Ponce Health Sciences University
Programa de Salud Pública
DrPH en Epidemiología

Tesis Doctoral

ANÁLISIS DE MORTALIDAD Y SOBREVIVENCIA EN PERSONAS DIAGNOSTICADAS CON VIH Y SIDA EN PUERTO RICO PARA EL PERIODO DE 2003-2011

Por:

Melissa Marzán Rodríguez

Mayo, 2015
Ponce, Puerto Rico

Disertación Doctoral sometida al Programa Graduado de Salud Pública de Ponce Health Sciences University para optar por el grado de Doctor en Salud Pública en Epidemiología

PONCE HEALTH SCIENCES UNIVERSITY

PUBLIC HEALTH PROGRAM

ANÁLISIS DE MORTALIDAD Y SOBREVIVENCIA EN PERSONAS DIAGNOSTICADAS CON VIH Y SIDA EN PUERTO RICO PARA EL PERIODO DE 2003-2011

Por:

MELISSA MARZÁN RODRÍGUEZ

Nosotros, los miembros del Comité de Disertación Doctoral de Melissa Marzán Rodríguez, certificamos que el estudio de investigación sometido completa los requisitos establecidos por el Programa de Salud Pública de la Ponce Health Sciences University, para obtener el grado de DrPH con especialidad en Epidemiología y para que así conste firmamos certificando su aprobación.

_____	_____
Dr. Diego E. Zavala Zegarra Director del Comité de Disertación Doctoral	Fecha
_____	_____
Dr. Juan Carlos Orengo Valverde Miembro Comité de Disertación Doctoral	Fecha
_____	_____
Dr. Nelson Varas Díaz Miembro Comité de Disertación Doctoral	Fecha
_____	_____
Dra. Mayra Roubert Coordinadora Programa Doctoral	Fecha
_____	_____
Dra. Vivian Green Directora Programa de Salud Pública	Fecha

PONCE HEALTH SCIENCES UNIVERSITY
PUBLIC HEALTH PROGRAM

Certificación de la Autor

Yo, Melissa Marzán Rodríguez, certifico que la tesis doctoral titulada: Análisis de mortalidad y sobrevivencia en personas diagnosticadas con VIH y SIDA en Puerto Rico para el periodo de 2003-2011, la cual ha sido presentada como requisito para obtener el grado de DrPH con especialidad en Epidemiología del Programa de Salud Pública de la Ponce Health Sciences University, hoy 20 de mayo de 2015, a las 7:30pm es resultado de mi trabajo de investigación. De lo cual doy testimonio de que es un trabajo original y no antes publicado.

_____ _____

Firma de la Estudiante Fecha

DEDICATORIA

Para Mami:

Porque en sus manos aprendí el valor del trabajo,

la paciencia inagotable, la fuerza de los años y el amor incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A Dios Trino: por su infinita gracia. Agradecida de Su acción en mí.

A mis hermanos: porque ustedes son todo y siempre están para mí.

Gracias *Miguel*, por ser mi amigo incondicional, por apoyarme y ser mi fiel escucha.

Yolanda, por guiarme toda una vida.

Mayra y *Wanda* por ser grandes amigas.

A mis niños: *Ale*, *Rolandito*, *Tony*, *Víctor*, *Mayela* y *Nicolás*,
porque su amor y alegría hacen mis días mejores. ¡Por ustedes y para ustedes!

A los incondicionales: *Eliseo*, *Karla*, *Paula* y *Juan*; por escuchar mis historias, acompañarme sin preguntas, por su amor sin interés. ¡A ustedes agradecida una vida!

A mis mentores: por su tiempo, ayuda y disposición durante esta jornada.
¡Gracias siempre!

A mis compañeras de la Oficina de Vigilancia SIDA, por su mentoría y ayuda en este tiempo.

