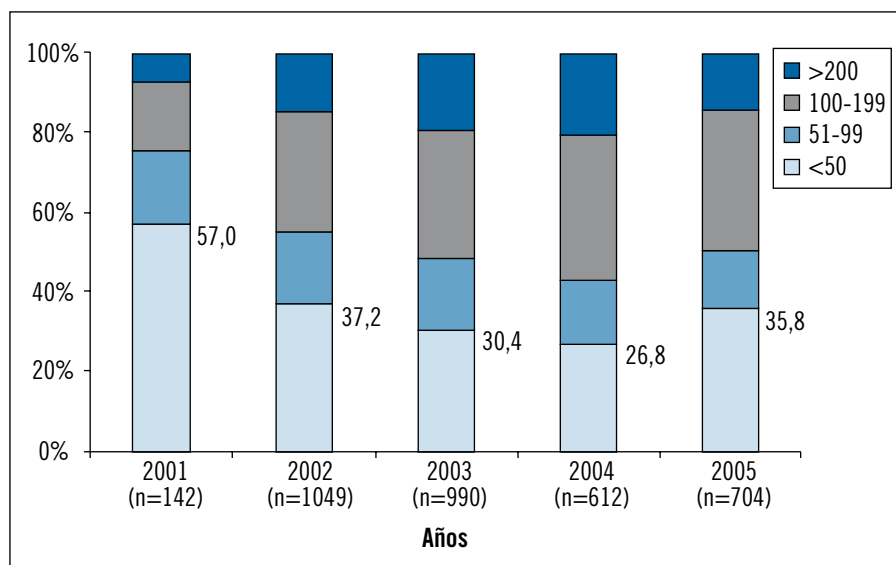
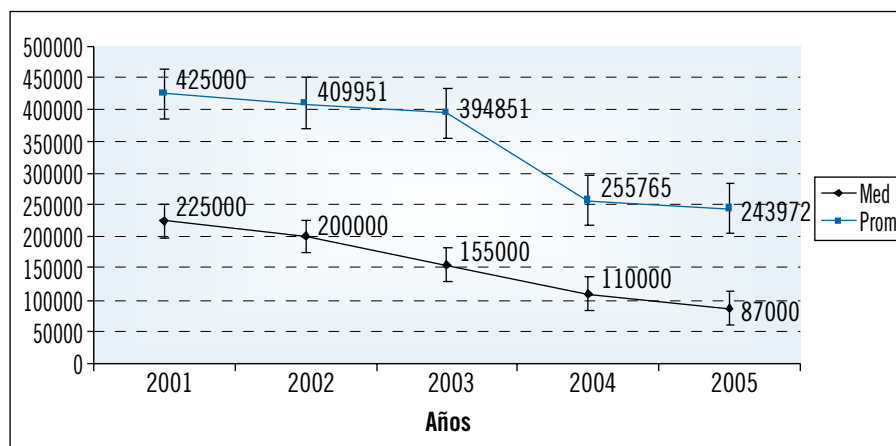


Figura 10:
Evolución en el tiempo de la distribución por CD4 basal al inicio de 1ª TAR



En lo que respecta a la Carga Viral de inicio se observa que el 45,5% de los pacientes inicia TAR con CV <100.000 copias/ ml y el 54,5% lo hace con CV mayores, sin embargo la tendencia en el tiempo es favorable en cuanto a un inicio de TAR con promedios y medianas de CV basal menores (Figura 11).

Figura 11:
Evolución en el tiempo de la distribución por Carga Viral al inicio de 1ª TAR



Otras características basales se han incorporado en el estudio de cohorte solamente a partir de las Cohortes X y GES con un total máximo de 1.181 pacientes. Entre ellas cabe destacar la vía de exposición declarada, la prevalencia de serologías basales, en particular de coinfección por virus hepatitis, PPD, sífilis y toxoplasmosis, y factores de riesgo cardiovascular basales. La distribución por vía de exposición declarada de adquisición se muestra en la Figura 12 y sigue fielmente la distribución país con un 60,0% de hombres que tienen sexo con hombres en la Cohorte (58,0% a nivel país), 39,7% vía de exposición heterosexual (34,0% a nivel país) y sólo 0,3% de adquisición endovenosa (2,0% a nivel país). Es interesante destacar que existen diferencias en el grado de avance de la enfermedad al inicio de TAR según orientación sexual, observándose un mayor porcentaje de etapa C en pacientes heterosexuales lo que podría estar relacionado a

detección más activa de infección VIH y diagnóstico precoz entre hombres que tienen sexo con hombres por una mayor conciencia de riesgo (Figura 13).

Figura 12:
Distribución por vía de exposición declarada de adquisición del VIH en personas que reciben TAR

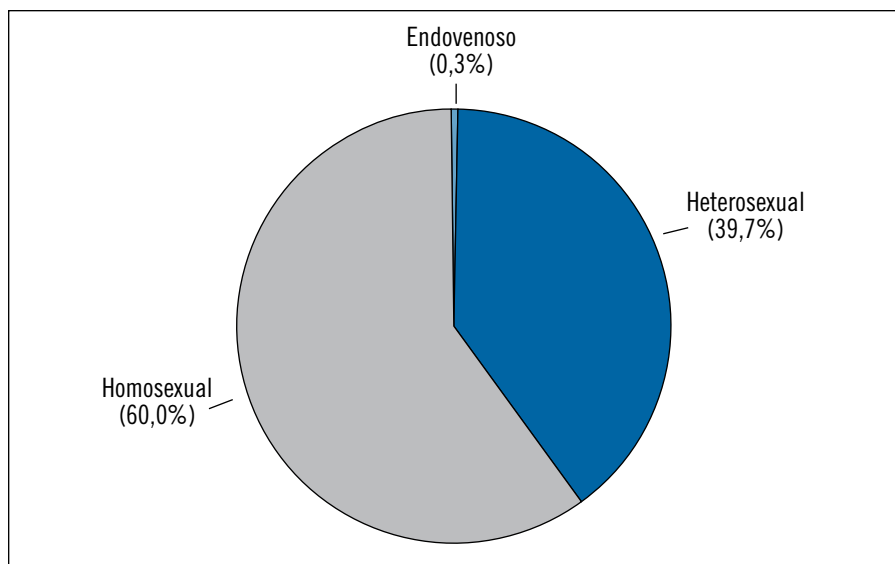
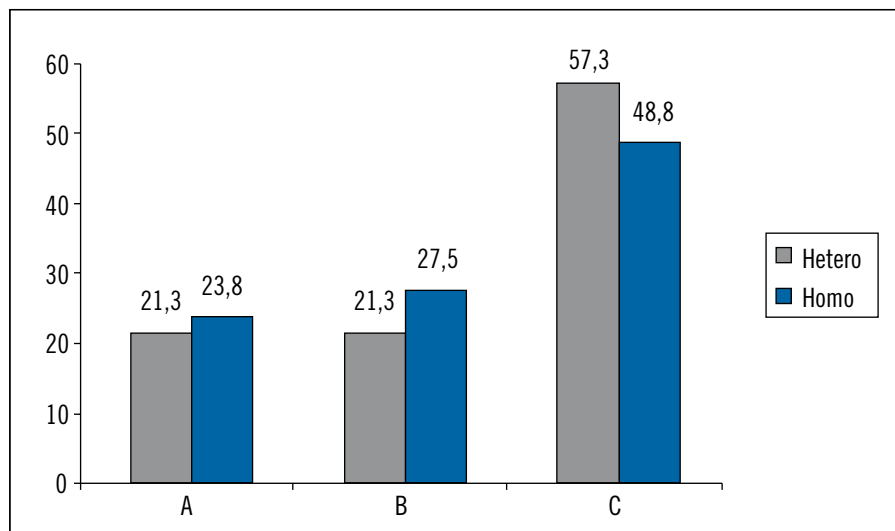


Figura 13:
Etapa clínica basal según vía de exposición en personas que inician TAR



De la misma manera es posible observar que las mujeres inician TAR en nuestro país con enfermedad por VIH significativamente menos avanzada que los hombres lo que se muestra en la Figura 14. El 36,7% de las mujeres inicia TAR en etapa asintomática contra sólo un 21,3% de los hombres ($p < 0,0001$) mientras que sólo el 35,9% inicia en etapa de SIDA clínico contra un 48,6% de los hombres ($p < 0,0001$). El deterioro inmunológico previo al inicio de la terapia es también menor en mujeres: el 20,6% inicia en etapa 2 contra un 15,4% de los hombres ($p = 0,017$) y el 78,8% contra un 84,1% de los hombres inicia en etapa 3 ($p = 0,012$). La mediana de CD4 al inicio de TAR entre las mujeres es de 122 células/mm³ contra una mediana de 89 de los hombres. La mediana de Carga Viral al inicio de TAR es significativamente más baja en las mujeres con

94.000 copias/ ml (log 4,97) contra 140.000 copias/ ml (log 5,14) en hombres. Estas diferencias no son explicables por la inclusión de casos de prevención de la transmisión vertical por cuanto estos están excluidos de la Cohorte Chilena de TAR.

Figura 14:
Etapa clínica e inmunológica basal según sexo

Etapas	Femenino	Masculino	p
A	36,7%	21,3%	<0,0001*
B	27,4%	30,1%	= 0,294
C	35,9%	48,6%	<0,0001*
1	0,5%	0,5%	= 1
2	20,6%	15,4%	= 0,017*
3	78,8%	84,1%	= 0,012*

* p estadísticamente significativa

En los pacientes con serología basal de virus hepatitis B y C, se observa una prevalencia basal de antígeno de superficie de virus hepatitis B de 8,1%, lo que está entre los rangos de coinfección de 7 a 10% que se habían reportado en series pequeñas. La prevalencia de HBsAg positivo entre pacientes con VIH es 100 veces superior que la reportada en Chile en la población general. El 5,3% de los pacientes testeados presentó anticuerpos para virus hepatitis C. La prevalencia de VDRL positivo en pacientes que inician TAR es de 18,3%, la de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii* es de 38,1% y la de PPD mayor de 5 mm es de 8.3% con más de 400 pacientes testeados lo que confirma que el problema de la coinfección VIH - tuberculosis es menor en nuestro país.

En las Cohortes X y GES también se ha iniciado el estudio de los factores de riesgo cardiovascular antes de tratamiento con el objeto de evaluar posteriormente el impacto de la TAR en el riesgo cardiovascular. Los resultados iniciales indican diagnóstico de hipertensión arterial pre TAR en el 5,0% de los casos, con un 8,7% de pacientes con presión arterial sistólica > 140 mmHg y un 3,5% con presión diastólica > 90 mmHg en su control al inicio de TAR. La prevalencia de diabetes mellitus pre TAR fue de 4,0% y un 5,8% presentaba glicemia en ayunas elevada por sobre los rangos normales en su control al inicio de TAR. El 80% de los casos con registros basales tiene niveles de colesterol total menores a 200 mg/ dL y sólo un 7,8% presenta valores superiores a 240 mg/ dL. El 57,1% tiene niveles de HDL en rango bajo (<40 mg/ dL) y sólo el 10,1% tiene colesterol LDL > 60 mg/ dL. Por su parte el 85% mantiene triglicéridos basales menores a 250 mg/ dL, con 11,7% entre 250 y 400 mg/ dL y 3,4% valores mayores a 400 mg/ dL (1,1% > 750 mg/ dL).



IV. RESULTADOS GLOBALES Y PRINCIPALES ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

DR. CARLOS BELTRÁN

La TAR de alta eficacia en Chile ha mostrado en el corto y largo plazo elevada eficacia virológica, inmunológica y clínica con gran impacto en la sobrevida global y libre de SIDA. En este capítulo se describen los tiempos de seguimiento en pacientes sin exposición previa a ARV, los antiretrovirales más utilizados y las principales causas de término de la TAR (end points). Al 10 de Agosto de 2007, 3.649 pacientes en TAR tienen seguimiento completo desde el inicio de la 1ª TAR. Los años totales de seguimiento son 12.854 con un promedio de seguimiento de 3,5 años/ paciente y una mediana de 3,7 años/ paciente. El número de pacientes con seguimiento de 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 meses y más se muestra en la Figura 1.

Figura 1:
Número de pacientes sin exposición previa a ARV y tiempo de seguimiento

Tiempo	Pacientes con seguimiento
Menor a 6 Meses	3.649
6 meses	3.498
12 meses	3.430
18 meses	3.384
24 meses	3.097
30 meses	2.643
36 meses	2.327
42 meses	2.019
48 meses y más	1.522

La expectativa de sobrevida en TAR a 3 años es superior al 90% y la probabilidad de mantenerse en TAR es de 83%, diferencia producida por los abandonos de TAR. Sin embargo la probabilidad de mantenerse con la misma TAR iniciada al cabo de este período de seguimiento es de 57,5%, el 20,6% está en su segunda TAR, el 3,7% está en su tercera TAR y el 1,2% tiene más de 3 TAR (Figura 2). Esta baja probabilidad de conservar la primera TAR obedece a una serie de end points no definitivos que se desglosan en la Figura 3. Casi la mitad de los cambios de la primera TAR es por toxicidad mientras que el fracaso virológico es la menos frecuente. En un análisis por datos observados, la probabilidad de éxito virológico es del orden del 90% a 3 años, lo que confirma la alta eficacia virológica de la TAR en Chile. Por intención de tratamiento la eficacia baja como consecuencia de estos end points, especialmente toxicidad.

