



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO



PROGRAMA DE ESTUDIOS DE SEGUNDA ESPECIALIDAD

**“EVOLUCIÓN DE LA CARGA VIRAL, CONTEO DE LINFOCITOS CD4+
EN INFECCIONES OPORTUNISTAS, EN PACIENTES VIH-ESTADIO
SIDA CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DEL HOSPITAL
NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO. 2010-2016”**

TRABAJO ACADEMICO

Para Optar el Título de:
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

AUTOR:

Dr. Félix Jesús Sánchez Mendoza

ASESOR:

Dr. Cristian Díaz Vélez

Lambayeque - Perú

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación va dedicado a mi esposa Victoria, a mis hijos: Yeshua, Josue y Yamila, a mis padres Félix y Maximina, por su apoyo incondicional y sacrificio para apoyarme a realizar mi Segunda Especialidad.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por iluminarme en el camino y por sus bendiciones.

De manera especial a mi Asesor Dr. Cristian Díaz Vélez y al Dr. Esteban Plasencia Dueñas

INDICE

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTO	3
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....	7
I.- GENERALIDADES	7
II.- ASPECTO INVESTIGATIVO.....	8
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
1.1. Situación Problemática.....	8
1.2. Formulación del problema	9
1.3. Hipótesis.....	9
1.4. Objetivos	9
1.5. Justificación e importancia.....	9
1.6. Limitaciones y viabilidad.....	10
2. MARCO TEORICO	10
2.1. Antecedentes del estudio.....	10
2.2. Marco Teórico: Base teórica	11
2.3. Definición de variables.....	19
2.4. Operacionalización de variables.....	19
3. MARCO METODOLÓGICO	22
3.1. Diseño de investigación	22
3.2. Población y muestra, criterios de inclusión y exclusión	22
3.3. Instrumentos de recolección de datos	22
3.4. Procedimiento para la Recolección de Datos.....	22
3.5. Aspectos éticos del estudio	23
3.6. Análisis estadístico.....	23
III. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	23
3.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	23
3.2. PRESUPUESTO	25
3.3 FINANCIAMIENTO	25
IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	26

RESUMEN

La pandemia de sida es, sin duda, la más importante de los tiempos modernos. De todos los virus conocidos, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es de los que tiene una de las tasas de letalidad más elevada: desde su aparición en 1981 ha causado la muerte a más de 30 millones de personas. Las últimas estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA) indican que en la actualidad hay 37 millones de personas infectadas. Cada año se producen 2 millones de nuevas infecciones y fallece más de un millón de personas en todo el mundo. Los resultados del presente estudio permitirán conocer mejor la frecuencia esperada de enfermedades oportunistas según el recuento de linfocitos CD4 y carga viral para poder así tomar las acciones necesarias poniendo énfasis en el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno, pues conocidas las altas tasas de mortalidad en los paciente VIH estadio SIDA, el actuar incluso de manera profiláctica resulta de gran utilidad para reducir estas cifras.

Observacional analítico, retrospectivo, caso-control emparejado

El universo y muestra del estudio constituye todos los pacientes infectados por VIH registrados en el programa VIH-SIDA con tratamiento TARGA en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo desde el año 2010 al 2016. Se trabajará con toda la población disponible, de modo que no se realizó cálculo de muestra.

Para la recolección de la información, se utilizará una Ficha de Recolección de Datos en la que se registra aspectos clínicos (Infecciones, niveles de CD4 y carga viral) y sociodemográficos de los pacientes.

Los datos se tabularán en el programa Microsoft Excel 2013 y posteriormente se analizarán con el Paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v. 24.0. Para el análisis descriptivo se utilizará medidas de tendencia central y medidas de dispersión para describir las variables cuantitativas, y en las variables cualitativas, frecuencias absolutas y relativas. Se usará también estadística inferencial de modo exploratorio, empleando t de student para comparar medias y chi cuadrado para comparar proporciones. El nivel de significancia se establecerá como $p < 0,05$.

ABSTRACT

The AIDS pandemic is undoubtedly the most important of modern times. Of all known viruses, the human immunodeficiency virus (HIV) is one of the highest fatality rates: since its appearance in 1981, it has caused the death of more than 300 million people. The latest estimates from the World Health Organization (WHO) and the Joint United Nations Program on HIV / AIDS (UNAIDS) indicate that there are currently 37 million people infected. Each year 2 million new infections are produced and more than one million people die worldwide. The results of the present study will allow us to better know the expected frequency of opportunistic diseases according to the CD4 lymphocyte count and viral load in order to take the necessary actions, emphasizing early diagnosis and timely treatment, since known mortality rates in patients of HIV AIDS stage, acting even prophylactically is very useful to reduce these figures.

Analytical observation, retrospective, matched case- control.

The universe and sample of the study constitutes all the HIV-infected patients registered in the HIV-AIDS program with HAART treatment in the National Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo from 2010 to 2016. We will work with the entire population available, so that no sample calculation was performed

For the collection of the information, a Data Collection form will be used in which clinical aspects (Infections, CD4 levels and viral load) and sociodemographic aspects of the patients are recorded.