TABLA DE CONTENIDO

CERTIFICACIÓN APROBACIÓN...…….…….ii

CERTIFICACIÓN DE AUTOR…….…….……iii

DEDICATORIA…….……...……. iv

AGRADECIMIENTOS…….….….… v

TABLA DE CONTENIDO…….……..... vi-x

LISTA DE TABLAS……...…….…….xi-xiii

LISTA DE FIGURAS…….……...xiv

LISTA DE RÁFICAS…….…….….. xv

ABSTRACT…….……..vxi-xvii

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN……..…….....….….1-5

1.1 Introducción…….……1-2

1.2 Justificación…….……2-3

1.3 Pregunta de Investigación……...……3

1.4 Objetivos…….…….4-5

1.4.1 Objetivo General…….……...…….4

1.4.2 Objetivos Específicos……..…….. 4-5

CAPÍTULO 2: REVISIÓN DE LITERATURA…….……6-59

2.1 Introducción……6

2.2 Epidemiología Descriptiva del VIH/SIDA……....……6-15

2.2.1 Impacto Mundial……..……... 6-7

2.2.2 Impacto Regional……...……8-15

2.2.2.1 África…….…….. 8

2.2.2.2 Asia……..……8-10

2.2.2.3 América Latina……10

2.2.2.4 El Caribe……...…….10-12

2.2.2.5 Estados Unidos……..12-13

2.2.2.6 Puerto Rico……..……..14-15

2.3 El VIH/SIDA en 30 años…….15-16

2.4 Derechos Humanos y el VIH/SIDA…….. 16-19

2.5 Patogénesis del VIH……...……19-20

2.6 Historia Natural del VIH/SIDA……...……21-22

2.7 Asuntos Clínicos de la Enfermedad……..…..22-24

2.8 Tratamiento para Personas con VIH/SIDA…….…24-28

2.9 Mortalidad General del VIH/SIDA…….29-30

2.10 Causas Específicas de Morbilidad para VIH/SIDA…….…….30-43

2.10.1 Enfermedades Relacionadas al VIH/SIDA……..…30-31

2.10.2 Cáncer-Linfoma Non-Hodgkin……31-37

2.10.3 Neumonía por *Pneumocytis carinii*…….……37-38

2.10.4 Tuberculosis…… 39-44

2.11 Causas No Relacionadas al VIH/SIDA……..….. 44-56

2.11.1 Diabetes Mellitus y otro Desórdenes Metabólicos….…. 44-50

2.11.2 Enfermedades Cardiovasculares…….…… 50-56

2.11.3 Otras Causas No Asociadas al VIH/SIDA…… 56

2.12 Determinantes en el Progreso del Diagnóstico del VIH…….. 56-59

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA…….... 60-83

3.1 Diseño del Estudio…….…..……..... 60

3.2 Hipótesis General…….…..……. 61

3.3 Hipótesis Específicas…….....… 61-65

3.3.1 Sexo…….……..... 61-62

3.3.2 Estado Inmunológico…… 62

3.3.3 Modos de Transmisión…….…... 63-64

3.3.4 Estado Civil…….. 64

3.3.5 Contaje de Células CD4…….……. 65

3.4 Universo de la Población……...……..…....65

3.5 Muestra…….....66-68

3.6 Tiempo de Seguimiento……..... 69

3.7 Instrumento…….…….…… 70

3.8 Definición de Variables…….……..... 70-74

3.9 Informatización de los Datos…….…….. 74

3.10 Control de Calidad…….…….….. 74

3.11 Datos Perdidos…….……. 75-76

3.12 Análisis Estadísticos…….……77-81

3.12.1 Mortalidad……..……... 77-80

3.12.1.1 Análisis Univariado….……..……...…… 77

3.12.1.2 Análisis Bivariado……..…....….…… 77

3.12.1.3 Análisis Multivariado…….……..... 78-80

3.12.2 Sobrevivencia…….……... 80-81

3.12.2.1 Análisis Univariariado…….……. 80

3.12.2.2 Análisis Bivariado…….….……. 80-81

3.12.2.3 Análisis Multivariado…….…….. 81