Figura 2:
Probabilidad de mantenerse en la 1ª TAR a 3 años

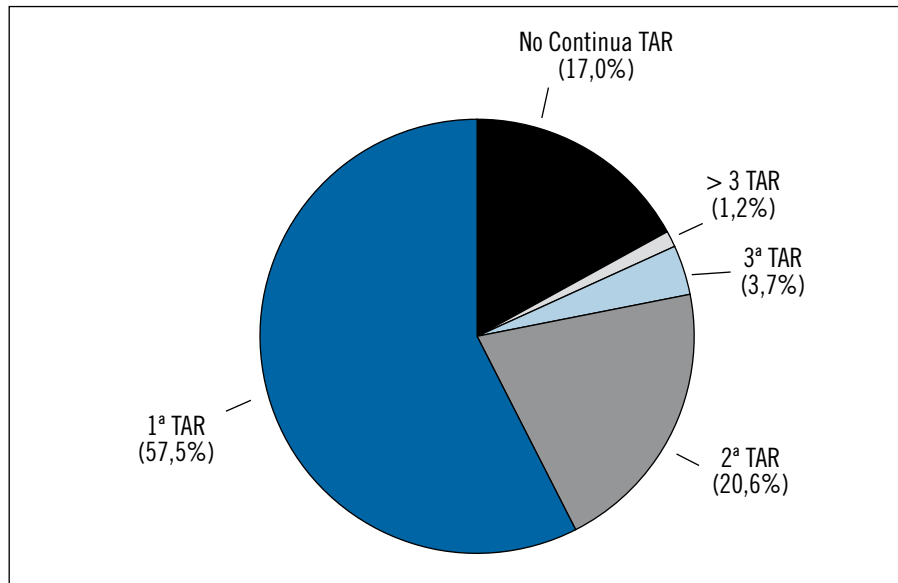
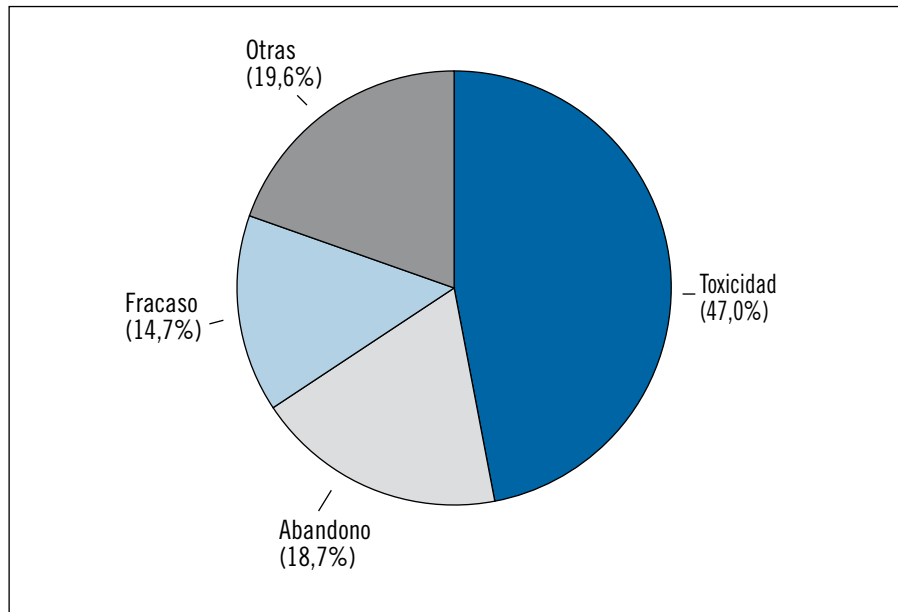
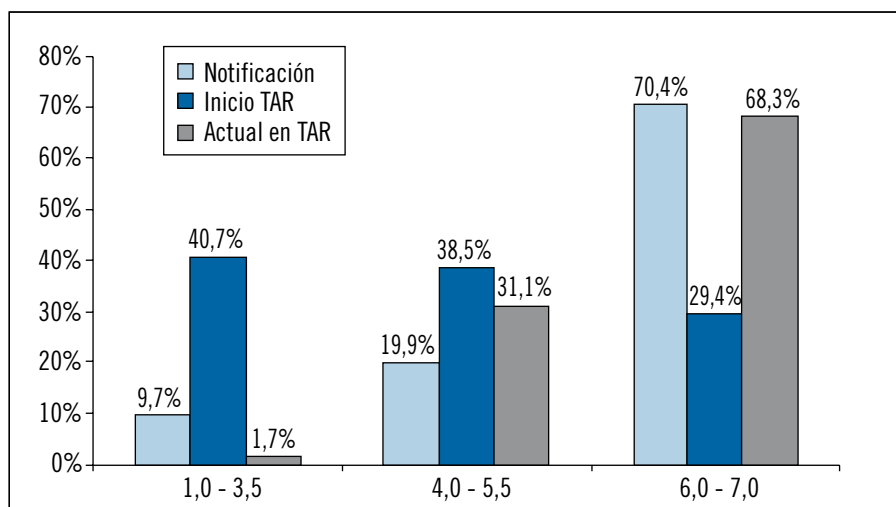


Figura 3:
Principales end points diferentes de mortalidad



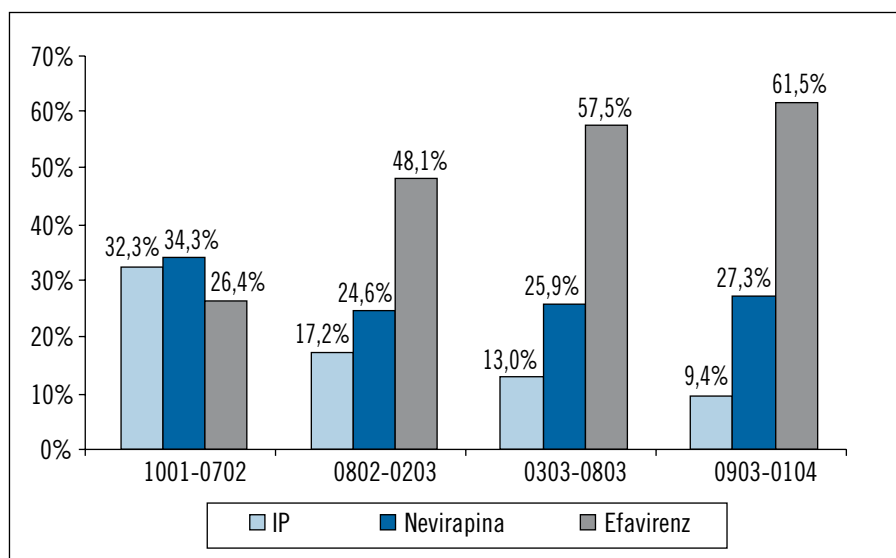
Finalmente, el impacto de las TAR también ha sido medido en la autoevaluación que realizan los pacientes en TAR de la recuperación de su calidad de vida con la TAR. Al momento de la notificación el 70,4% de los pacientes evaluaba como bien o muy bien su estado de salud, disminuyendo esa apreciación a 29,4% al momento del inicio de la TAR y recuperándola a un 68,3% en TAR (Figura 4).

Figura 4:
Autoevaluación del estado de salud al diagnóstico, inicio de TAR y en TAR



Las combinaciones de ARV utilizados como primera línea en pacientes sin exposición previa a ARV se basan en las Guías Clínicas nacionales que permiten distintas combinaciones de análogos nucleósidos (NRTI), principalmente la coformulación de AZT – 3TC, y análogos no nucleósidos o inhibidores de proteasa (PI) como tercera droga. En forma estable en el tiempo, entre el 80 y 85% de los pacientes utilizan el backbone AZT – 3TC de inicio, sin embargo se observan diferencias significativas en la utilización de la tercera droga con un aumento en el tiempo de la prescripción de efavirenz y disminución de los PI como se muestra en la Figura 5.

Figura 5:
Frecuencia de uso de ARV junto a 2 NRTI según fecha de inicio de TAR





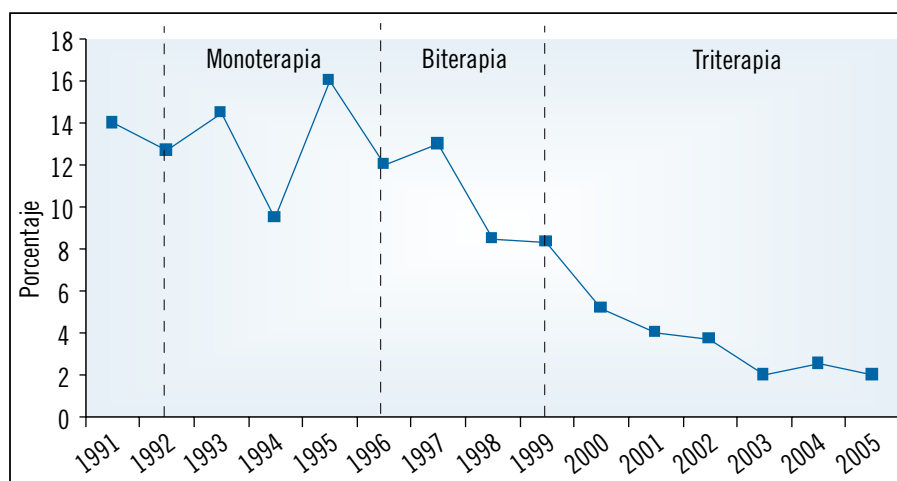
V. SOBREVIDA Y SOBREVIDA LIBRE DE SIDA

DR. DAVID GALLARDO

Letalidad

El impacto de la utilización de TAR es un hecho observado desde la aplicación de tratamientos con uno o dos antiretrovirales (ARV), pero claramente son los esquemas de 3 ARV los que han demostrado mayor eficacia. En nuestro país, esto ha sido corroborado en el Sistema Público de Salud, con el inicio de la distribución de monoterapia en 1992, biterapia desde 1997 y TAR con 3 ARV a fines de 1999, con cobertura parcial de la población que requería tratamiento en ese entonces, hasta la implementación de un Programa de Acceso Extendido a TAR a finales de 2001 que logra un 100% de cobertura nacional hacia fines del año 2003 (Figura 1). Los resultados de este programa en la mortalidad por VIH/ SIDA han sido evaluados por la Cohorte Chilena de SIDA y se muestran a continuación.

Figura 1:
Cobertura de TAR y mortalidad



Los pacientes chilenos que inician TAR tienen mayoritariamente una enfermedad por VIH avanzada como se demostró en el Capítulo 3, pese a lo cual las cifras de letalidad en TAR son bajas y se han mantenido relativamente estables, con una sobrevida actuarial a 5 años cercana al 90%. La principal caída en la sobrevida se observa en los primeros doce meses de terapia (mayor aún en los primeros seis meses) para alcanzar el 90% de sobrevida a partir de los 24 meses de seguimiento, con sólo leves variaciones posteriores (Figuras 2 y 3). La caída inicial de la sobrevida evidenciada durante los primeros meses, corresponde principalmente a pacientes que inician TAR en condiciones de enfermedad muy avanzada y que no alcanzan a beneficiarse efectivamente del tratamiento (ver Sobrevida Según Variables Específicas, más adelante).

La tendencia en cuanto a una alta sobrevida se mantiene en términos globales aún cuando se ha ampliado el número de pacientes de la Cohorte a 3.649 personas sin experiencia previa con ARV y el seguimiento ha llegado a cerca de 6 años (12.854 años/ paciente).

Figura 2:
Sobrevida Actuarial Cohorte

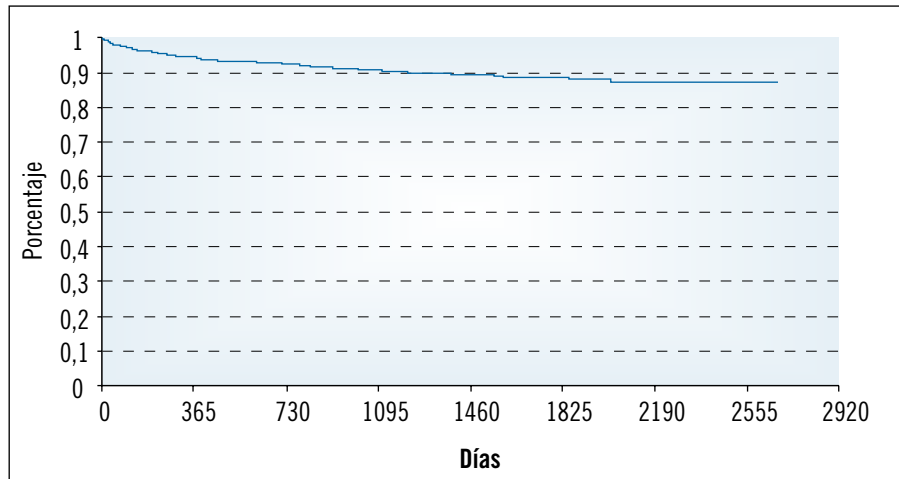
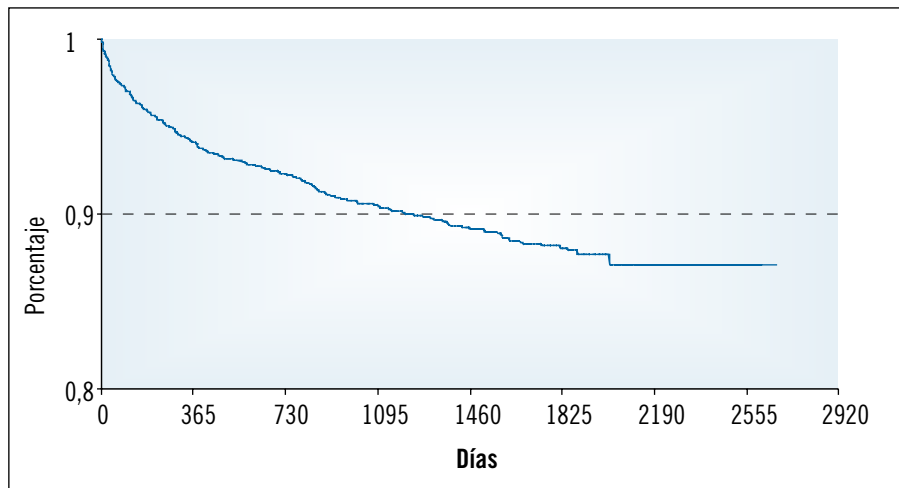


Figura 3:
Sobrevida Actuarial Cohorte (detalle)

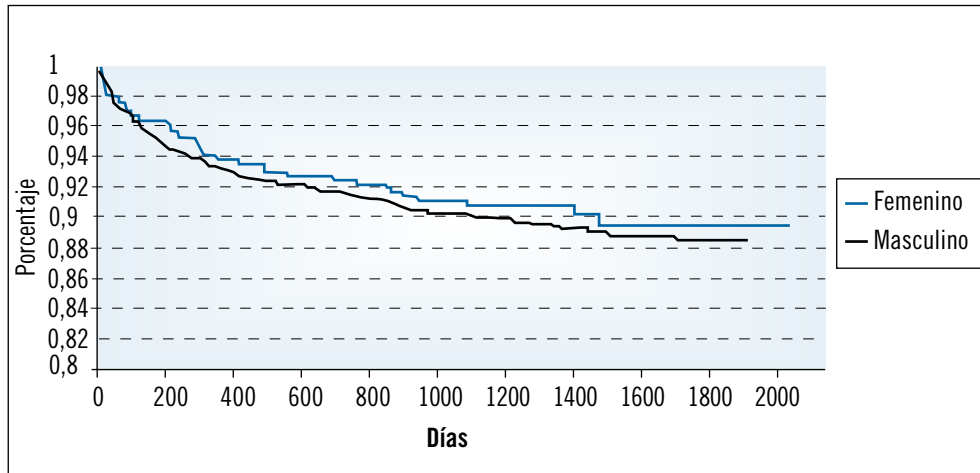


Factores asociados a letalidad en TAR

Al realizar análisis diferenciados de letalidad según factores específicos, se intenta evaluar el impacto de variables como sexo, nivel de linfocitos CD4 al momento de iniciar TAR, carga viral basal y etapa clínica (CDC) basal en la supervivencia.

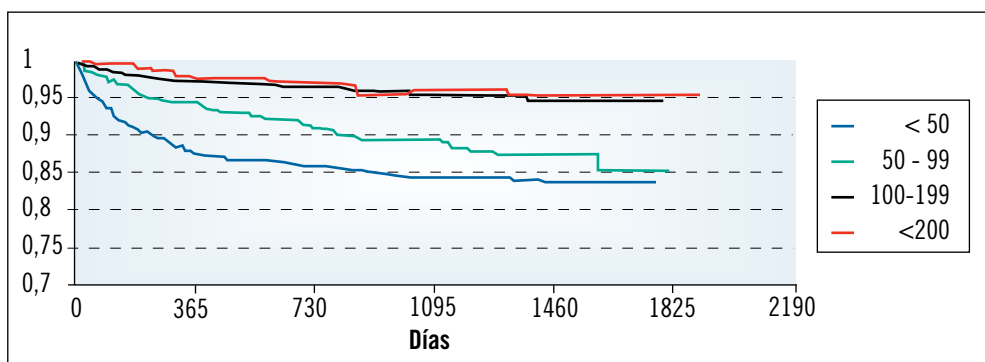
El análisis de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según sexo no demostró diferencias significativas en la supervivencia entre hombres y mujeres en ningún momento del seguimiento, incluso a cinco años (Figura 4).