The data will be tabulated in the Microsoft Excel 2013 program and later analyzed with the Statistical Package SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v. 24.0. For the descriptive analysis, measures of central tendency and dispersion measures will be used to describe the quantitative variables, and in the qualitative variables, absolute and relative frequencies. It will also be used for inferential statistics in exploratory mode, using student's t to compare means and chi squared to compare proportions. The level of significance will be established as $p < 0.05$.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I.- GENERALIDADES

1.1. TITULO

“EVOLUCIÓN DE LA CARGA VIRAL, CONTEO DE LINFOCITOS CD4+ EN INFECCIONES OPORTUNISTAS, EN PACIENTES VIH-ESTADIO SIDA CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DEL HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO. 2010-2016”

1.2. PERSONAL INVESTIGADOR

- Autor: Dr. Félix Jesús Sánchez Mendoza
- Asesor de la especialidad:
- Asesor metodológico:

1.4. LINEA DE INVESTIGACIÓN:

Infecciones de Transmisión Sexual- VIH/SIDA

1.7. LUGAR DE EJECUCIÓN:

Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo-Servicio de Medicina Interna.

1.9. FECHA DE INICIO: Enero 2018

II.- ASPECTO INVESTIGATIVO

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Situación Problemática

La pandemia de sida es, sin duda, la más importante de los tiempos modernos. De todos los virus conocidos, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es de los que tiene una de las tasas de letalidad más elevada: desde su aparición en 1981 ha causado la muerte a más de 30 millones de personas. Las últimas estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA) indican que en la actualidad hay 37 millones de personas infectadas. Cada año se producen 2 millones de nuevas infecciones y fallece más de un millón de personas en todo el mundo. (2)

Globalmente, el VIH/SIDA es aún un importante problema de salud pública, siendo una de las principales causas de discapacidad ajustada a los años de vida; y aunque el desarrollo de nuevas infecciones y muertes relacionadas con el VIH/SIDA están disminuyendo, las tendencias epidemiológicas son heterogéneas entre las diferentes regiones, siendo aún África Sub-Sahariana la más afectada, seguido por Europa del Este, el Caribe y Latinoamérica. (2)

En Perú, la mayoría de casos se reportan en la ciudad capital (Lima y Callao), con una epidemia concentrada fundamentalmente en población de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y mujeres transgénero⁴. Además, tras la introducción de la terapia antiretroviral combinada (TARc) han disminuido el número de muertes por VIH/SIDA; sin embargo, datos locales muestran que cerca al 80% de personas viviendo con VIH/SIDA son diagnosticadas e inician TARc tardíamente y con enfermedad avanzada (recuentos de LT CD4+ < 350 cels/mm³ y < 200 cels/mm³, respectivamente). Siendo preocupante que aún se tengan estas cifras, ya que se ha reportado una mayor mortalidad en aquellos pacientes diagnosticados con bajos recuentos de LT CD4+⁷. (2)

El VIH se considera la principal causa de muerte por enfermedades infecciosas en el mundo con una prevalencia de 38.6 millones de infectados hasta 2015 y alcanzando una tasa de letalidad el 100%, por lo que representa un problema de salud mundial que afecta a personas de todos los sectores sociales y por igual, a hombres y mujeres. Sin importar su preferencia sexual. En el 2015 se produjeron 1.2 millones de muertes por VIH en el mundo a diferencia del año 2005 donde fueron 1.8 millones aproximadamente, lo que indica una clara mejoría en los tratamientos en el mundo. (3)

Además, se reportaron 2 millones de casos nuevos, siendo casi el doble del número de casos reportados en 2013 (1.3 millones). Se calcula que tan solo el 54% de personas infectadas por

VIH han sido diagnosticadas, lo que indica el gran problema de salud mundial que representa. El VIH al ser una enfermedad que destruye el sistema inmunitario del cuerpo humano, representa un factor de riesgo para un gran número de enfermedades oportunistas. (3)

1.2. Formulación del problema

¿Cuál es la relación del conteo de Linfocitos T CD4 y carga viral con las enfermedades oportunistas en pacientes con VIH-estadio SIDA del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo (HNAAA) en el periodo 2010-2016?

1.3. Hipótesis

No hay hipótesis

1.4. Objetivos

Objetivo General:

- Determinar la relación del conteo de Linfocitos CD4 y carga viral con las enfermedades oportunistas en pacientes con VIH-estadio SIDA del HNAAA en el periodo 2010-2016.

Objetivos Específicos:

- Identificar la carga viral de los pacientes con VIH-estadio SIDA del HNAAA en el periodo 2010-2016.
- Identificar el conteo de Linfocitos CD4 de los pacientes con VIH-estadio SIDA del HNAAA en el periodo 2010-2016.
- Identificar las enfermedades oportunistas más frecuentes en pacientes con VIH-estadio SIDA del HNAAA en el periodo 2010-2016
- Relacionar rangos de Linfocitos CD4 con prevalencia de infecciones oportunistas en pacientes con VIH-estadio SIDA del HNAAA en el periodo 2010-2016
- Relacionar rangos de carga viral con prevalencia de infecciones oportunistas en pacientes con VIH-estadio SIDA del HNAAA en el periodo 2010-2016

1.5. Justificación e importancia

Los resultados del presente estudio permitirán conocer mejor la frecuencia esperada de enfermedades oportunistas según el recuento de linfocitos CD4 y carga viral para poder así tomar las acciones necesarias poniendo énfasis en el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno, pues conocidas las altas tasas de mortalidad en los paciente VIH estadio SIDA, el actuar incluso de manera profiláctica resulta de gran utilidad para reducir estas cifras.

1.6. Limitaciones y viabilidad

Viabilidad

El HNAAA cuenta con un programa de VIH-SIDA donde se realiza conteo de CD4 y carga viral y los exámenes respectivos para descartar enfermedades oportunistas (según el nivel de CD4 y carga viral), constando toda esta información en la historia clínica de los pacientes.