3.13 Limitaciones del Estudio…….……..…. 81-82

3.14 Fortalezas del Estudio…….……... 82-83

3.15 Asuntos Éticos…….…….…...……. 83

CAPÍTULO 4: RESULTADOS…….……..…..……..…..… 84-119

4.1 Introducción…….…….....……... 84

4.2 Descripción de la Muestra…….…… 84-88

4.2.1 Sexo, Estado Civil y Nivel Educativo…….… 84-85

4.2.2 Nivel Educativo y Grupo Étnico…….…….. 86

4.2.3 Modos de Transmisión….……..……...…... 87

4.2.4 Marcador Biológico de la Enfermedad…….…87-88

4.3 Análisis Bivariado…… 88-101

4.3.1 Hipótesis General……...……...… 89

4.3.2 Hipótesis Específicas……..…... 90-97

4.3.2.1 Sexo……..…… 90

4.3.2.2 Estadío Inmunológico……...……...… 91

4.3.2.3 Modo de Transmisión…….….….... 92-93

4.3.2.4 Estado Civil……...…..……. 94

4.3.2.5 Contaje de Células CD4…….…..... 95

4.3.2.6 Nivel Educativo…….…….……..… 96-97

4.3.3 Análisis de Mortalidad……....…….…….……. 97-101

4.4 Análisis Multivariado…….…… 101-119

4.4.1 Modelo de Regresión de Cox……..…….……101-111

4.4.2 Análisis de Sobrevivencia……..……..…..……...…. 121-119

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES……..…. 120-135

5.1 Introducción…….……. 120

5.2 Proceso de Imputación Múltiple……. 120-125

5.3 Resultados Más Significativos y Comparativa……...… 125-128

5.4 Fortalezas y Limitaciones……....128-132

5.4.1 Fortalezas…….…….……128-129

5.4.2 Limitaciones…….……....…... 129-132

5.5 Recomendaciones…….…….…….…….132-135

5.5.1 Recomendaciones en el Área de Salud Pública……...…133-135

5.5.2.1 Generales…….……..... 133-134

5.5.2.2 Por área de Prevención……..……... 134-135

5.6 Reflexión Final……135-136

Referencias……..…. 137-147

Anejos……..... 148-157

Anejo A: Carta de Aprobación IRB PHSU…….. 149-150

Anejo B: Carta de Aprobación de la Oficina de Vigilancia de SIDA……
…….. 151-152

Anejo C: Hoja de Reporte de Casos-Oficina Vigilancia SIDA….153-157

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Definición de caso según CDC, 2008; 2014…… 23

Tabla 2: Clases de antirretrovirales utilizados en HAART ……. 27

Tabla 3: Medicamentos aprobados por el FDA para tratar VIH/SIDA……. 28

Tabla 4: Tiempo de seguimiento…… 69

Tabla 5: Variables dependientes…….….... 72

Tabla 6: Variables independientes.……...…….……... 72-74

Tabla 7: Edad mediana y promedio de los casos reportados con VIH/SIDA para el periodo 2003-2011……...……..... 84-85

Tabla 8: Edad mediana y promedio de los casos reportados con VIH/SIDA para el periodo 2003-2011……..... 85

Tabla 9: Nivel educativo y grupo étnico de los casos reportados con VIH/SIDA para el periodo 2003-2011…….…..…….. 86

Tabla 10: Modos de transmisión de los casos reportados con VIH/SIDA para el periodo 2003-2011……..... 87

Tabla 11: Distribución de contaje de células CD4 de los casos reportados con VIH/SIDA para el periodo 2003-2011…….... 88

Tabla 12: Prueba de hipótesis para las variables de interés respecto a morir a causa de VIH/SIDA …….. 97