Figura 4:
Sobrevida Actuarial por sexo



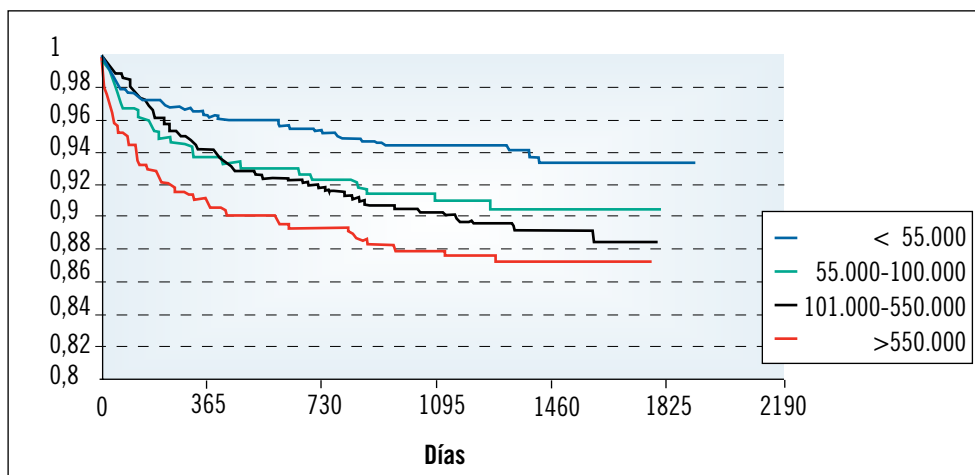
El recuento de linfocitos CD4 basal se presenta como una de las variables de mayor trascendencia al momento de estimar la expectativa de vida a largo plazo de los pacientes en TAR. En aquellas personas que inician TAR con recuentos de CD4 mayores a 200 células/mm³, la supervivencia a cinco años se establece en torno al 95% y esta situación se replica prácticamente sin diferencias en el grupo de personas que iniciaron TAR con recuentos entre 100 y 199 células/mm³. Sin embargo, en los pacientes que iniciaron TAR con un recuento de linfocitos CD4 menor a 100 células/mm³, se observa una caída de la supervivencia a niveles cercanos al 85% a cinco años, estableciéndose diferencias estadísticamente significativas al comparar este grupo con los anteriores. Si se considera como subgrupo a los pacientes que inician TAR con recuentos de CD4 menores de 50 células/mm³, estas personas mantienen una expectativa de supervivencia de alrededor de 85% a cinco años, pero en ellos se observa una caída más pronunciada y rápida de la supervivencia en los primeros 24 meses de seguimiento, para finalmente estabilizarse en niveles comparables al subgrupo con recuento basal entre 50 y 99 células/mm³, lo que confirma el impacto de la enfermedad avanzada en la mortalidad precoz (Figura 5). Estos resultados han sido de gran relevancia para la toma de decisiones de Salud Pública en nuestro país y han avalado la recomendación de inicio de TAR con recuentos de CD4 de 200 células/mm³ teniendo en consideración que el punto de inflexión en la letalidad pese a TAR se establece en niveles de CD4 de 100 células/mm³. Estos resultados difieren de los reportados en otros países que han establecido el nivel basal de CD4 asociado a mayor letalidad pese a TAR en 200 células/mm³ o aún mayores. Estas diferencias, que confirman la alta eficacia de la TAR en nuestro país, podrían ser consecuencia de distintas condiciones de acceso al sistema de salud y prevalencia de coinfecciones como tuberculosis o hepatitis en cada país.

Figura 5:
Sobrevida a 5 años por CD4 basal



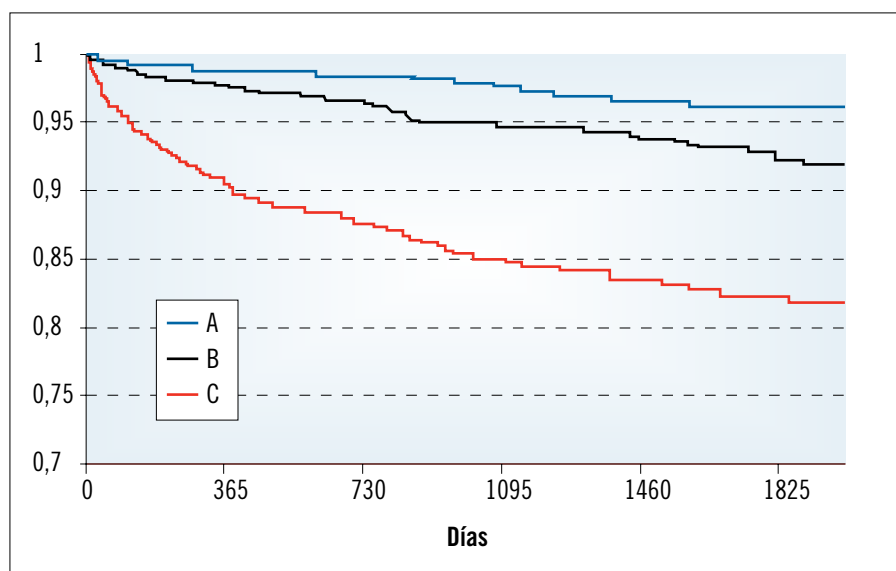
La carga viral (CV) al inicio de TAR también se correlaciona en forma independiente con sobrevida en pacientes sin experiencia previa con ARV, con evidencias de que mayores cargas se asocian a menores expectativas de sobrevida. La expectativa de sobrevida a cinco años observada fue del orden de 94% en un grupo de pacientes con cargas virales menores de 55.000 copias/ml, con diferencia estadísticamente significativa con la expectativa de vida de los pacientes que inician TAR con CV mayores a 550.000 copias/ml en los que se observó una sobrevida de 88% a cinco años. Niveles intermedios se evidenciaron entre ambos rangos (Figura 6).

Figura 6:
Sobrevida por CV basal



La categoría clínica basal, según la clasificación CDC, es otro factor decisivo en la expectativa de sobrevida de los pacientes que inician su primera TAR. Los pacientes que inician TAR con patologías marcadoras de etapa C presentan una merma importante en la estimación de sobrevida comparados con los grupos de las otras categorías como se muestra en la Figura 7.

Figura 7:
Sobrevida por etapa clínica basal



Sobrevida libre de SIDA

La disminución de la mortalidad no constituye el único objetivo de la TAR en la época actual, enfatizándose cada vez más factores como calidad de vida de los pacientes. Uno de los elementos a evaluar, por lo tanto, es la supervivencia libre de SIDA, definida como la ausencia de enfermedades oportunistas asociadas a SIDA o de mortalidad en pacientes en tratamiento.

Nuestros datos indican que la probabilidad de no presentar mortalidad ni enfermedades definitorias de SIDA, en un período de seguimiento de cinco años para pacientes previamente vírgenes a TAR, es de un 81% (Figura 8). Lo anterior, considerando las patologías definidas como marcadoras de etapa C según la clasificación CDC y eliminando eventos que fueron calificados como síndrome de reconstitución inmune. Las patologías oportunistas más frecuentes reportadas en pacientes en TAR fueron candidiasis esofágica, tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar), sarcoma de Kaposi, neumonía por *P. jiroveci* e infección por citomegalovirus, con porcentajes expresados sobre un total de 111 eventos (Figura 9).

Figura 8:
Sobrevida libre de SIDA a 5 años en pacientes en TAR

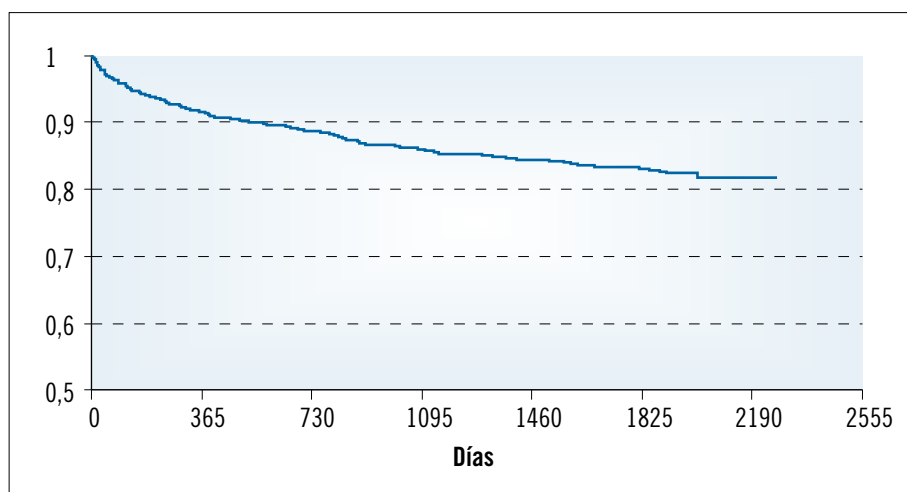
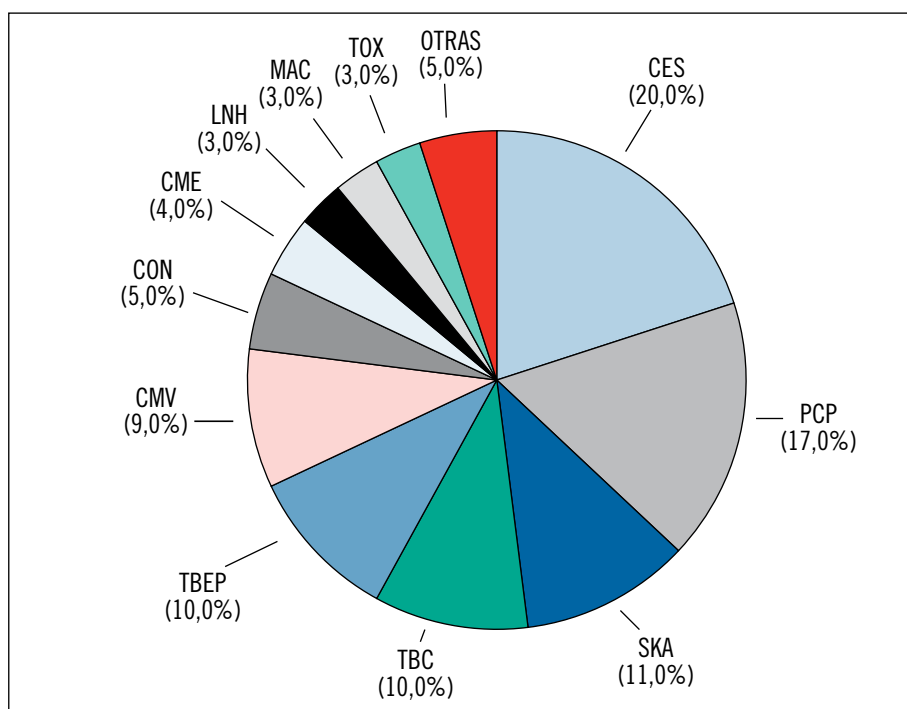


Figura 9:
Enfermedades oportunistas en TAR



En el análisis de las variables asociadas a supervivencia libre de SIDA, se confirmó que el recuento de linfocitos CD4 basal está directamente relacionado con la supervivencia libre de SIDA al igual que con la supervivencia actuarial, observándose un 77% de supervivencia libre de SIDA a 5 años en el grupo que inicia TAR con recuentos entre 0 y 100 células/mm³, un 89,9% en el grupo de 101 a 200 células/mm³ y un 94,1% en el rango de 201 a 350 células/mm³. En otras palabras los pacientes que inician TAR con recuentos de CD4 entre 101 y 200 células/mm³ tienen la misma expectativa de vida pero mayor riesgo de presentar enfermedades oportunistas en TAR que aquellos que lo hacen con recuentos CD4 entre 201 y 350 células/mm³ (Figura 10).

Al incorporar la categoría clínica basal en el análisis, se hace estadísticamente no significativa la diferencia en sobrevida libre de SIDA entre los grupos que inician TAR con CD4 entre 101 y 200 y los que inician con 201 a 350 células/mm³. El impacto de la categoría clínica en la expectativa de sobrevida libre de SIDA se observa en la Figura 11. El grupo con recuentos de CD4 <100 células/mm³ y etapa C presenta los peores resultados con una estimación de sobrevida libre de SIDA cercana al 70% a 5 años, comparado con el grupo con los recuentos >200 células/mm³ y categoría A, que presenta una sobrevida sin SIDA mayor al 95%. Cabe destacar que, en sobrevida libre de SIDA, el grupo con un recuento de CD4 < 100 células/mm³ y etapa clínica A resultó ser muy comparable al grupo con recuento de CD4 > 200 células/mm³ pero en etapa C.

Figura 10:
Sobrevida libre de SIDA a 5 años según CD4 basal

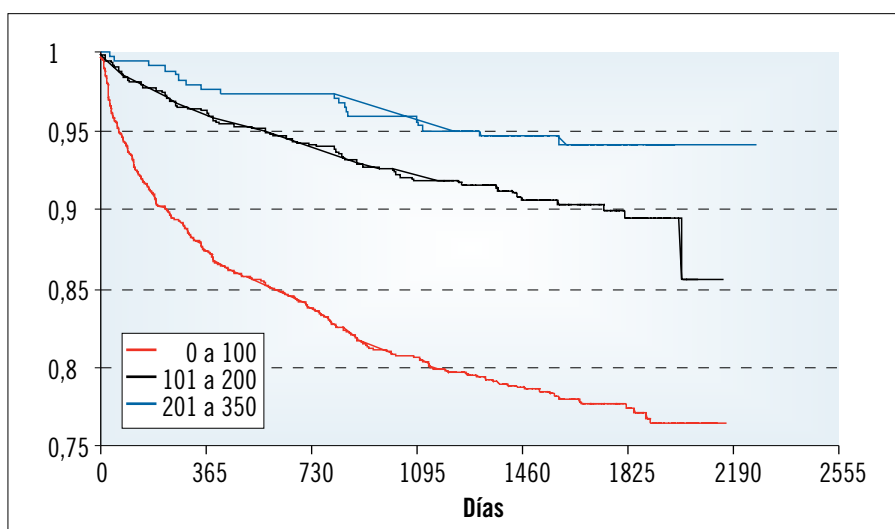
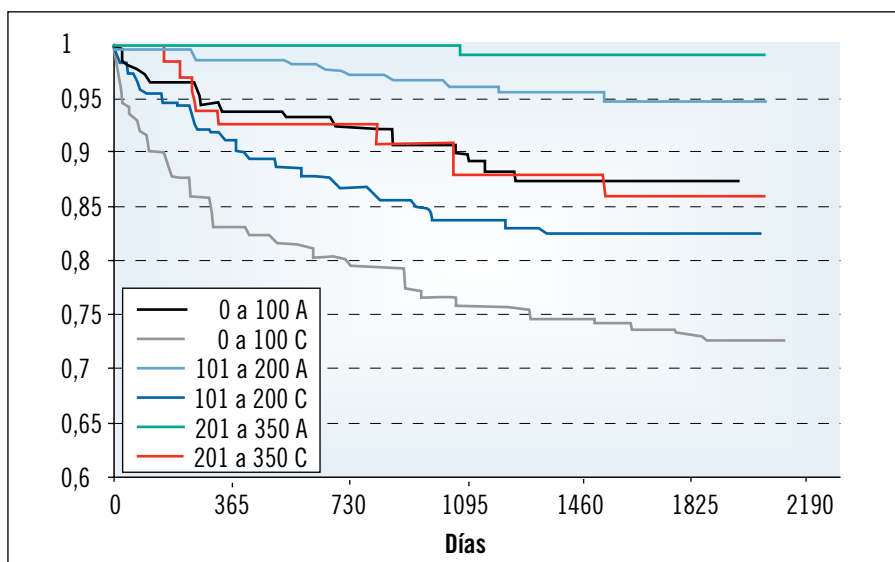