Limitaciones

- Abandono del tratamiento TARGA.
- Deserción de los controles por consultorio externo del programa de VIH-SIDA por parte de los pacientes.
- Falta de reactivos para realizar conteo de CD4 y carga viral
- Falta de medicamentos de TARGA.

2. MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes del estudio

Hernández Requejo D, et al, el 2015, en Cuba, realizaron un estudio descriptivo de corte transversal, con la finalidad de identificar las enfermedades oportunistas, asociadas a la condición clínica y su relación con el conteo de linfocitos T CD4+ y la carga viral así como, evaluar la mortalidad y su relación con las enfermedades oportunistas, en 55 pacientes con VIH/SIDA. Encontraron que las enfermedades oportunistas infecciosas como neurotoxoplasmosis 21,8 % y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* 12,7 % fueron los eventos definitivos de sida predominantes. Además, no hubo asociación estadística significativa, con el conteo bajo de linfocitos T CD4+ bajos y carga viral elevada. (4)

El mismo año en Colombia, Agudelo-Gonzales, et al, publican un estudio titulado: "Infecciones oportunistas en pacientes con VIH en el hospital universitario de Neiva, Colombia. 2007-2012". Se trató de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en el que se incluyeron 286 pacientes, de los cuales 45,6% no recibían TARGA. Al ingreso, el 39% de los pacientes presentaban leucopenia, el 70%, conteos de linfocitos TCD4+ < 200 cel/mm3, y el 64%, viremia > 100.000 copias/mm3. Los diagnósticos de egreso más frecuentes fueron toxoplasmosis cerebral (52%), candidiasis mucocutánea (35%) y tuberculosis (31%). La mortalidad hospitalaria fue del 13%. (5)

En el 2006, Lizarazo J, et al, publicaron un artículo, en el que mediante un estudio descriptivo transversal de revisión de historias clínicas, describieron las infecciones oportunistas del sistema nervioso central en los pacientes con VIH atendidos en un hospital del tercer nivel del nororiente colombiano, durante el periodo 1995-2005. Encontraron 131 casos de infección del sistema nervioso central. Predominaron los hombres (72,5%) y los adultos jóvenes (media: 33,8 años). Las infecciones diagnosticadas del sistema nervioso central fueron: encefalitis por *Toxoplasma gondii* (56,5%), criptococosis meníngea (38,9%) y tuberculosis meníngea (4,6%). La infección del sistema nervioso central definió el sida en 79,4% de los casos. De los pacientes evaluados, 93,0% tenía menos de 200 células CD4+ /mm³. El 42% de los pacientes estaban vivos a los 6 meses: la supervivencia en los pacientes con toxoplasmosis cerebral fue del 50% mientras que, para aquéllos con criptococosis meníngea fue del 37%. (6)

2.2. Marco Teórico: Base teórica

El virus del VIH es un retrovirus de tipo ARN, un tipo de virus que se replica mediante un ADN intermediario, que depende del ADN polimerasa o retrotranscriptasa, proveniente del ARN y que se encuentra dentro del virión. Este conjunto enzimático permite copiar o transcribir información genética de tipo ARN a ADN. Este proceso para sintetizar una partícula a partir de una información genética en forma de ARN, solo es atribuible a estos virus (7).

Existen dos tipos del VIH, llamados VIH-1 y VIH-2. El VIH de tipo 1 se encuentra presente alrededor de todos los países del mundo, y es el más prevalente, mientras que el tipo 2 se encuentra restringido a África Oeste y países relacionados con esta región. El principal factor determinante de la patogenia es la afinidad por los linfocitos T y los macrófagos que expresan CD4. La inmunodepresión causada por este virus es dada por reducción del número de linfocitos T CD4 suprimiendo su función de colaborador y la de hipersensibilidad de tipo retardado en el sistema inmunitario. Los linfocitos CD4 constituyen una subpoblación de células con diversas funciones: inductora, ayudadora o colaboradora (helper) y de memoria. Son importantes en la función inmunitaria, y su disminución trastornará las demás respuestas inmunológicas y, a su vez, la susceptibilidad del huésped a infecciones oportunistas y neoplasias (7).

La infección por VIH es un proceso crónico que se caracteriza por una alta producción de nuevos viriones, la cual va de la mano de la destrucción de linfocitos CD4. Al inicio de la enfermedad las variantes presentes, tienen una mayor afinidad por los macrófagos, lo que le da un tiempo de supervivencia, hasta que la afinidad cambia hacia las células T. La disminución de linfocitos CD4 se compensa durante un largo tiempo, hasta que las reservas de estos se van agotando, dándose la inmunodeficiencia adquirida clásica del SIDA, mientras que la carga viral sin un tratamiento seguirá aumentando. (7)

La forma de transmisión más frecuente del virus es por relaciones sexuales, esta incluye las relaciones sexuales heterosexuales, incluyendo sexo vaginal, oral y anal; las relaciones sexuales en hombres homosexuales aumentan el riesgo de contagio, al igual que las relaciones sexuales en personas con alguna otra infección sexual sin protección alguna (7)

Otra forma vía de contagio es mediante la sangre y hemoderivados de una persona con VIH, aunque mucho menos frecuente, es de mayor importancia en el personal de los servicios de salud y personas que manejan desechos biológicos (7)

El contagio de forma vertical o de madre a feto puede darse en 3 situaciones: la vía transplacentaria, durante el trabajo de parto por contaminación en el canal y por la lactancia materna. El riesgo de contagio al feto es de un 15 a un 45%, pero con terapia antirretroviral este riesgo disminuye al 1% (7)

La infección por VIH cursa por distintas etapas que son las siguientes:

Fase de infección aguda retroviral: Esta fase se produce con el contagio del virus que entra en contacto con el paciente, en esta fase puede ocurrir dos situaciones: la primera y más común es que el paciente no tenga ningún síntoma, pero en otros pacientes esta fase puede tener manifestaciones muy variadas, puede haber síntomas generales, dermatológicos, gastrointestinales y neurológicos. Estos síntomas pueden durar de 6 a 8 semanas y por lo general pasan desapercibidos por el paciente y el médico, en esta fase la serología del virus es negativa (7).