Tabla 13: Tasas de mortalidad cruda y ajustada para VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011……. 98

Tabla 14: Características sociodemográficas de las personas muertas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo 2003-2011.....…. 99

Tabla 15: Tasas de mortalidad específicas para personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011 ……...…… 100-101

Tabla 16: Modelo de Cox para determinar riesgo de mortalidad por estadío inmunológico…….…...……... 102

Tabla 17: Modelo de Cox para determinar riesgo de mortalidad por modo de transmisión …….. 104

Tabla 18: Modelo de Cox para determinar riesgo de mortalidad por sexo…. 105

Tabla 19: Modelo de Cox para determinar riesgo de mortalidad por estado civil…….. 106

Tabla 20: Modelo de Cox para determinar riesgo de mortalidad por grupo de edad ……..... 108

Tabla 21: Modelo de Cox para determinar riesgo de mortalidad por nivel educativo……..... 109

Tabla 22: Modelo de Cox para determinar riesgo de mortalidad por contaje de células CD4……..…… 111

Tabla 23: Probabilidad de sobrevivencia en personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011-Años …….....… 113

Tabla 24: Probabilidad de sobrevivencia por sexo en personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011-Años ……..……... 115

Tabla 25: Probabilidad de sobrevivencia por modo de transmisión en personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011-Años ….. 117-118

Tabla 26: Características de las variables continúas dentro del modelo de imputaciones múltiples …..……. 122

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mapa del impacto global del VIH/SIDA. 35 millones de personas (33.2-37.2 millones) que viven con HIV, 2013……...……... 7

Figura 2: Historia Natural del VIH…… 21

Figura 3: Impacto de la terapia HAART en la mortalidad y supervivencia del SIDA …….…….……... 26

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Prevalencia de diabetes en Puerto Rico, 1999-2010……...… 46

Gráfica 2: Tendencia en mortalidad por Diabetes, Puerto Rico, 2000-2008…. 47

Gráfica 3: Tamaños de muestra por variable de modo de contagio…….…….. 67

Gráfica 4: Tamaños de muestra por nivel de contaje de células CD4……... 68

Gráfica 5: Curvas de sobrevida en personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011- Años…….……..…… 114

Gráfica 6: Curvas de sobrevida por sexo en personas diagnosticadas con VIH/SIDA en Puerto Rico para el periodo de 2003-2011- Años……..... 116

Gráfica 7: Curvas de sobrevida por modo de transmisión en personas diagnosticadas en Puerto Rico con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011- Años……..……..……. 119

Gráfica 8: Proporción de valores perdidos de variables evaluadas para el modelo de imputaciones múltiples…….…….. 121

Gráfica 9: Patrones de valores perdidos…….….……..… 123

Gráfica 10: Porcentaje de los patrones de valores perdidos de todos los casos estudiados ……...….… 124

ABSTRACT

El Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) es uno de los temas medulares de la salud pública a nivel mundial. Comenzada la era de terapia antiretroviral, se ha evidenciado cambios en las tendencias de mortalidad y sobrevida de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue estimar las causas de muertes y la sobrevida de las personas con VIH/SIDA en Puerto Rico para el periodo de 2003-2011. Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva utilizando una base de datos secundarios del Sistema de Vigilancia SIDA de Puerto Rico. La muestra fue de n=9,240 sujetos diagnosticados con la enfermedad durante el periodo de estudio. Para los análisis de mortalidad se realizaron tasas de mortalidad ajustada por edad; pruebas X2; riesgo de morir (HR) con sus pruebas de significancia estadística. Los análisis de sobrevida se utilizó curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de sobrevida. La tasa de mortalidad ajustada por edad fue de 12 casos por cada 100,000 personas. El 23.5% de la muestra murió por una causa relacionada a VIH/SIDA. La tasa de fatalidad a un 22.2%. El riesgo de morir por una causa relacionada a VIH/SIDA en usuarios de drogas intravenosas (UDI) fue de HR=1.53 (IC95%: 1.37, 1.70) p<0.001 y para personas en estadío SIDA de HR=7.53 (IC95%: 2.42, 23.4) p<0.001. La probabilidad de sobrevida a 6 años en personas en estadío de VIH es de 0.92 (IC95%: 0.80, 1.00) p=0.05 en comparación con aquellos en estadío SIDA 0.79 (IC95%: 0.77, 0.81) p<0.001, luego de ajustar por variables de confusión. El grupo de transmisión con menor probabilidad de sobrevida a 5 años fue UDI 0.79 (IC95%: 0.77, 0.81) p<0.001, luego de ajustar por