Figura 11:
Sobrevida libre de SIDA a 5 años según CD4 basal y etapa clínica



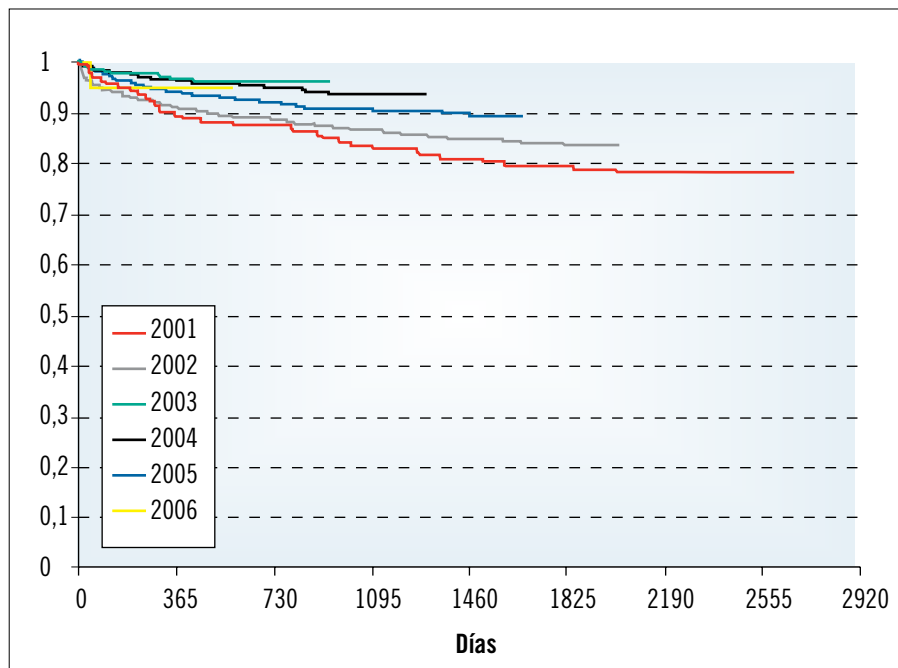
Evolución en el tiempo del impacto de la TAR en la sobrevida

La letalidad global a 24 meses en la Cohorte es de un 8%, pero si se hace un análisis diferenciado según año de inicio de terapia, considerando períodos anuales desde 2001 a 2005, se observa una variación significativa en el tiempo con una letalidad que va desde un 13,8% para los que iniciaron TAR el año 2001 hasta un 4,1% de letalidad para el grupo que inició TAR el año 2005, con valores intermedios para los años 2002, 2003 y 2004. La explicación para este hallazgo podría ser encontrada en factores como acceso más oportuno a terapia, uso de mejores esquemas de TAR, o bien por un conjunto de variables más sutiles como mejores recursos diagnósticos y la adquisición de experiencia por parte de los equipos tratantes, lo que hemos definido como curva de aprendizaje a lo largo del tiempo (Figura 12).

Para evaluar los factores involucrados en la mayor eficacia de la TAR en el tiempo se repitió el análisis considerando sólo los pacientes que iniciaron un mismo esquema de drogas (zidovudina, lamivudina y efavirenz), manteniéndose las diferencias con caída en la letalidad desde un 10,3% en las personas que iniciaron TAR en 2002 a un 2,2% en aquellos que lo hicieron en 2005. No encontramos diferencias significativas en el grado de avance de la enfermedad al inicio de la terapia y al ajustar por CD4 el riesgo relativo entre distintos años, permanecieron las diferencias observadas.

Por lo tanto las diferencias en sobrevida en TAR según año de inicio son reales y no obedecen a la utilización de esquemas más efectivos ni al inicio más oportuno de la TAR. Esta curva de aprendizaje de los equipos tratantes adquiere gran importancia a la hora de planificar programas de acceso expandido en otros países.

Figura 12:
Sobrevida en TAR según año de inicio



VI. EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL

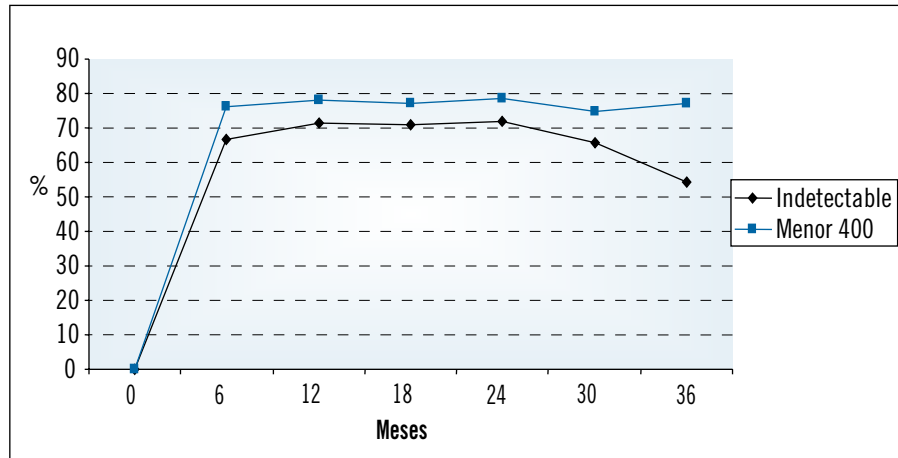
DR. JOSÉ M. ARANCIBIA

Eficacia virológica

La eficacia de la TAR puede ser evaluada desde distintos puntos de vista uno de ellos es en términos de la capacidad que tiene de lograr una supresión virológica mantenida en el tiempo, es decir, conseguir y mantener la carga viral (CV) por debajo de los niveles de detectabilidad, esto lo denominamos eficacia virológica. La Cohorte Chilena de VIH/SIDA muestra un elevado impacto de las TAR en el control de la CV con la consiguiente recuperación inmunológica y beneficio clínico, lo que explica la reducción importante en la letalidad de la infección por VIH/SIDA y el aumento en la supervivencia libre de la enfermedad que se analizó en el capítulo anterior. Esta elevada eficacia virológica de la TAR se mantiene en el tiempo.

En los resultados siguientes se analiza la eficacia por Datos Observados, vale decir para los pacientes que continúan en TAR. Para efectuar el análisis por Intención de Tratar se deben agregar los casos de fallecimiento o abandono. Los casos que requirieron cambio parcial o total de ARV por toxicidad no se consideraron fracaso para estos efectos. La eficacia virológica global por Datos Observados se muestra en la Figura 1. Se debe resaltar que la eficacia virológica de las terapias no sólo se mantiene en el tiempo sino que aumenta progresivamente hasta alcanzar el máximo a los dos años. En los seguimientos de 30 y 36 meses se observa una aparente leve pérdida de eficacia por método ultrasensible, manteniéndose una alta eficacia en términos de CV < 400 copias/ml. Estos resultados deben analizarse con cautela por cuanto el número de determinaciones de CV a 36 meses es baja por lo que no necesariamente traduce los resultados de largo plazo que podrían obtenerse cuando la cohorte completa alcance estos tiempos de seguimiento. Los resultados finales de eficacia a tres años: 54,3% de pacientes indetectables por método ultrasensible y 77,4% de pacientes con menos de 400 copias/ml demuestran un enorme impacto de la implementación de la TAR en personas sin tratamientos previos y con enfermedad avanzada. Se puede concluir que la implementación del programa de acceso ampliado a TAR en Chile ha sido exitosa y ha tenido un gran impacto a nivel poblacional.

Figura 1:
Eficacia virológica global por Datos Observados



Se efectuó el análisis de los factores basales asociados a eficacia, observándose que no hay diferencias por sexo en el largo plazo, apreciándose, sin embargo una eficacia virológica algo más lenta en mujeres con lo que la indetectabilidad requiere un plazo mayor (Figura 2). Tampoco se observaron diferencias significativas en la eficacia virológica de acuerdo a la etapa clínica basal o el recuento de CD4 al inicio de la TAR. El factor que ha sido relacionado a fracaso virológico es la presencia de CV muy elevadas al iniciar la TAR. Los resultados indican que efectivamente los pacientes que inician TAR con CV > 550.000 copias/ml tienen un porcentaje menor de indetectabilidad por método ultrasensible a los 6 y 12 meses que los pacientes que inician con CV menores. Sin embargo, a los 24 meses las cifras se igualan y la eficacia virológica en estos pacientes alcanza las mismas tasas que los pacientes que inician TAR con CV menores (Figura 3). Los mismos resultados se observan si se analiza por CV < 400 copias/ml (Figura 4).

Figura 2:
Eficacia virológica por sexo

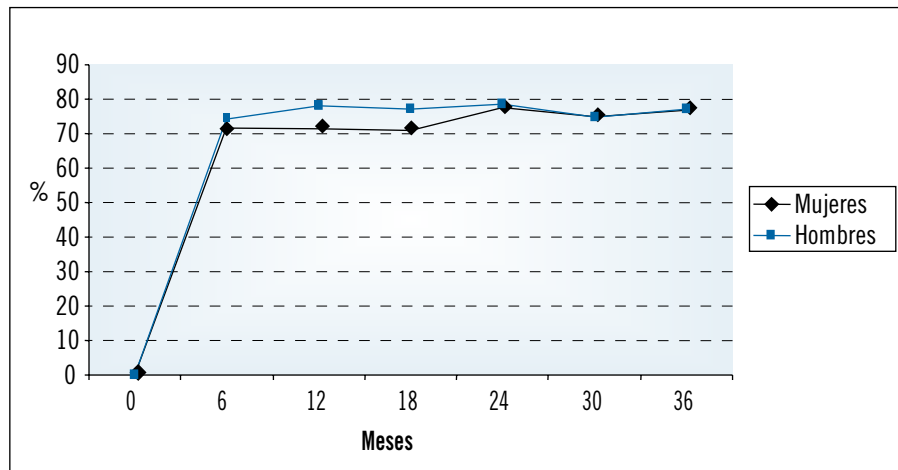


Figura 3:
Eficacia virológica por método ultrasensible según CV basal

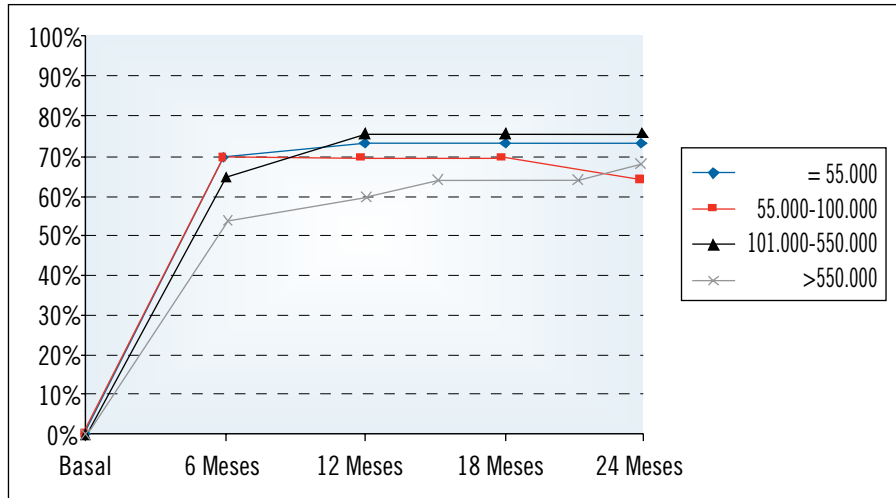
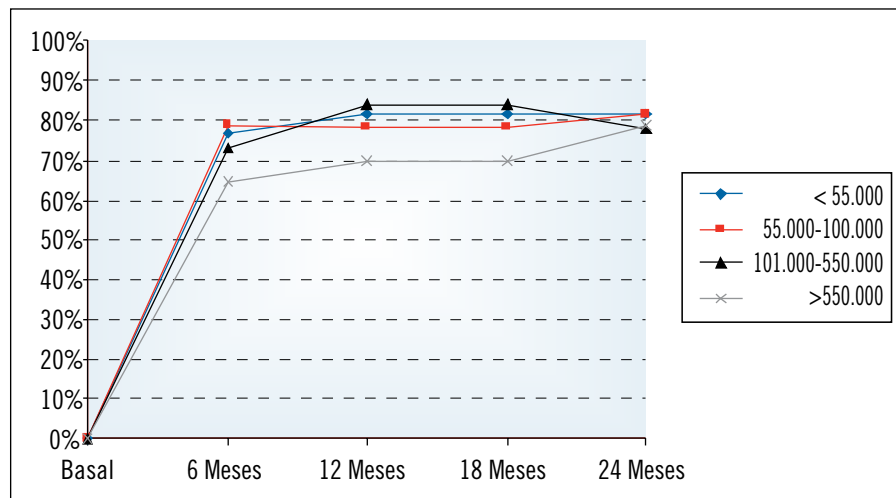


Figura 4:
Eficacia virológica < 400 según CV basal



Los porcentajes de eficacia virológica obtenidos en la Cohorte Nacional a los 36 meses de TAR son excelentes, incluso en pacientes con CV iniciales muy altas, y son comparables a la eficacia que obtienen la TAR en estudios clínicos, pese a que los estudios de Cohorte se dan en un contexto menos favorable.

Recuperación Inmune en Pacientes en TAR de la Cohorte Chilena de SIDA

La TAR ha mejorado drásticamente el pronóstico de las personas con VIH y aumentado sus expectativas de vida, mediante la recuperación cuantitativa y cualitativa del sistema inmune. La infección por VIH se caracteriza por una continua pérdida de linfocitos T CD4, lo que trae como consecuencia: inmunosupresión, aparición de una serie de enfermedades oportunistas y por último la muerte. Existe una relación inversa entre el número de linfocitos T CD4 circulantes en sangre periférica y el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas al VIH. Por esto, la cuantificación del número de linfocitos T CD4 constituye uno de los principales indicadores de progresión de la enfermedad, pero también permite medir el impacto de la TAR en cuanto a recuperación inmunológica y clínica.

El impacto de la TAR en la condición inmunológica de los pacientes que la reciben es un hecho demostrado, observándose un progresivo aumento de CD4 a lo largo del tiempo cuando la terapia es exitosa, sin embargo, esta respuesta presenta una alta variabilidad entre individuos. Una proporción significativa de los pacientes tratados experimenta solo pequeños incrementos en el recuento de CD4 a pesar de una óptima supresión de la replicación viral. En otros pacientes con reducciones modestas en la CV se observa un rápido aumento en los recuentos de linfocitos. Las razones que explican este patrón de respuesta tan distinto aun son desconocidas. Se ha sugerido que diferencias en la función residual del timo podrían jugar un rol, pero existen otra serie de factores que pueden potencialmente afectar la recuperación de los linfocitos T CD4, entre ellos están: la edad, el grado de inmunosupresión previo al inicio de TAR, coinfección con ciertos virus hepatitis, la susceptibilidad de los linfocitos T CD4 a la infección por VIH, lo cual depende en parte de la expresión del co-receptor CCR5.