Fase asintomática de la infección: Esta fase es la más larga de la enfermedad y tiene una media de 7 a 10 años, aunque con los nuevos fármacos antirretrovirales puede prolongarse este tiempo. En esta fase puede haber linfadenopatía generalizada persistente, puede haber esplenomegalia o no y el diagnóstico en esta fase es por medio de serología VIH (7).

Fase sintomática de la infección por VIH u oportunistas menores: Esta fase es la intermedia entre la fase asintomática y el paciente con sida. Clínicamente se caracteriza por distintos síntomas: generales, hematológicos, linfadenopáticos, respiratorios, digestivos, dermatológicos y neurológicos (7).

Fase sida u oportunistas mayores: Es la fase final y se caracteriza por infecciones oportunistas y neoplasias poco comunes. En esta fase los linfocitos T CD4 están muy disminuidos, dando una inmunodepresión severa, al igual la carga viral estará en rangos altos. Esta fase aparece con un conteo de linfocitos T CD4 menor a 200 cel/mm³ (7).

El diagnóstico de VIH se realiza mediante exámenes de laboratorio. Las pruebas utilizadas para el diagnóstico son:

- Prueba de screening: Serología VIH (ELISA o micro ELISA) que es una prueba con una alta sensibilidad para la detección del VIH pero muy poco específica.

- Prueba confirmatoria: Serología Western Blot que debe realizarse a aquellos pacientes que tenga una prueba de ELISA para VIH positiva.

Los parámetros de laboratorio utilizados para determinar el estado de la infección son el conteo de linfocitos T CD4 y los niveles en plasma de ARN del VIH (Carga viral). Estos al mismo tiempo sirven como marcadores pronósticos de la enfermedad. La carga viral se considera indetectable cuando es menor a 75.000 copias, y esta es detectable cuando es mayor a esta cantidad. La carga viral es un muy útil marcador de la actividad de replicación del virus (8).

El conteo en el laboratorio de linfocitos T CD4 se basa en la utilización de la citometría de flujo y es un parámetro indispensable en atención en pacientes con VIH, se emplea para clasificar en un estadio a la infección y como guía en la toma de decisiones de conducta clínica (8).

Cierto nivel de linfocitos T CD4 sirve como referencia para iniciar tratamiento antirretroviral y/o iniciar profilaxis contra infecciones oportunistas. El conteo de linfocitos T CD4 también es un indicador de respuesta al tratamiento con fármacos antirretrovirales (8,9).

Según diferentes autores, la velocidad de disminución por año de los linfocitos T CD4 es de 50 cel/mL, pero esto varía de persona en persona. Esta disminución irá incrementando el riesgo de infecciones oportunistas (8, 9).

El conteo de linfocitos T CD4 es producto de 3 variables: el conteo total de leucocitos, el porcentaje de linfocitos y el porcentaje de linfocitos que tienen el antígeno CD4. También se reporta la relación entre CD4 y CD8, que normalmente es superior a 1, esta relación en pacientes con VIH es menor (8, 9).

El conteo normal de linfocitos T CD4 en adultos se encuentra en un rango de 800 a 1050 cel/mm³, con un coeficiente de variación de 2 desviaciones estándar. Se considera un número bajo cuando son menores a 500 cel/mm³ y muy bajos cuando son menores a 200 cel/mm³ (9).

Según la OMS y el Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos de Norteamérica, un conteo de linfocitos T CD4 en pacientes con VIH menor a 200 cel/mm³ se considera como SIDA, y se recomienda profilaxis de infecciones oportunistas (8).

En sujetos infectados por VIH al existir un conteo bajo de linfocitos T CD4 aumenta el riesgo de infecciones oportunistas. La principal de ellas es la Tuberculosis que suele aparecer cuando el número de linfocitos T CD4 es menor a 200 cel/mm³ (10).

INFECCIONES OPORTUNISTAS

Las infecciones oportunistas (IO) se definen como infecciones que son más frecuentes o más graves debido a la inmunosupresión. La infección por VIH no tratada se asocia con una reducción progresiva de la inmunidad mediada por células como se refleja en el recuento de CD4. Antes de la introducción de la terapia antirretroviral (TAR), las IO eran la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas infectadas por el VIH. Como ejemplos, en ausencia de terapia antirretroviral y terapia antimicrobiana, el riesgo de desarrollar ciertas OI es el siguiente (11):

- *Pneumocystis pneumonia* (PCP): el riesgo de PCP sin profilaxis es de 40 a 50 por ciento por año en aquellos con un recuento de CD4 <100 células / microL.
- Toxoplasmosis: para las personas infectadas por el VIH que son seropositivas para el toxoplasma y tienen un recuento de CD4 <100 células / microL, la probabilidad de toxoplasmosis reactivada es de aproximadamente 30 por ciento por año.
- Complejo de *Mycobacterium avium* diseminado (MAC): para pacientes con un recuento de CD4 <50 células / microL, el riesgo de desarrollar MAC diseminada puede ser tan alto como 40 por ciento por año. El riesgo aumenta con la disminución del recuento de células CD4.