variables de confusión. Se recomienda estrategias específicas de prevención en grupos de alto riesgo de mortalidad por una causa asociada a VIH como los UDI.

Palabras Claves: VIH/SIDA, Mortalidad, Sobrevivencia, Kaplan-Meier, Puerto Rico

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

El Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) desde su comienzo a principios de la década de los 80's ha sido un asunto de salud de nivel internacional. Luego de más de 30 años de la epidemia mucho se ha aprendido, pero también queda muchas por hacer. Diversas organizaciones a nivel internacional, nacionales y locales han establecidos planes estratégicos de cara a la disfunción de los casos nuevos de la infección.

Algunos de los objetivos trazados como parte de su plan estratégico 2011-2015 por parte de la organización mundial que trabaja con el SIDA (ONUSIDA) han sido;

- Reducir a la mitad la transmisión sexual del VIH, también entre los jóvenes, los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y dentro del contexto del trabajo sexual.
- Eliminar la transmisión vertical del VIH y reducir a la mitad la mortalidad materna relacionada con el sida.
- Prevenir todas las nuevas infecciones por el VIH entre usuarios de drogas.
- Acceso universal a la terapia antirretrovírica para las personas que viven con el VIH que son elegibles para recibirla.

De igual forma, los Estados Unidos de América han establecido su plan estratégico para trabajar la epidemia. Donde algunos de sus objetivos son:

- Reducción del 25% casos nuevos de VIH.
- Aumentar el conocimiento de su seroestatus al 90% de las personas positivas.
- Aumentar un 25% el diagnóstico de personas antes del estadío III de la enfermedad (SIDA).

Todos estos planes estratégicos deben enmarcarse las necesidades y realidades de cada uno de los países que trabajan con modelos de salud pública la disminución de casos nuevos y mejor calidad de vida para esta población.

De cara a esta realidad, se presenta el siguiente estudio que realizó un análisis de mortalidad y sobrevida en la población de VIH/SIDA de Puerto Rico diagnosticada durante los años 2003-2011. Con la esperanza de poder servir como herramienta en la futura toma de decisiones sobre cómo atender los problemas que enfrentamos como país y esta epidemia.

1.2 Justificación

Las tendencias de mortalidad de VIH/SIDA han sido extensamente analizadas alrededor del mundo, incluyendo Puerto Rico. Sin embargo, el conocer esta tendencia a través de un banco de datos a nivel poblacional para la Isla es un área que no ha sido analizada en el pasado. Este estudio a nivel poblacional propone, además de actualizar

las tasas de mortalidad y la tasa de sobrevida de VIH/SIDA en Puerto Rico, propone elaborar asociaciones de causas específicas de muerte con otras variables de interés cómo medio de contagio, carga viral, edad, tiempo con diagnóstico, sexo y región de salud. Conocer las causas específicas de muerte de la población de VIH/SIDA en Puerto Rico permite tener un panorama más amplio del impacto de la epidemia en la Isla. Además, permite el poder comprender desde una perspectiva de salud pública nuevos retos y oportunidades para la prevención y control de una enfermedad que lleva casi 30 años en el país.