En los 2.429 pacientes sin exposición previa a ARV de la Cohorte Chilena de SIDA que iniciaron su primer esquema de TAR entre octubre de 2001 y enero de 2004, se evaluó el impacto de la TAR en la recuperación del recuento de linfocitos CD4 circulantes y la influencia de los niveles de CD4 basales (previos al inicio de la TAR) y la etapa clínica basal (según la clasificación CDC 1993) en esta recuperación. En estos pacientes se obtuvo información basal que incluyó características demográficas, clínicas y de laboratorio, entre ellas, el recuento de linfocitos CD4 previo al inicio de TAR y categoría clínica considerando la clasificación CDC. Los esquemas de TAR usados consideraron al menos tres drogas, prácticamente todos ellos con 2 inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (NRTI) más un inhibidor de transcriptasa reversa no-nucleósido (NNRTI) o un inhibidor de proteasa (PI) o un tercer análogo de nucleósido. Los pacientes fueron seguidos en forma prospectiva, con recopilación de información clínica y de laboratorio que incluyó recuentos de linfocitos CD4 en forma periódica. Los datos fueron actualizados hasta julio de 2006 con un promedio de 3,5 años, equivalentes a 8.641 años/ paciente. Del universo de 2.429 pacientes fueron excluidos del análisis 323 casos: 40 sin valor de linfocitos CD4 basal, 216 pacientes sin recuentos de CD4 en el seguimiento y 67 con recuento de CD4 basal > 300 células/mm³. La población final de 2.106 pacientes se segmentó en tres grupos de acuerdo al valor de CD4 basal: un primer grupo con valores de CD4 entre 0 y 100 células/mm³, un segundo grupo con CD4 entre 101 y 200 células/mm³ y un tercero con CD4 entre 201 y 300 células/mm³. Se determinaron los promedios y medianas de los CD4 basales en los tres grupos, así como también en los niveles de recuperación logrados en períodos de seis meses. Considerando la misma segmentación de pacientes según CD4 basal, los grupos fueron subdivididos de acuerdo a la categoría clínica al inicio de TAR, vale decir, según etapa A, B o C. En los tres grupos así definidos (0-100; 101-200 y 201-300 células/mm³) se observaron aumentos significativos del recuento de linfocitos CD4 con respecto al valor basal. Los promedios de CD4 basales para cada grupo fueron 41,2 células/mm³ (IC 95% ± 1,71; DS ± 29,0), 151 células/mm³ (IC 95% ± 2,1; DS ± 28,4) y 236 células/mm³ (IC 95% ± 3,1; DS ± 27), respectivamente (Figura 5); mientras que las respectivas medianas para cada grupo fueron de 36 células/mm³, 151 células/mm³ y 232 células/mm³ (Figura 6). Dentro del primer grupo se observó un aumento en el número de linfocitos T CD4 sucesivo en el tiempo de 137, 125, 188, 242 y 260 células/mm³, respecto del nivel de CD4 basal (al considerar la mediana), correspondientes a estimaciones a los seis meses, uno, dos, tres y cuatro años de observación.

Figura 5:
Promedio y desviación estándar de CD4 basales y en seguimiento

Intervalo Tiempo	0 a 100 cél/mm ³		101 a 200 cél/mm ³		201 a 300 cél/mm ³	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Basal	41,2	29,0	150,5	28,4	236,2	27,1
6 m	140,5	89,4	231,7	98,0	309,9	119,0
12 m	186,0	159,8	264,5	132,3	336,9	144,8
18 m	218,9	129,0	295,5	139,3	362,2	152,2
24 m	253,8	162,3	322,4	160,3	391,4	169,4
30 m	282,0	169,2	341,1	172,0	431,9	190,8
36 m	305,8	177,4	351,7	167,5	464,5	159,6
42 m	314,4	188,9	384,5	188,9	451,0	205,1
48 m	337,8	190,2	390,6	187,9	499,5	192,0

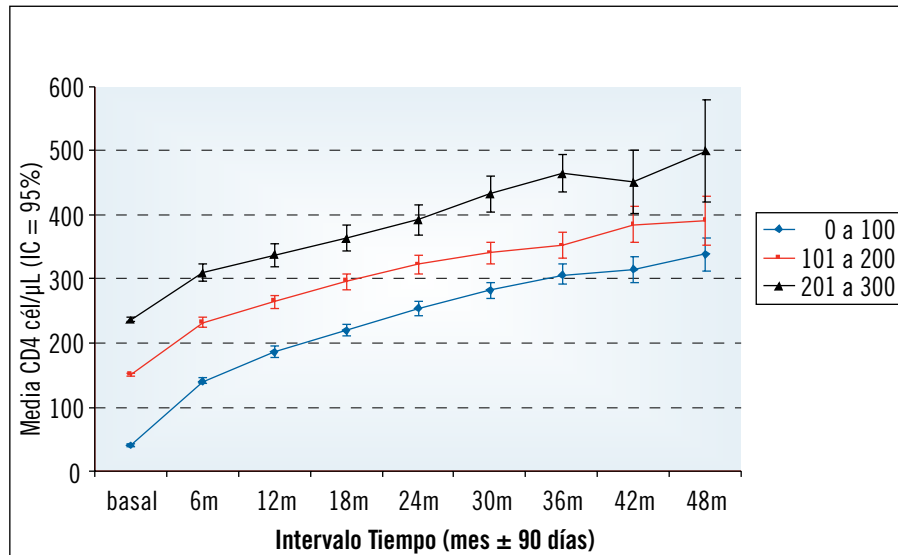
Figura 6:
Mediana de CD4 basales y en seguimiento

Intervalo de tiempo	0 a 100 cél/mm ³	101 a 200 cél/mm ³	201 a 300 cél/mm ³
	Mediana	Mediana	Mediana
Basal	36	151	232
6m	173	220,5	304
12m	161	246	306,5
18m	199	269	338,5
24m	224	306	380
30m	262	317	408
36m	278,5	344	460
42m	287,5	378,5	412
48m	296	357	512

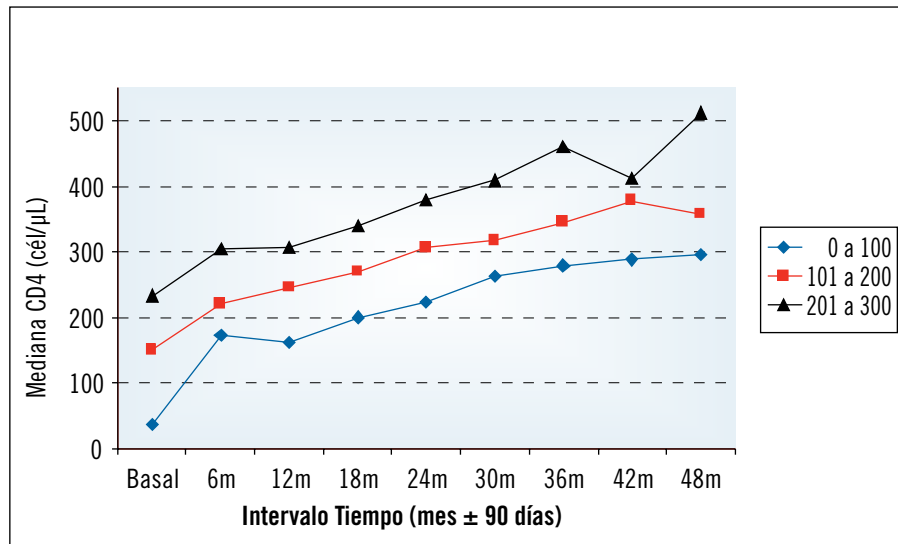
Se compararon, además, las curvas de progresión de cada grupo entre sí, observándose diferencias con significación estadística al analizar los valores de linfocitos CD4 alcanzados por período de tiempo (Figura 7 A y B), logrando valores más altos el grupo con CD4 basal mayor, disminuyendo las cifras en los grupos con CD4 más bajos ($P < 0,05$). Sin embargo, al calcular y comparar las pendientes estimadas de progresión de cada categoría en el tiempo, estas diferencias no son significativas, vale decir, las pendientes son comparables, independiente del recuento inicial de linfocitos CD4. Por tanto, la velocidad con la que se recupera el recuento de CD4 es independiente de la condición inmunológica basal (recuento de CD4 basal).

Figura 7:
Recuperación Inmune según CD4 basal. A: promedios con IC 95%. B: medianas

A



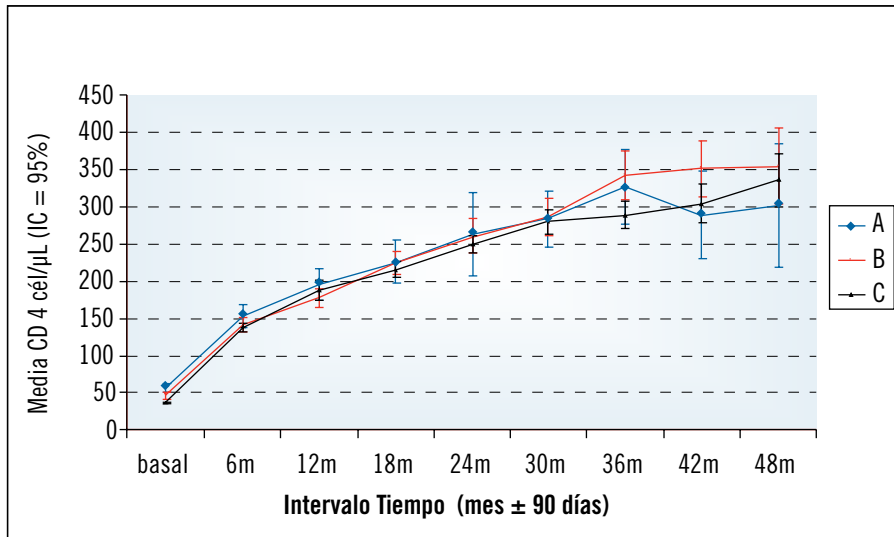
B



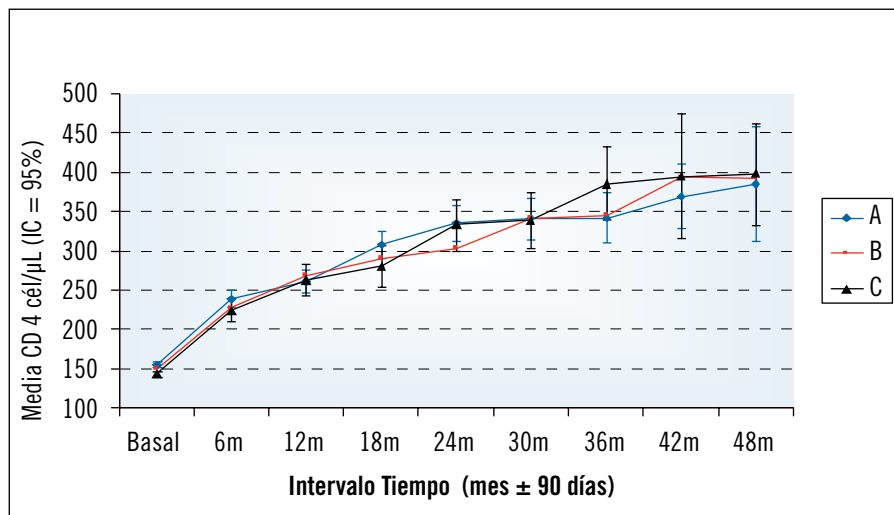
Para evaluar el impacto de la condición clínica basal en la recuperación inmunológica se subdividieron según categoría clínica basal (A, B y C) cada uno de los tres grupos (0-100, 101-200 y 201-300 células/mm³) y se analizó la recuperación del recuento CD4 en el tiempo, no advirtiéndose diferencias estadísticamente significativas según este parámetro para un mismo valor de CD4 basal. Es decir, la condición clínica basal no parece influir en la velocidad ni en el grado de recuperación de linfocitos T CD4. (Figura 8 A, B y C).

Figura 8:
Recuperación inmune según categoría clínica CDC
 (Promedios e IC 95%). A: CD4 basal 0 – 100. B: CD4 basal 101 – 200. C: CD4 basal 201-300.

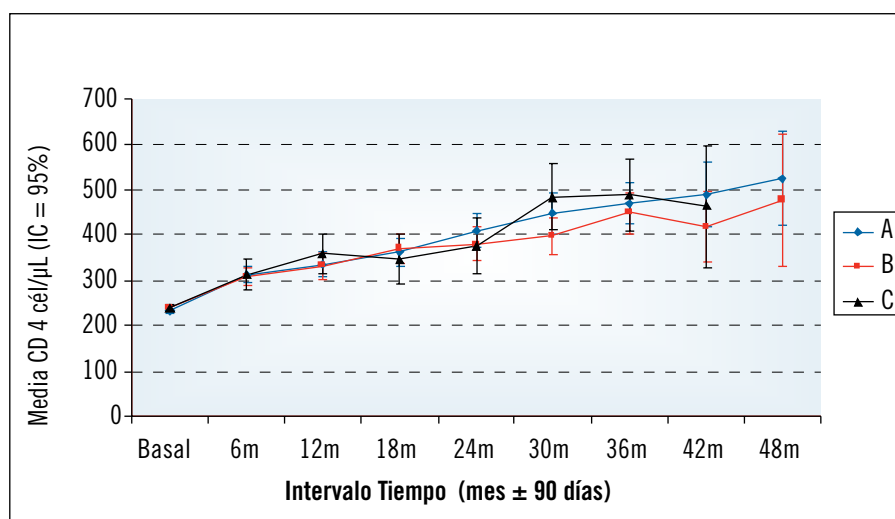
A



B



C



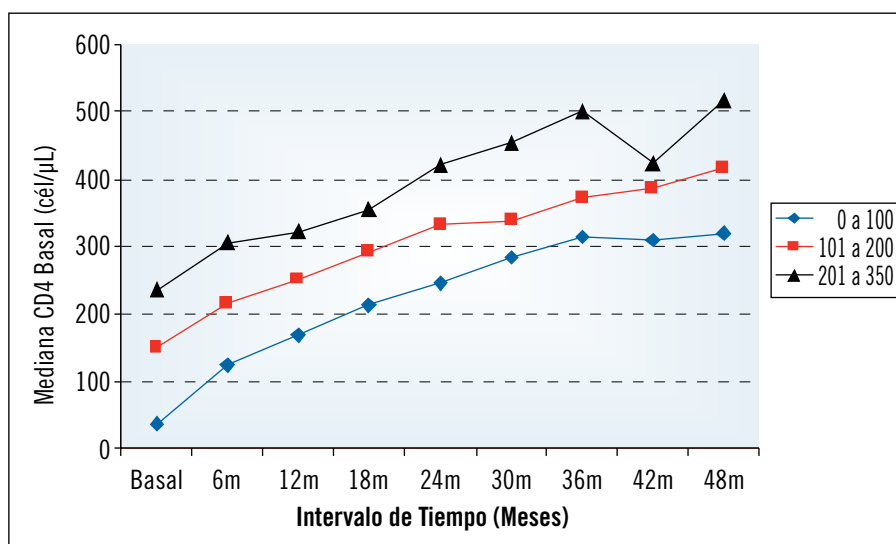
En conclusión en la población estudiada no hubo diferencias en la recuperación inmune de acuerdo al valor basal de linfocitos CD4. Los pacientes que iniciaron TAR con un recuento menor de CD4 alcanzaron niveles menores en los distintos puntos de corte en el transcurso del tiempo y, por el contrario, los niveles finales más altos corresponden a aquellos pacientes que iniciaron TAR con recuentos CD4 mayores, con diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, esta significación se pierde al comparar las pendientes de progresión de las curvas entre los tres grupos definidos, siendo ellas muy similares. La etapa clínica al momento de iniciar TAR no condiciona la recuperación inmunológica y no se observan diferencias en los niveles de CD4 logrados en el tiempo ni en las pendientes de las curvas de progresión de ellos.