Antes de la introducción de regímenes de terapia antirretroviral potentes, el uso de terapia antimicrobiana para individuos severamente inmunodeprimidos (por ejemplo, recuento de CD4 <200 células / microL) se asoció con reducciones significativas en la tasa de OI (11). Como ejemplos:

-El riesgo de PCP es nueve veces menor con el uso de profilaxis antibiótica, y el fracaso de la profilaxis primaria es más comúnmente debido a la falta de adherencia y / o inmunosupresión profunda (recuento de CD4 <50 células / microL) (11).

-El riesgo de reactivación de la toxoplasmosis es inferior al 3 por ciento para los pacientes que reciben supresión con trimetoprim-sulfametoxazol (11).

Impacto de la terapia antirretroviral: La TAR es la estrategia más importante para prevenir las infecciones oportunistas. El uso generalizado de la terapia antirretroviral eficaz a partir de mediados de la década de 1990 ha llevado a una reducción drástica en la incidencia de infecciones oportunistas (11).

ENFOQUE PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES: Restaurar la inmunidad celular con (TAR) es la mejor manera de prevenir las IO (11).

También se pueden prevenir varias infecciones mediante inmunización (p. Ej., *Streptococcus pneumoniae*, virus de la hepatitis B). La eficacia de la vacuna puede verse comprometida en la enfermedad avanzada; por lo tanto, algunos proveedores pueden optar por esperar ciertas vacunas hasta que se haya iniciado el TAR y haya ocurrido algún grado de recuperación inmunitaria. Una discusión detallada de las inmunizaciones en pacientes infectados por VIH se encuentra en otros lugares (11).

Se necesitan estrategias preventivas adicionales para las personas infectadas con VIH que tienen evidencia de inmunosupresión significativa. Dichos pacientes generalmente son aquellos que no están recibiendo TAR (por ejemplo, aquellos que desconocen su diagnóstico, que han comenzado recientemente la terapia, o que reciben TAR, pero que no se adhieren a su tratamiento). Estas estrategias adicionales incluyen (11):

-Evitar la exposición : para ciertos patógenos, los pacientes pueden prevenir infecciones al evitar la exposición. Como ejemplo, los pacientes sin evidencia de exposición previa a *Toxoplasma gondii* deben evitar el contacto con las heces de los gatos (por ejemplo, cambiar la camada) o comer carne mal cocida. El riesgo de infección con otros patógenos también se puede reducir con las precauciones adecuadas; tales patógenos incluyen *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Cystoisospora*, Citomegalovirus, Varicella Zoster virus e *Histoplasma capsulatum*. Se encuentran discusiones más detalladas sobre cómo prevenir la exposición a organismos específicos en las revisiones de temas individuales (11).

-Terapia antimicrobiana: los agentes antimicrobianos pueden administrarse a personas inmunocomprometidas con infección por VIH, junto con el inicio de ART, para disminuir el riesgo de desarrollar ciertas IO (p. Ej., Neumonía por *P. jirovecii* (PCP), toxoplasmosis, tuberculosis). Cuándo iniciar dicha terapia depende del recuento de CD4 (11).

Los antimicrobianos generalmente no se recomiendan para prevenir la infección activa con patógenos como *Bartonella* spp, *Candida* spp, *Cryptosporidium* o Citomegalovirus, por una o más de las siguientes razones:

- Tales patógenos están asociados con una baja incidencia de enfermedades.
- Existe la preocupación de que la terapia antimicrobiana pueda resultar en el desarrollo de resistencia a los medicamentos.

- Los antimicrobianos pueden provocar efectos secundarios significativos e interacciones medicamentosas.

En cambio, los pacientes deben controlarse para detectar signos y síntomas de la enfermedad.

En pacientes raros seleccionados (p. Ej., Aquellos con situaciones psicosociales altamente caóticas) que tienen un riesgo extremadamente alto de adherencia deficiente, podemos elegir prescribir solo TAR al principio, y no correr el riesgo de distraer al paciente con agentes para la prevención de la IO. Dado que el TAR es la intervención más efectiva para prevenir las IO, los médicos deben priorizar el TARV con VIH. Si aún se necesita una terapia preventiva una vez que comienzan el tratamiento antirretroviral, aún puede iniciarse en otro momento (11).

ADMINISTRACIÓN DE TERAPIA ANTIMICROBIANA

Administramos terapia antimicrobiana a ciertos pacientes infectados por VIH con el objetivo de prevenir una infección oportunista clínicamente significativa (IO). Tal tratamiento se inicia típicamente a medida que disminuye la inmunidad mediada por células del individuo (es decir, el recuento de células CD4) (11).

La terapia antimicrobiana se puede usar en varios entornos:

- Para prevenir la infección en individuos no infectados (p. Ej., Profilaxis primaria para *P. jirovecii*).
- Para prevenir la infección activa por patógenos que están presentes en el cuerpo, pero están latentes (p. Ej., *T. gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*).
- Para tratar individuos inmunodeficientes asintomáticos que tienen un antígeno positivo o una prueba serológica que indica infección, a pesar de la ausencia de síntomas (p. Ej., *C. immitis*, *C. neoformans*). Este enfoque, denominado terapia preventiva, permite el uso de regímenes más simples, con menos efectos secundarios, y evita las complicaciones asociadas con la enfermedad sintomática (11).

El uso de terapia antimicrobiana para prevenir el desarrollo de IO comunes se describe a continuación. El uso de agentes antimicrobianos para prevenir OI en mujeres infectadas con VIH que están embarazadas, así como OI en individuos que viajan o residen en áreas geográficas específicas (p. Ej., Talaromycosis, malaria, enfermedad de Chagas) se discuten en otra parte (11).

- Todos los recuentos de CD4

Tuberculosis: todas las personas infectadas por VIH, independientemente del recuento de CD4, deben someterse a exámenes de detección de tuberculosis latente utilizando un ensayo de

liberación de interferón gamma o pruebas cutáneas de tuberculina. La terapia para la infección latente se debe administrar a aquellos que dan positivo y no tienen evidencia de enfermedad activa (11).

- CD4 cuenta ≤ 250 células / microL

Coccidioidomicosis: realizamos exámenes serológicos anuales de IgG e IgM para la coccidioidomicosis en pacientes asintomáticos con recuentos de CD4 ≤ 250 células / ml que viven en regiones endémicas (p. Ej., Arizona o California). Administramos terapia preventiva con terapia de fluconazol a tales pacientes si tienen una prueba serológica positiva. Interrumpimos el tratamiento en pacientes que reciben antirretrovirales (TAR) cuando su recuento de CD4 es > 250 células / microL durante al menos seis meses (11).

- CD4 cuenta ≤ 200 células / microL

Pneumocystis : Recomendamos trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) para prevenir la PCP en pacientes con un recuento de CD4 ≤ 200 células / microL . Para los pacientes que no pueden tomar TMP-SMX, los agentes alternativos incluyen dapsona , suspensión de atovacuona o pentamidina en aerosol. Los antimicrobianos pueden suspenderse cuando la terapia ART da como resultado un aumento en el recuento de CD4 > 200 células / microL durante más de tres meses (11).

- CD4 cuenta ≤ 150 células / microL

Histoplasmosis: en general, no administramos profilaxis antifúngica con itraconazol para evitar la infección primaria con histoplasmosis ya que hay datos limitados para sugerir la eficacia de la profilaxis, y la mayoría de los pacientes tendrá recuperación inmunitaria (es decir, aumento del recuento de CD4) con terapia antirretroviral. Sin embargo, en áreas donde la histoplasmosis es hiperendémica (> 10 casos / 100pacientes-año), como ciertas partes de América del Sur y la Guayana Francesa, algunos proveedores administran itraconazol (200 mg diarios) a pacientes con recuentos de CD4 ≤ 150 células / microL . Para tales pacientes, los antimicrobianos pueden discontinuarse cuando el recuento de células CD4 es > 150 células / microL durante más de seis meses después del inicio de ART (11).

- CD4 cuenta ≤ 100 células / microL

Toxoplasma: administramos terapia supresiva con TMP-SMX para prevenir la reactivación de T. gondii en pacientes con un recuento de CD4 ≤ 100 células / microL y una serología de IgG positiva para la toxoplasmosis. Para los pacientes que tienen contraindicaciones para TMP-SMX, usamos dapsona más pirimetamina y leucovorina . Si el paciente es intolerante o alérgico a los

dos regímenes anteriores, le administramos atovacuona con o sin pirimetamina / leucovorina . No se debe usar monoterapia con dapsona, pirimetamina, azitromicina o claritromicina . Entre los pacientes que reciben ART, descontinúan la terapia supresiva cuando el recuento de CD4 es > 200 células / microL durante al menos tres meses (11).

Cryptococcus: la terapia preventiva para la enfermedad criptocócica generalmente no se recomienda debido a las interacciones medicamentosas, los efectos adversos, el potencial de resistencia a los medicamentos antifúngicos, el costo y la falta de un beneficio de supervivencia general. Sin embargo, para ciertos pacientes con un recuento de CD4 <100 células / microL, especialmente en entornos de recursos limitados, el cribado del antígeno criptocócico sérico y el tratamiento preventivo para los que dan positivo pueden ser útiles para prevenir la infección sintomática. El uso de la terapia preventiva se discute en detalle en otra parte (11).

- Recuentos de CD4 ≤50 células / microL

Complejo de Mycobacterium avium (MAC): para los pacientes que inician la terapia antirretroviral (TAR), no administramos rutinariamente profilaxis antimicrobiana para prevenir la infección con el complejo Mycobacterium avium (MAC). Aunque la profilaxis MAC con un macrólido había sido una práctica común para todos los pacientes con un recuento de CD4 <50 células / microL antes de la introducción del TAR efectivo, nuestro enfoque ha cambiado ya que el riesgo de infección por MAC es bajo en el contexto del TAR, el resultado de la enfermedad de MAC no difiere entre los que recibieron o no recibieron profilaxis, y no hay datos de ensayos clínicos sobre la profilaxis MAC en la era del TAR efectivo. Además, algunos pacientes pueden tener una infección asintomática con MAC que se vuelve evidente después de comenzar el tratamiento antirretroviral debido a un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. En este contexto, si la terapia con un solo fármaco con azitromicina se usó para la profilaxis, podría seleccionar resistencia a los fármacos macrólidos (11).

Sin embargo, en raras ocasiones, puede haber un retraso temporal en la iniciación de ART entre aquellos con un recuento de CD4 <50 células / microL (por ejemplo, rechazo del paciente). A menos que exista la preocupación de que el paciente pueda tener una infección activa por MAC (por ejemplo, fiebre, pérdida de peso), la profilaxis MAC debe iniciarse y continuarse hasta que se inicie el TAR. Si existe preocupación por una infección activa, primero se debe obtener un hemocultivo micobacteriano, y la profilaxis debe retrasarse de 7 a 10 días, a la espera de los resultados. Una discusión más detallada de la profilaxis MAC se presenta en otro lugar (11).