Para evaluar el efecto de la supresión mantenida de la CV en la recuperación inmunológica, se efectuó el mismo análisis, considerando sólo los pacientes con supresión virológica mantenida (éxito virológico), es decir, con CV <80 copias/ml durante todo su seguimiento. Entre los 1.520 casos que cumplieron la definición de éxito virológico, 753 pacientes presentaron CD4 basal entre 0 y 100, 489 entre 101 y 200 y 231 entre 201 y 350 células/mm³. Las medianas basales para cada grupo fueron 36, 150 y 235 células/mm³, respectivamente. El alza a lo largo del tiempo, en períodos anuales de observación, de la mediana de CD4 en cada grupo se muestra en la Figura 9. Las pendientes de las curvas de recuperación son estadísticamente comparables, demostrándose nuevamente que pacientes que inician TAR con valores más altos de CD4 alcanzan mayores recuentos a lo largo del tiempo y que la velocidad de recuperación es independiente del recuento basal (Figura 10). Hacia el tercer año de seguimiento existe una ligera disminución de la velocidad de recuperación de linfocitos CD4, sobre todo en los pacientes con nivel de CD4 basal entre 0 y 100, hallazgo similar al “plateau” observado en otras cohortes, requiriéndose un mayor tiempo de seguimiento para determinar su importancia clínica.

Figura 9:
Medianas de CD4 según CD4 basal en pacientes con CV <80 copias/ ml.

Intervalo de tiempo	0 a 100 cél/mm ³	101 a 200 cél/mm ³	201 a 300 cél/mm ³
	Mediana	Mediana	Mediana
Basal	36	150	235
6m	124	214,5	306,5
12m	168	252	321,5
18m	212	292	355
24m	245	332	421
30m	284	338	455
36m	313,5	373	500,5
42m	311	388	424
48m	321	417	516

Figura 10:
Recuperación inmune según CD 4 basal en pacientes con éxito virológico



Además de la condición inmunológica basal, se evaluó la influencia de otras variables como edad y sexo en la recuperación inmunológica en los 1.520 pacientes con éxito virológico (supresión virológica mantenida). En cuanto a sexo, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de CD4 en mujeres y hombres, con IC 95% superpuestos (Figura 11). Al analizar la influencia de la edad en la recuperación del recuento de CD4, se pudo observar la existencia de diferencias estadísticamente significativas a partir de los 18 meses de seguimiento, con una recuperación menor en el grupo de los mayores de 39 años (mediana de edad 45 años comparado con el grupo de menores de 39 años (mediana de edad 30 años). En la Figura 12 se aprecia una separación de las curvas, donde los intervalos de confianza 95% ya no se superponen, a partir del año de seguimiento.

Figura 11:
Recuperación inmune según sexo (CV <80 copias/ ml; IC 95%)

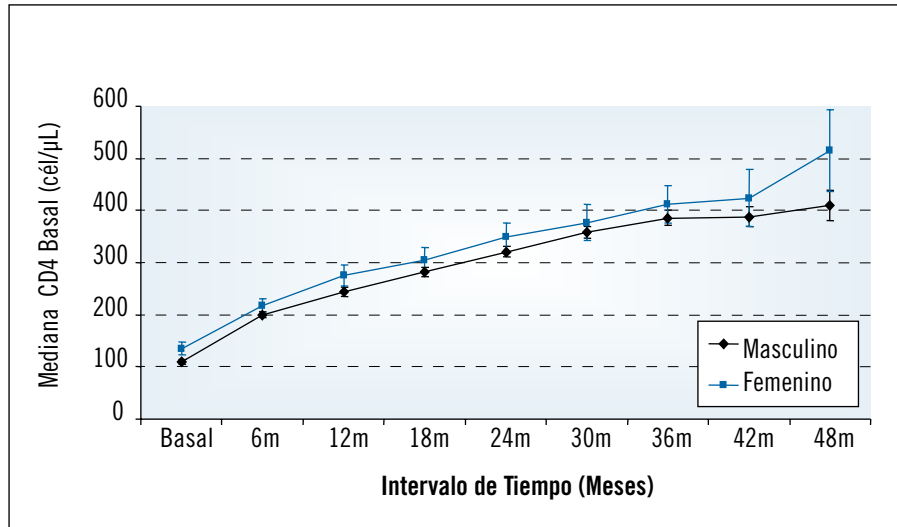
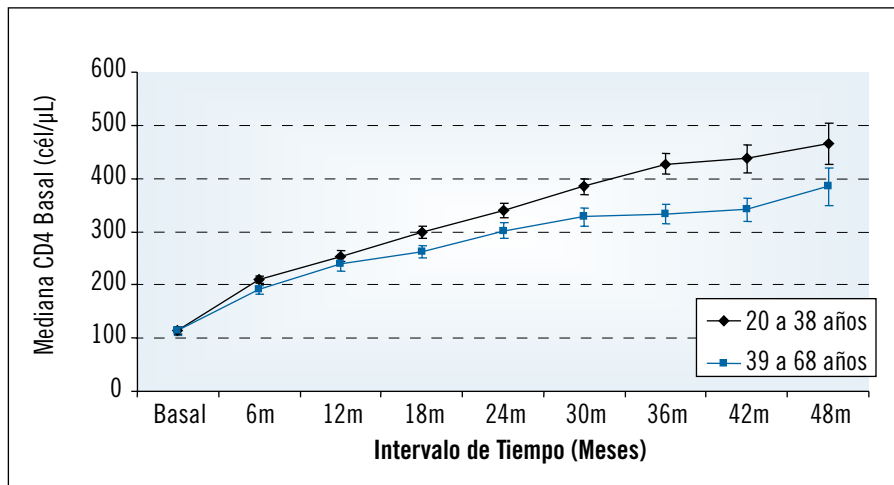


Figura 12:
Recuperación inmune según edad (CV <80 copias/ ml; IC 95%)



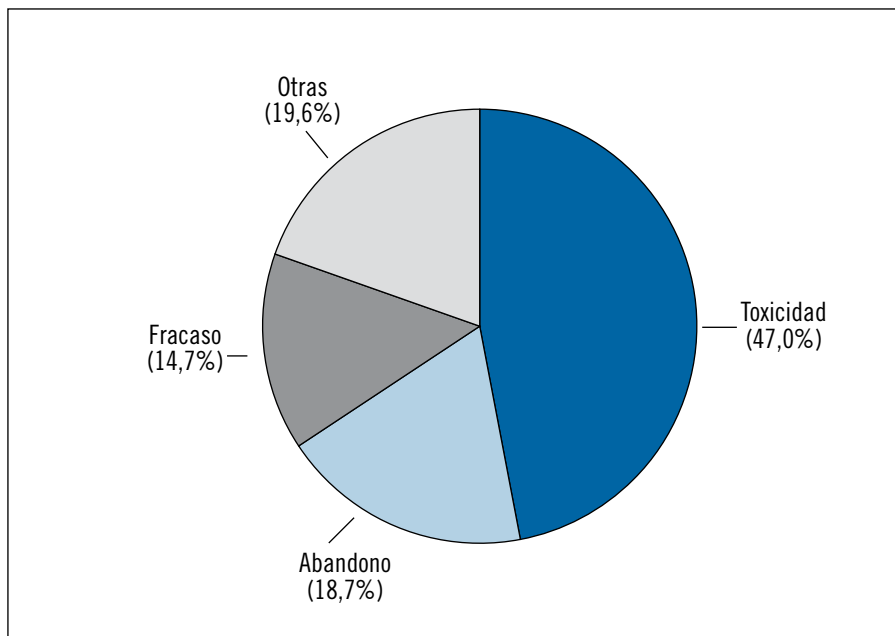
VII. TOXICIDAD

DR. DAVID GALLARDO

Una de las principales limitantes de las terapias antiretrovirales está constituida por la toxicidad intrínseca de los fármacos, con efectos secundarios que no sólo representan un impacto sobre la morbilidad (e incluso mortalidad) de los pacientes que reciben tratamiento, sino también sobre factores como la adherencia a las indicaciones (llevando incluso a abandono de tratamiento), eficacia de la terapia y desarrollo de resistencia a las drogas utilizadas.

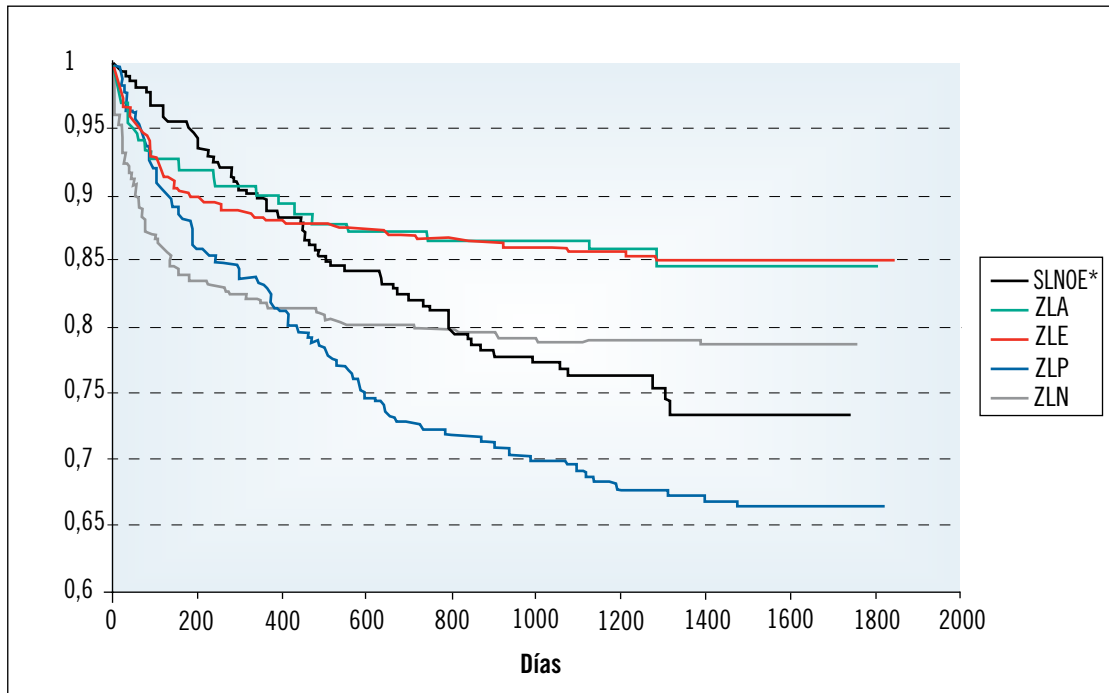
A pesar de la disponibilidad de medicamentos con mejor perfil de toxicidad en los últimos años, el problema de la toxicidad sigue siendo reconocido en nuestro medio como una de las principales causas de cambio o suspensión de terapia. En la Figura 1 se presentan las principales causas de término de TAR, por causas diferentes de mortalidad, en la Cohorte Chilena de SIDA.

Figura 1:
Principales "end points" diferentes de mortalidad



La mayor parte de los cambios o suspensiones de terapia, reportados como consecuencia de toxicidad, se observa en los primeros meses de tratamiento en pacientes sin exposición previa a ARV. Las principales toxicidades ocurren precozmente y son de tipo hematológico, rash o reacciones de hipersensibilidad, gastrointestinales (intolerancia digestiva o toxicidad hepática) y de sistema nervioso central. Las toxicidades tardías son a nivel de sistema nervioso periférico, alteraciones metabólicas con redistribución de la grasa corporal y desórdenes en los lípidos plasmáticos (Figura 2).

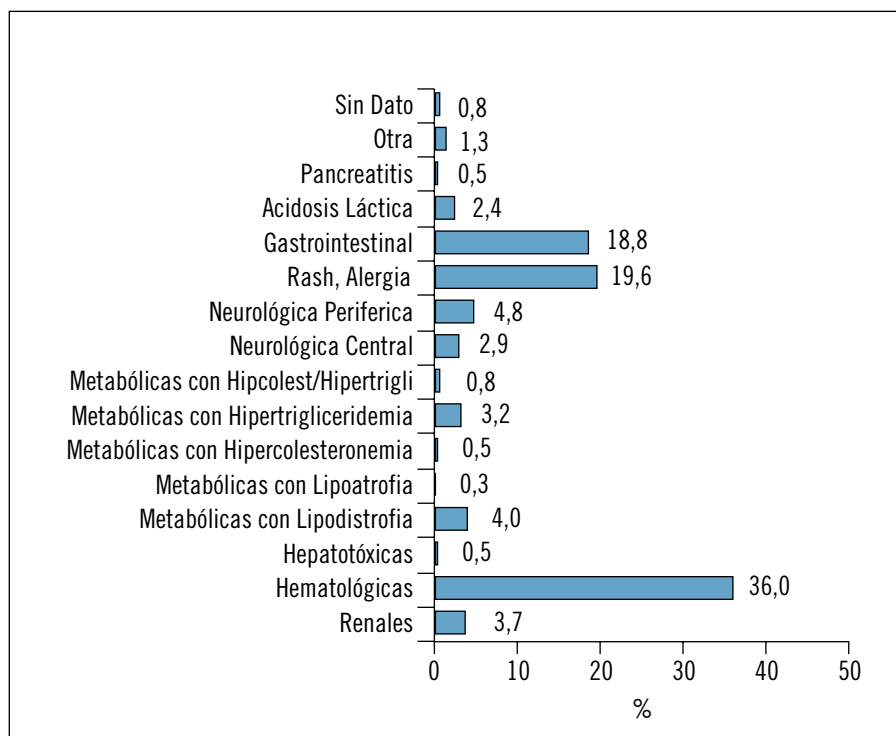
Figura 2:
Perfil temporal de las suspensiones de ARV por toxicidad



*Stavudina + Lamivudina. Tercera droga distinta de Efavirenz.

La principal toxicidad observada en nuestra población, corresponde a la hematológica, anemia y/o neutropenia, secundaria a zidovudina que constituye la base de las terapias distribuidas en el país. Este tipo de toxicidad representó un 36% de 528 eventos de toxicidad reportados sobre una población de 2.429 individuos sin exposición previa a ARV con cerca de tres años de seguimiento. Las reacciones de hipersensibilidad y la toxicidad gastrointestinal correspondieron cada una a cerca de un 20% del total de casos de suspensión por toxicidad (Figura 3).