DETECCIÓN TEMPRANA

Los pacientes deben recibir educación acerca de los signos y síntomas de las infecciones oportunistas y/o realizarse pruebas de detección de la enfermedad, especialmente si están gravemente inmunodeprimidos. Como ejemplo, no administramos terapia supresiva para prevenir la infección por citomegalovirus (CMV) a aquellos que son seropositivos debido al costo, el riesgo de resistencia y la falta de beneficio de supervivencia comprobado. Dichos pacientes deben ser educados acerca de los signos y síntomas de la enfermedad por CMV, como la retinitis por CMV (p. Ej., Flotadores aumentados, disminución de la agudeza visual). Además, algunos expertos recomiendan exámenes oftalmológicos anuales para todos los pacientes con un recuento de CD4 <50 células / microL para identificar CMV y / o otras infecciones que tienen manifestaciones oculares. Sin embargo, esta estrategia de cribado para pacientes asintomáticos generalmente no es necesaria ya que la mayoría de los pacientes que inician la terapia antirretroviral (TAR) tendrán una pronta recuperación de su recuento de células CD4 hasta > 50 células / microL (11).

2.3. Definición de variables

-Recuento de Linfocitos CD4: Medición de linfocitos que tienen el marcador de superficie CD4 presentes en sangre total y que constituye la principal célula blanco del VIH. Se mide por número de células por microlitro (células/ μ L) (12)

-Carga Viral: Recuento del número de copias replicadas del VIH circulando en plasma sanguíneo. Se mide en número de copias por mililitro de plasma (copias/mL). (12)

-Enfermedades oportunistas: infecciones que son más frecuentes o más graves debido a la inmunosupresión (11). Se incluyen las siguientes: Tuberculosis Pulmonar, Tuberculosis Extrapulmonar, Coccidioidomicosis, Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, Histoplasmosis, Cryptococcosis, Toxoplasmosis Cerebral, Infecciones por *Mycobacterium avium*

2.4. Operacionalización de variables

Operacionalización de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Tipo de variable y Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido en años, desde el nacimiento	Edad según fecha de nacimiento que consigna la historia clínica	Años cumplidos	Cuantitativa De razón
Sexo	Asignación y distinción biológica del rol entre hombres y mujeres determinada por sus genitales	Identidad sexual que consta en historia clínica	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal
Infecciones Oportunistas	Infección causada por patógenos que habitualmente no causan patologías en personas con un sistema inmune sano.	Presencia de una o más de las siguientes: Tuberculosis Pulmonar Tuberculosis Extrapulmonar Coccidioidomicosis Neumonía por Pneumocystis jirovecii Histoplasmosis Cryptococcosis Toxoplasmosis Cerebral Infecciones por Mycobacterium avium	Tuberculosis Pulmonar Tuberculosis Extrapulmonar Coccidioidomicosis Neumonía por Pneumocystis jirovecii Histoplasmosis Cryptococcosis Toxoplasmosis Cerebral Infecciones por Mycobacterium avium	Cualitativa Nominal
Conteo de CD4	Cuantificación de las células del sistema inmune Linfocitos T CD4+, en sangre.	Reporte de conteo de CD4 en Historia Clínica, al inicio del tratamiento y a los 6 meses	Células/mm ³	Cuantitativa De Razón
Carga viral	Cuantificación de las partículas ARN del VIH, en una muestra sanguínea.	Reporte de Carga viral en Historia Clínica, al inicio del tratamiento y a los 6 meses	Nº de copias/mL	Cuantitativa De Razón

Esquema de TARGA	Conjunto de medicamentos antirretrovirales que recibe el paciente	Esquema de medicamentos antirretrovirales tomados en el primer año de seguimiento del paciente en el HNAAA	Esquema de medicamentos especificado	Cualitativa Nominal
Orientación sexual	Patrón de actividad sexual del individuo	Orientación sexual especificada en Historia Clínica	Heterosexual Homosexual Bisexual Otros	Cualitativa Nominal
Estado Civil	Condición de cada persona en relación con los derechos y obligaciones civiles.	Estado civil que el paciente refirió al momento de su diagnóstico y reportado en la historia clínica	Soltero Casado Viudo Divorciado Conviviente	Cualitativa Nominal
Profesión	Empleo, facultad u ocupación que alguien ejerce y por el cual percibe una retribución económica	Actividad en la cual el paciente refirió, se desempeñaba al momento de su primera consulta en la clínica de enfermedades infecciosas.	Ocupación especificada	Cualitativa Nominal

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Diseño de investigación

Observacional analítico, retrospectivo, caso-control emparejado

3.2. Población y muestra, criterios de inclusión y exclusión

El universo y muestra del estudio constituye todos los pacientes infectados por VIH registrados en el programa VIH-SIDA con tratamiento TARGA en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo desde el año 2010 al 2016. Se trabajará con toda la población disponible, de modo que no se realizó cálculo de muestra.

Criterios de Inclusión:

- Se incluirá todo paciente registrado en el programa VIH-SIDA del HNAAA según las cohortes de tratamiento TARGA durante el periodo 2010-2016.

Criterios de exclusión:

- Sujetos en cuya historia clínica no conste datos fundamentales para el estudio (recuento de CD4 y Carga viral) o que estos estén ilegibles.
- Pacientes que hayan recibido algún esquema antirretroviral previo al tratamiento en el HNAAA.
- Pacientes con deserción del TARGA o de los controles por consultorio externo del programa VIH-SIDA durante el primer año de tratamiento.

3.3. Instrumentos de recolección de datos

Para la recolección de la información, se utilizará una Ficha de Recolección de Datos en la que se registra aspectos clínicos (Infecciones, niveles de CD4 y carga viral) y sociodemográficos de los pacientes,

3.4. Procedimiento para la Recolección de Datos

El presente proyecto será presentado para su evaluación al Comité de investigación del HNAAA para posteriormente solicitar el acceso a las historias clínicas de los pacientes del programa VIH-SIDA. Una vez obtenido el permiso se revisarán dichas historias clínicas y se extraerán los datos relevantes para el estudio en una ficha de recolección de datos individual para cada sujeto.

3.5. Aspectos éticos del estudio

Se garantiza que la información recolectará durante la investigación, será de uso exclusivo para fines originales del estudio por lo que se garantiza la confidencialidad de los datos recolectados. Además, el presente proyecto será revisado por el Comité de Ética del HNAAA previo a su aplicación.

3.6. Análisis estadístico

Los datos se tabularán en el programa Microsoft Excel 2013 y posteriormente se analizarán con el Paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v. 24.0. Para el análisis descriptivo se utilizará medidas de tendencia central y medidas de dispersión para describir las variables cuantitativas, y en las variables cualitativas, frecuencias absolutas y relativas. Se usará también estadística inferencial de modo exploratorio, empleando t de student para comparar medias y chi cuadrado para comparar proporciones. El nivel de significancia se establecerá como $p < 0,05$.

III. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

3.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES ETAPAS	Octubre 2017	Noviembre 2017	Diciembre 2017	Enero 2018	Febrero 2018	Marzo 2018	Abril 2018	Mayo 2018
I. PLANIFICACIÓN:								
1. Revisión bibliográfica								
2. Planteamiento del problema								
3. Elaboración marco teórico								
4. Elaboración Diseño metodológico								
5. Elaboración Proyecto de investigación.								
6. Revisión del proyecto								
II. EJECUCIÓN:								
1.Recolección de datos								
2. Elaboración de matriz de análisis								
3. Tabulación y análisis estad.								
III. COMUNICACIÓN:								
1. Elaboración conclusiones, recomendaciones.								
2. Elaboración de informe								
3. Presentación y publicación								

3.2. PRESUPUESTO

CODIGO	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	COSTO (Unidad) (S/.)	COSTO TOTAL (S/.)
1ª	Llamadas telefónicas de coordinación	400 minutos	0.25	100.00
2ª	Materiales			
	a) <u>Material De Escritorio</u>			
	• Hojas bond 80 gr A4	1/2 millar	10.00	10.00
	• Lapiceros color azul	4	0.50	2.00
	• Otros			20.00
	a) <u>Material De Impresión</u>			
	• Copias	100	0.1	10.00
	• Otros			50.00
3ª	Pasajes y Gastos de Transporte			
4ª	Servicio de consultoría • Asesoría estadística • Personal de apoyo	1 servicio	100.00 50.00	150.00
5ª	Búsqueda en Internet	100 horas	1.00	100.00
6ª	OTROS			50.00
			TOTAL	492.00

3.3 FINANCIAMIENTO

El presente estudio será Autofinanciado.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gutierrez F. Infección por el VIH/ SIDA: ¿El principio del fin de la Gran Pandemia Contemporánea? Rev Clin Esp. 2017. IN PRESS. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2017.04.004>
2. Maquera-Afaray J, Cárdenas M, Gutierrez del Valle L, Mejia C. Variación temporal del recuento de CD4+ basal al momento diagnóstico de VIH en pacientes adultos en un hospital de la seguridad social de Perú, 1999-2012. Infectio 2018; 22(1): 30-4.
3. Mera C, Verdugo S, Arias J. Protocolo de investigación: Asociación entre Conteo de Linfocitos T Cd4, Carga viral y Riesgo de Tuberculosis en pacientes con Vih en el Hospital “José Carrasco Arteaga” en el periodo enero-diciembre de 2016. Rev Med HJCA 2016; 8(3): 286-92. <http://dx.doi.org/10.14410/2016.8.3.pi.49>
4. Hernández Requejo D, Pérez Ávila J, Can Pérez A. Enfermedades oportunistas en pacientes VIH/sida con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2015 Sep [citado 2017 Dic 08]; 34(3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002015000300006&lng=es
5. Agudelo-Gonzalez S, Murcia-Sanchez F, Salinas D, Osorio J. Infecciones oportunistas en pacientes con VIH en el hospital universitario de Neiva, Colombia. 2007-2012. Infectio. 2015; 19(2): 52-9.
6. Lizarazo J, Castro F, De Arco M, Chávez O, Peña Y. Infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, 1995-2005. Infectio. 2006; 10(4): 226-31.
7. Lamotte Castillo J A. Infección por VIH/sida en el mundo actual. MEDISAN. 2014; 18 (7): 993-1013.
8. Murray P, Rosenthal KS, Pfaller M. Microbiología medica. Sexta ed. Elsevier. Ohio: Elsevier; 2013: 30-80.
9. Noda Albelo, Vidal Tallet LA, Perez Lasre JE. Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH. Revista Cubana de Medicina. 2013; 52(2): 118-27.
10. Lasso B M. Diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/SIDA. Revista chilena de infectología. 2011; 28(5): 440-60.
11. Bartlett MD, Sax MD. Overview of prevention of opportunistic infections in HIV-infected patients. [Sede web] (Acceso 08 de diciembre de 2017). Uptodate Waltham, Massachusetts. <http://www.uptodate.com/>
12. Ministerio de Salud del Perú. NTS N° 097 – MINSA/DGSP V. 02. Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto don Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), 2014.