Figura 3:
Incidencia relativa de las distintas formas de toxicidad severa



Analizada la incidencia de toxicidad severa, causal de suspensión, por total de pacientes expuestos, se observa casi nula incidencia de suspensión de lamivudina (3TC) que es el análogo nucleósido (NRTI) con mejor perfil de seguridad, con casos esporádicos de suspensión por reacciones alérgicas. Estavudina (d4T) es el NRTI asociado a mayor toxicidad en la Cohorte Chilena de SIDA con 78 suspensiones entre 568 pacientes expuestos con un total de 870 años/ paciente de exposición y una tasa de suspensión de 13,7%, principalmente asociada a toxicidad mitocondrial aunque los casos de acidosis láctica clínica significativa fueron raros (1%). La incidencia de polineuropatía severa aumentó de 4,9% a 8,2% cuando se asoció didanosina (ddl) a estavudina (d4T). De 2.106 pacientes expuestos a zidovudina (AZT) con un total de 3.550 años/ paciente de exposición, 209 (9,9%) debieron suspenderlo por toxicidad, principalmente hematológica, mientras que las tasas de suspensión de ddl y abacavir fueron de 6,7% y 5,8% respectivamente. Reacciones compatibles con hipersensibilidad a abacavir se observaron en el 3,8% de los pacientes que iniciaron TAR con este ARV.

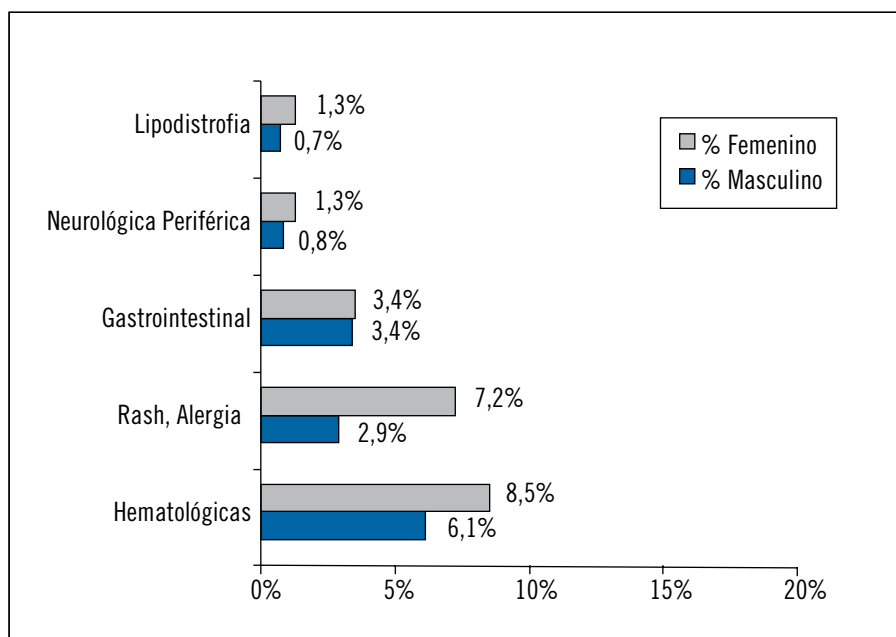
Los análogos no nucleósidos efavirenz y nevirapina (NNRTI) constituyen la familia de ARV más usada en Chile como tercera droga. En ellos la principal causa de suspensión o cambio de tratamiento por toxicidad fue el rash, especialmente por nevirapina. En 820 pacientes que iniciaron TAR con nevirapina como tercera droga con 1.578 años/ paciente de exposición, 69 pacientes (8,4% de los expuestos) presentó toxicidad que motivó suspensión. La principal toxicidad reportada fue rash correspondiendo a un 76%, le sigue hepatotoxicidad con 9% y toxicidad gastrointestinal con 6%. El rash fue presentado por 6,4% de los hombres y 13,2% de las mujeres que recibieron la droga. Además, se observó en forma específica dentro del grupo de mujeres con rash, que ellas tuvieron mayores valores de CD4 y menores de CV basal comparándolas con el grupo que no desarrolló este tipo de toxicidad; en el grupo de sexo masculino, esto no se demostró. En el caso de efavirenz, de 1.317 pacientes con 5.489 años/ paciente de exposición, sólo se suspendió el efavirenz en 65 casos (4,9%), cerca de la mitad de los casos por toxicidad del Sistema Nervioso Central (SNC).

Se evaluó retrospectivamente la existencia de reacción alérgica cruzada entre nevirapina y efavirenz. En 35 pacientes que cambiaron a efavirenz después de haber presentado alergia a nevirapina, la tasa de rash fue de 5,7%, lo que no alcanza diferencias significativas con la tasa de rash por efavirenz.

Los fármacos de la familia de inhibidores de proteasa (PI) presentan, en general, toxicidad de largo plazo, principalmente de tipo metabólico, lo que asociado a la baja proporción de pacientes en tratamiento con esta familia de ARV no permite una caracterización exhaustiva del perfil de toxicidad. Reportes iniciales daban cuenta de una incidencia relativamente alta de toxicidad gastrointestinal y urolitiasis, explicada en buena parte por la utilización en los primeros años de la Cohorte Chilena de SIDA de indinavir o indinavir reforzado. El impacto metabólico y cardiovascular de los PI requiere evaluaciones de más largo plazo.

El análisis de los resultados por sexo demuestra una tasa más alta de ciertas toxicidades severas en mujeres. Además de la mayor incidencia de alergia a nevirapina, se observó más toxicidad hematológica, polineuropatía y lipodistrofia en mujeres, pero en forma no tan acentuada como para nevirapina. La toxicidad gastrointestinal fue similar en hombres y mujeres (Figura 4).

Figura 4:
Incidencia de toxicidad severa en hombres y mujeres



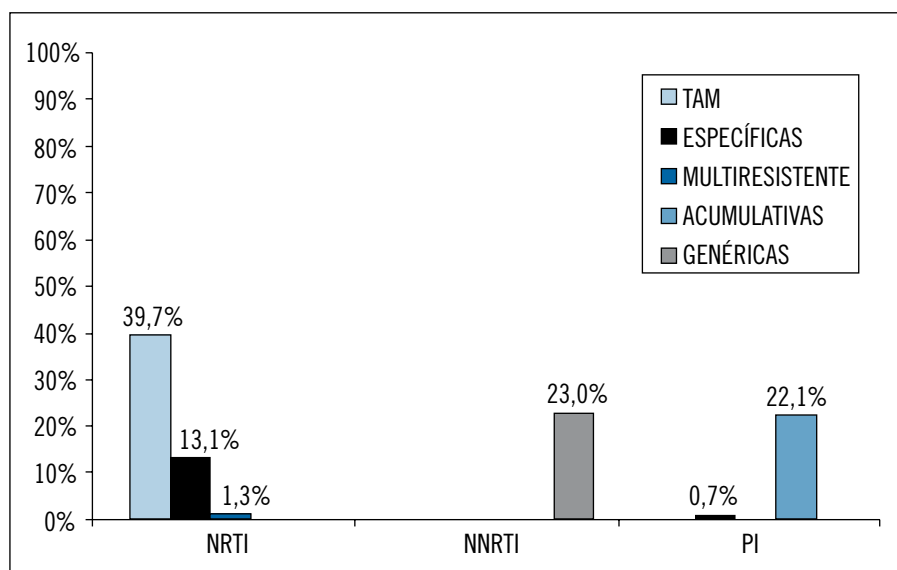
VIII. ANÁLISIS PRELIMINAR DE RESISTENCIA A ANTIRETROVIRALES

DR. CARLOS BELTRÁN

Se efectuó un análisis retrospectivo de la situación actual de resistencia a antiretrovirales en Chile en base a la tabulación de 725 estudios de genotipificación efectuados a pacientes del Sistema Público con fracaso de TAR en el Laboratorio de Inmunología de la Universidad de Chile que permite evaluar la prevalencia de las principales mutaciones de resistencia en nuestro país. Estas genotipificaciones corresponden mayoritariamente a pacientes que están incluidos en la cohorte de pacientes antes tratados. Por la baja tasa de fracaso virológico en la cohorte de pacientes sin experiencia previa a ARV, sólo unas pocas personas de esta cohorte han requerido estudio de genotipificación lo que no permite por el momento efectuar el análisis por exposición previa a ARV.

Los resultados globales muestran un panorama complejo aunque no muy extendido de resistencia a las distintas familias de ARV lo que justifica la realización de genotipificación a pacientes en fracaso para determinar las mejores opciones terapéuticas. En total se detectaron 3.113 mutaciones relevantes con un promedio de 4,3 mutaciones por estudio de genotipificación. De ellas, 1.686 (54,1%) corresponden a mutaciones para análogos nucleósidos; 39,7% de mutaciones para análogos de Timidina (TAM), 13,1% de mutaciones específicas en particular M184V para Lamivudina y sólo 1,3% de mutaciones de multi resistencia; 715 (23,0%) para no nucleósidos y 712 (22,8%) para inhibidores de proteasa, en particular mutaciones acumulativas (22,1%) más que mutaciones específicas (0,7%) (Figura 1).

Figura 1:
Prevalencia global de mutaciones



Resistencia a análogos nucleósidos (NRTI)

La elevada frecuencia de mutaciones para NRTI es concordante con el extenso uso de esta familia de ARV en Chile, antes del inicio de las terapias de alta eficacia. Las mutaciones más frecuentes fueron T215 (45,9% de los 725 estudios) y M184 (38,2% de 725 estudios) como se muestra en la Figura 2. Estas mutaciones son seleccionadas precisamente por AZT y 3TC, los NRTI más usados en nuestro medio y a los cuales se observa niveles altos de resistencia (44,3% y 39,3% de los estudios). La acumulación de TAM en algunos genotipos arrastra a otros NRTI como ddl y abacavir (también contribuye M184 en este último) a los que también hay niveles altos de resistencia (43,9% y 45% respectivamente). La frecuencia de resistencia a cada NRTI se muestra en la Figura 3. La mutación L74, específica para ddl, es menos frecuente (17%) La resistencia a Tenofovir obedece también a la acumulación de TAM, incluyendo M41 o bien L210 y no a la presencia de la mutación específica K65R, que sólo se observa en el 1,1% de los casos. Las mutaciones de multiresistencia Q151 (5,2%) y doble inserción 69 (0,4%) tampoco son prevalentes en nuestro medio.

Figura 2:
Frecuencia y tipo de mutaciones para NRTI

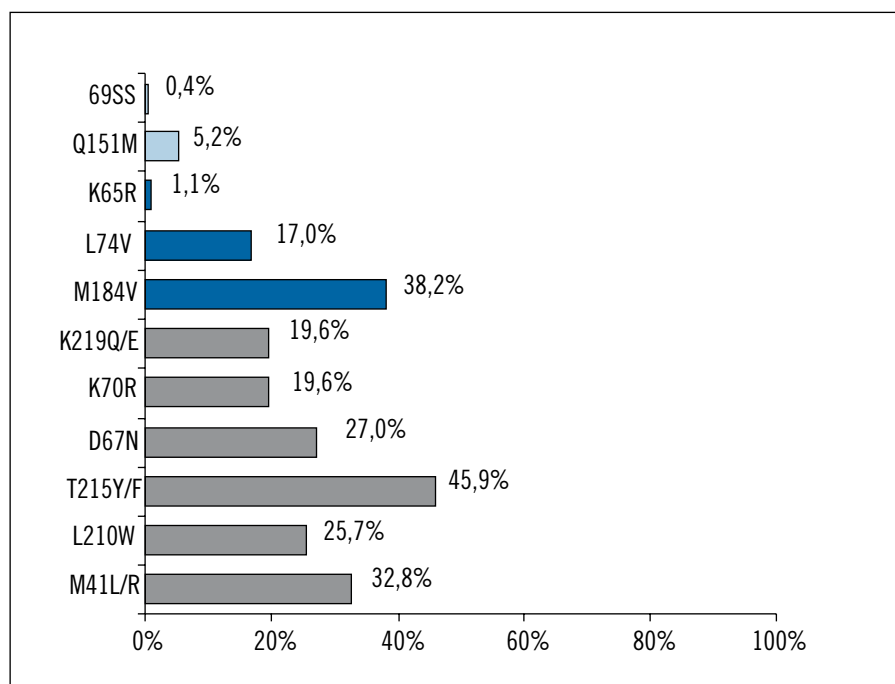
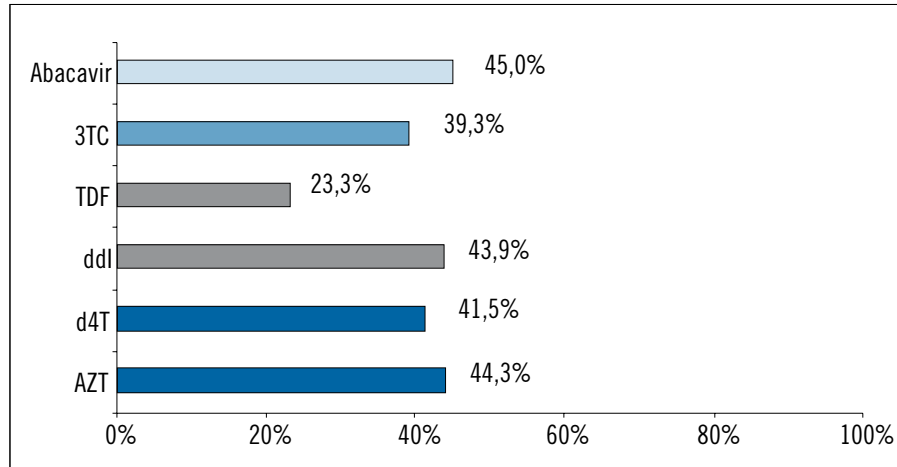


Figura 3:
Frecuencia de resistencia para cada NRTI



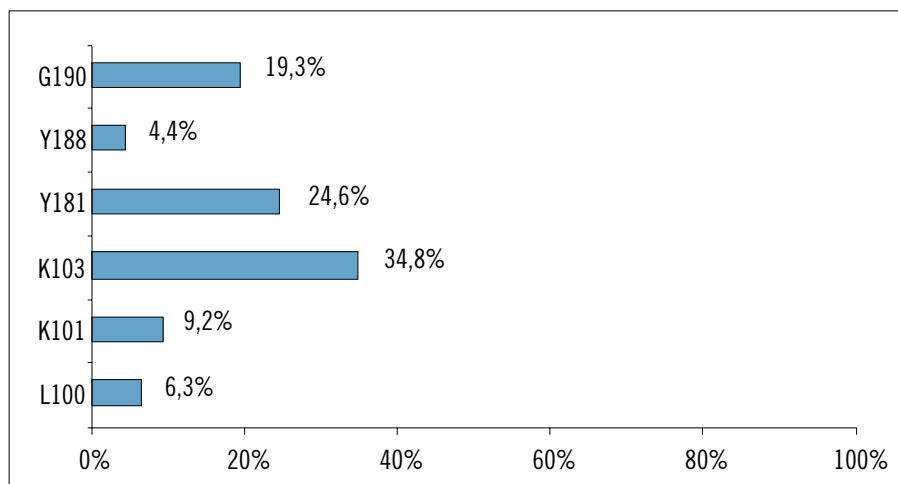
En resumen las mutaciones TAM son las principales responsables de los casos de resistencia a NRTI en Chile, con excepción de lamivudina cuya resistencia obedece a la mutación específica M184. No encontramos un patrón de exclusión entre TAM y M184, observándose la misma prevalencia de TAM entre paciente con y sin resistencia a 3TC.

A pesar de la alta prevalencia de TAM, los NRTI siguen siendo útiles en el manejo de pacientes con fracaso previo de TAR. Sólo 88 pacientes presentaron resistencia a todos los nucleósidos siendo 25 de ellos rescatables con tenofovir, análogo nucleótido de reciente introducción al que sin embargo hay un 23,3% global de resistencia.

Resistencia a antagonistas no nucleósidos de la transcriptasa (NNRTI)

La resistencia a NNRTI se caracteriza por resistencia de alto nivel y cruzada para nevirapina y efavirenz por la aparición de mutaciones específicas que no requieren acumulación. En 451 de los 725 casos de fracaso estudiados con genotipo (62,2%) se observó resistencia a NNRTI por presencia de una o más de estas mutaciones específicas de multi resistencia. La mutación más frecuente fue la K103, seguida de la Y181 y la G190 como se muestra en la Figura 4. Las demás mutaciones para la familia fueron menos frecuentes.

Figura 4:
Frecuencia de mutaciones para NNRTI

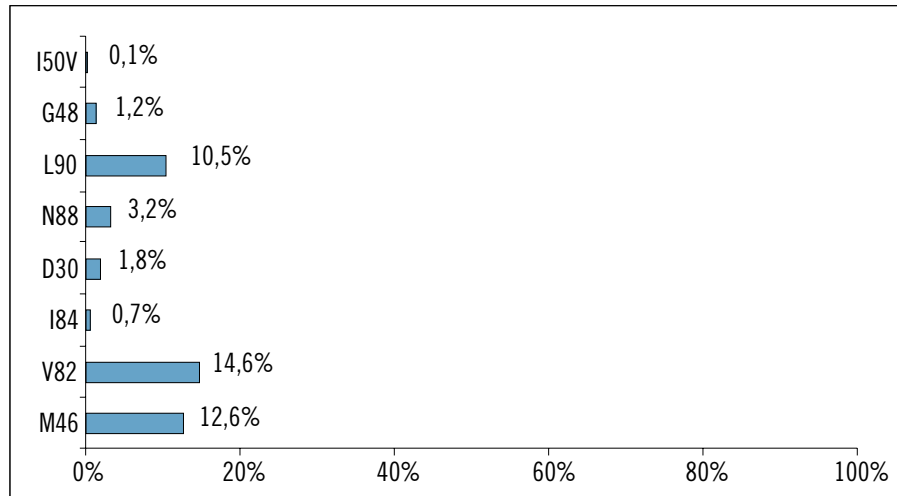


Resistencia a inhibidores de proteasa (PI)

La resistencia a PI puede ocurrir por acumulación de 3 o más mutaciones o bien por la aparición de una sola mutación específica: G48V para saquinavir; M46, V82 o I84 para indinavir o ritonavir; D30N, I84; N88 o L90 para nelfinavir; I50V para amprenavir o I50L para atazanavir. La excepción la constituye lopinavir que habitualmente requiere al menos 6 mutaciones para perder eficacia.

Las mutaciones específicas para PI más frecuentes fueron las de resistencia cruzada a indinavir – ritonavir con 197 casos, seguidas de las mutaciones para nelfinavir con 112 casos. La mutación I84 que da resistencia cruzada a los 3 PI fue claramente menos frecuente con sólo 5 casos. Las mutaciones específicas para los demás PI fueron menos frecuentes. La prevalencia de mutaciones de resistencia para indinavir es esperable por el amplio uso en Chile de este ARV al inicio de la era de terapias de alta eficacia, sin embargo llama la atención la alta prevalencia de mutaciones de resistencia a nelfinavir, diferentes a las de indinavir, que ha sido menos usado en nuestro medio. La frecuencia relativa de mutaciones para PI se muestra en la Figura 5. En general la resistencia más frecuente, tanto por mutaciones específicas como acumulativas, fue a nelfinavir, indinavir y ritonavir con tasas de 21,8% y 16%.

Figura 5:
Frecuencia de mutaciones para PI



Es también interesante analizar la frecuencia de mutaciones acumulativas para PI por su importancia en la génesis de resistencia a la familia completa y particularmente a lopinavir/ritonavir al cual sólo aparece resistencia por este mecanismo. La mediana de mutaciones para PI fue de 2,35 mutaciones por caso estudiado. En el 10,2% de los casos se presentaron en forma simultanea 6 o más mutaciones.

Al efectuar un análisis comparativo no se observaron diferencias entre los casos ocurridos en la capital y regiones, con una mediana de mutaciones acumulativas para PI de 2,48 en regiones y de 2,23 en la Región Metropolitana.



IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Depto. de Epidemiología. Diplas. Minsal. Evolución del VIH/SIDA, Chile 1987-2006. www.minsal.cl
2. Wolff M., Beltrán C., Vasquez P., Ayala M., Valenzuela M, Berríos G., Arredondo, A., "The Chilean AIDS Cohort: A model for Evaluating the Impact of an Expanded Access Program, to Antiretroviral Therapy in a Middle-Income Country-Organization and Preliminary Results" publicado en Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, JAIDS, EE.UU., Diciembre 2005.
3. Wolff M., Beltrán C. "Programa de acceso ampliado a terapia antiretroviral en Chile, plan AUGE y Cohorte Chilena de SIDA: tres iniciativas complementarias" publicado en Rev Chil Infect 2004; 21: 281 – 284.
4. Grupo SIDA Chile, CONASIDA, Gallardo D. "Prevalencia de infecciones oportunistas (IO) y experiencia previa con antiretrovirales (ARV) en los primeros 1.000 pacientes de la Cohorte Nacional" presentado como Late Breaker en el XIX Congreso de Infectología 2002.
5. Grupo SIDA Chile, CONASIDA "Prevalencia de infecciones oportunistas (IO) y experiencia previa con antiretrovirales (ARV) en los primeros 1.000 pacientes de la Cohorte Nacional" presentado en el 11 Foro comunitario de América Latina y el Caribe en VIH/SIDA/ITS, La Habana, Cuba. Abril 2003.
6. Grupo SIDA Chile, CONASIDA "Análisis preliminar de eficacia, toxicidad y mortalidad de la terapia antiretroviral (TARV) en la Cohorte Nacional" presentado en el II Foro comunitario de América Latina y el Caribe en VIH/SIDA/ITS, La Habana, Cuba, Abril 2003.
7. M. Wolff, C. Beltrán, D. Gallardo, E. Daube for the ChiAC group and CONASIDA. "A national antiretroviral therapy expanded-access-program and the Chilean AIDS cohort: a model for ART in a middle-income country" presentado en el 43th ICAAC Conference, USA. Septiembre 2003.
8. P. Vásquez, C. Beltrán, D. Gallardo, M. Bustos, Chilean AIDS Study Group. Conasida. "Efficacy of HAART in patients with extremely advanced HIV disease in a middle income country Chilean AIDS Cohort", presentado como Late Breaker en el 9º Congreso Europeo de SIDA, Polonia, Octubre 2003.
9. Grupo SIDA Chile, CONASIDA, Beltrán C., Wolff M., Arancibia J., Montes L., Hermosilla E., Berríos G. "Formas de presentación más frecuentes del SIDA en Chile en pacientes que inician terapia antiretroviral" presentado en el XX Congreso Chileno de Infectología, 2003.
10. Grupo SIDA Chile, CONASIDA, Beltrán C., Wolff M., Barthel E., Ripoll E., Gallo C., Vásquez P., "Tuberculosis otras micobacterias en Chile en la era de las terapias antiretrovirales de alta eficacia" presentado en el XX Congreso Chileno de Infectología, 2003.
11. Grupo SIDA Chile, CONASIDA, Beltrán C., Wolff M., Gallardo D., Wachter D., Arredondo A. "Resultados a 6 meses del programa de acceso expandido a terapia antiretroviral en 25 hospitales chilenos" presentado en el XX Congreso Chileno de Infectología. 2003.
12. C. Beltrán, M Wolff, R Morales, C. Chahín for the Chilean AIDS Cohort and Conasida. "A national Cohort Model for Assessing the Effect of an Expanded Program to Antiretroviral Therapy and the Short-term Predictors for Efficacy in a Middle-income Country", presentado en el 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, EE.UU., Febrero 2004.
13. M. Wolff, C. Beltrán, M de Andraca for the ChiAC Stud Group and Conasida. "Tuberculosis in the General and the HIV Population in Chile. Clinical and Epidemiological Comparison and the Effect of Antiretroviral Therapy", presentado en el 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, EE.UU., Febrero 2004.

-
14. Chilean AIDS Cohort (ChiAC) Study Group. "Trends in Antiretroviral (ARV) Drug use in a Middle-Income Country with an Expanded Access Program (EAP) to HAART", presentado en el 42nd Annual Meeting of the IDSA, Boston, EE.UU. Septiembre 2004.
 15. Grupo SIDA Chile, CONASIDA, Beltrán C., Wolff M., Vásquez P., Zúñiga K., Daube E, Ripoll E., Gallo C. "Evolución de las formas de presentación del SIDA en Chile: Resultados de la cohorte chilena de SIDA en 4.365 pacientes" presentado en el XXI Congreso Chileno de Infectología. 2004.
 16. Beltrán C., Wolff M., Vasquez P., Berna L., Carreño J., Toro C., Chahín C., "The Chilean Aids Cohort (ChiAC): "Impact of an expanded access program to HAART in survival and risk factors for mortality in a treatment naïve population" enviado para presentación al 3er Congreso de la International AIDS Society. Río de Janeiro 2005.
 17. Wolff M., Beltrán C., Ayala., Montenegro C., Mardones J., Karelovic S., Daube E., "The Chilean Aids Cohort (ChiAC): "Virologic and immunologic results for up to 2 years of an expanded access program to HAART in a treatment naïve population" enviado para presentación al 3er Congreso de la International AIDS Society. Río de Janeiro 2005.
 18. A. Afani, C. Beltrán, L. Orellana et al. "Tenofovir patterns of resistance in HIV infected patients in Chile" presentado en el IV European HIV Drug Resistance Workshop, Monaco, Marzo 2006.
 19. Grupo SIDA Chile, CONASIDA, Beltrán C., Wolff M., Arancibia J., Gallardo D., Morales O., Carrasco A., Gallo M., Daube E. "Eficacia comparativa de largo plazo de distintos esquemas de terapia antiretroviral según Carga Viral basal en pacientes sin terapia previa" presentado en el XXIII Congreso Chileno de Infectología y VI Encuentro de Infectólogos del Cono Sur. Noviembre 2006.
 20. Grupo SIDA Chile, CONASIDA, Arancibia J., Gallardo D., Morales O., Carrasco A. "Evaluación de la recuperación inmunológica en pacientes recibiendo terapia antiretroviral pertenecientes a la cohorte chilena de SIDA" presentado en el XXIII Congreso Chileno de Infectología y VI Encuentro de Infectólogos del Cono Sur. Noviembre 2006.
 21. Grupo SIDA Chile, Cortés C., Wolff M., Beltrán C., Morales O. "Atención de la infección por VIH en el sistema de salud pública chileno: censo nacional de población, recurso humano e infraestructura; brechas con los estándares ministeriales" presentado en el XXIII Congreso Chileno de Infectología y VI Encuentro de Infectólogos del Cono Sur. Noviembre 2006.
 22. Grupo SIDA Chile, CONASIDA, Cortés C., Wolff M., Morales O., Beltrán C. "Estudio de alergias cruzadas entre inhibidores no análogos de nucleósidos" presentado en el XXIII Congreso Chileno de Infectología y VI Encuentro de Infectólogos del Cono Sur. Noviembre 2006.
 23. Grupo SIDA Chile, CONASIDA, Gallardo D., Arancibia J., Beltrán C., Wolff M., Morales O., Carrasco A., Ayala M., Becerra L. "Toxicidad por nevirapina como tercera droga en primer esquema de terapia antiretroviral: prevalencia y análisis según género, carga viral y CD4 basales" presentado en el XXIII Congreso Chileno de Infectología y VI Encuentro de Infectólogos del Cono Sur. Noviembre 2006.
 24. A. Afani, C. Beltrán, P. Roessler et al. "Multidrug resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) in HIV infected patients in Chile" presentado en el V European HIV Drug Resistance Workshop, Cascais, Portugal, Marzo 2007.
 25. Arancibia J., Gallardo D., Beltrán C., Morales O., Wolff M. for the Chilean AIDS Group. "Immune recovery in treatment-naïve patients under HAART according to baseline CD4 count: the Chilean AIDS Cohort (Chiac) experience", presentado en Congreso Europeo "European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ICC, Munich, Germany, Marzo 2007.
 26. C. Cortés, C. Beltrán, M. Wolff, University of Chile School of Medicine, Chilean Aids Cohort. "Cross Allergy between Non Nucleoside Transcriptase Inhibitors (NNRTI): Outcome with Challenge to the other NNRTI"; presentado en IDSA, Septiembre 2007.

-
27. C. Cortés, M. Wolff, C. Beltrán, University of Chile School of Medicine, Chilean Aids Cohort, "Impact of Baseline CD4 Count and Both, Immune Recovery and Viral Suppression at 1 Year of first HAART on Survival, AIDS Defining Events and Immune Recovery Reactions", presentado en IDSA, Septiembre 2007.
 28. Grupo SIDA Chile, CONASIDA, Beltrán C., Gallardo D., Arancibia J., Wolff M., Carrasco A. "Coinfección ,VIH-VHB: Prevalencia, factores de riesgo e impacto en elección de TAR" presentado en el XXIV Congreso Chileno de Infectología. Noviembre 2007.
 29. Grupo SIDA Chile, CONASIDA, Gallardo D., Arancibia J., Beltrán C., Wolff M., Morales O., Gallo C., Gálvez R., Ayala M., Sepúlveda M., Toro C., Átala L., Navarrete M. "Estimación de Sobrevida Libre de SIDA (SLS) en 2429 pacientes de la Cohorte Chilena de SIDA. Rol del Recuento de Linfocitos CD4 y Categoría Clínica Básales" presentado en el XXIV Congreso Chileno de Infectología. Noviembre 2007.
 30. Grupo SIDA Chile, Morales O., Wolff M., Beltrán C., Gallardo D., Arancibia J., Carrasco A., Weitzel T. "Coeficientes de peligro y correlaciones de factores basales en la mortalidad por VIH" presentado en el XXIV Congreso Chileno de Infectología. Noviembre 2007.
 31. Grupo SIDA Chile, Cortés C., Wolff M., Muñoz R., Daube E., Beltrán C. "Impacto de la inmunodepresión basal y su grado de recuperación al año de terapia antiretroviral en sobrevida, complicaciones oportunistas y reacción de recuperación inmune" presentado en el XXIV Congreso Chileno de Infectología. Noviembre 2007.
 32. C. Beltrán, D. Gallardo, M. Wolff et al for the ChiAC Study Group. "Learning Curve: Increasing Benefit of HAART According to Year of Initiation in a Middle-Income Country" aceptado para ser presentado en el 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, EE.UU., Febrero 2008.