La investigación propone realizar un estudio poblacional sobre tendencias de mortalidad de pacientes con VIH/SIDA en Puerto Rico por las causas principales de muerte asociadas con el VIH/SIDA y las causas de muerte no asociadas con el VIH/SIDA en el periodo de 2003-2011. Las lecciones de esta última década de VIH/SIDA apenas se están analizando, los cambios ocurridos en los últimos años deben ser significativos para entender el futuro de la epidemia. Conocer de cerca esta situación en Puerto Rico debe ser una prioridad en el plan estratégico de VIH/SIDA que se trace en la Isla.

1.3 Pregunta de Investigación

La pregunta de interés como guía para el estudio es: ¿Cuál es la tasa de mortalidad en personas diagnosticadas con VIH/SIDA, cuáles fueron sus causas específicas de muertes y su sobrevivencia durante el periodo de 2003-2011 en Puerto Rico? Con el fin de contestar esta pregunta se plantean los siguientes objetivos.

1.4 Objetivos

1.4.1 *Objetivo general*

Determinar la tasa de mortalidad, las causas específicas de muerte y sobrevivencia en personas diagnosticadas con VIH/SIDA en Puerto Rico durante el periodo de 2003-2011.

1.4.2 *Objetivos específicos*

a. Describir y comparar las características socio-demográficas de personas muertas y vivas con VIH/SIDA en Puerto Rico para el periodo de 2003-2011.
b. Estimar la tasa de mortalidad por VIH/SIDA en Puerto Rico para el periodo de 2003-2011.
c. Estimar las tasas de mortalidad por causas específicas de muerte en personas diagnosticadas (causas asociadas y no asociadas) con VIH/SIDA en Puerto Rico para el periodo de 2003-2011.
d. Estimar el riesgo de muerte por causas específicas de muerte (causas asociadas y no asociadas) y el **estadío inmunológico** (VIH y SIDA) en personas diagnosticadas con VIH/SIDA en Puerto Rico para el periodo de 2003-2011 ajustando por posibles variables de confusión.
e. Estimar el riesgo de morir por causas específicas de muerte (causas asociadas y no asociadas) y el **modo de transmisión** en personas diagnosticadas con VIH/SIDA en Puerto Rico para el periodo de 2003-2011 ajustando por posibles variables de confusión.

f. Estimar el riesgo de morir por causas específicas de muerte (causas asociadas y no asociadas) y la **contaje de células CD4** en personas diagnosticadas con VIH/SIDA en Puerto Rico para el periodo de 2003-2011 ajustando por posibles variables de confusión.

g. Estimar el riesgo de morir por causas específicas de muerte (causas asociadas y no asociadas) y otras **variables sociodemográficas** en personas diagnosticadas con VIH/SIDA en Puerto Rico para el periodo de 2003-2011 ajustando por posibles variables de confusión.

h. Estimar la probabilidad de sobrevivencia por **estadío inmunológico** en personas diagnosticadas con VIH/SIDA en Puerto Rico para el periodo de 2003-2011 ajustando por posibles variables de confusión.

i. Estimar la probabilidad de sobrevivencia por **sexo** en personas diagnosticadas con VIH/SIDA en Puerto Rico para el periodo de 2003-2011 ajustando por posibles variables de confusión.

j. Estimar la probabilidad de sobrevivencia por **modo de transmisión** en personas diagnosticadas con VIH/SIDA en Puerto Rico para el periodo de 2003-2011 ajustando por posibles variables de confusión.

CAPÍTULO 2: REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 Introducción

El Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) son uno de los temas medulares de la salud pública. Este capítulo presenta información sobre el VIH/SIDA y áreas relacionadas a la enfermedad, incluyendo su epidemiología descriptiva, su patofisiología, la historia natural de la enfermedad, asuntos clínicos, mortalidad y otras enfermedades relacionadas a la mortalidad de VIH/SIDA. Además, se hace un resumen de los asuntos más relevantes de la epidemia en sus 30 años de existencia**.**

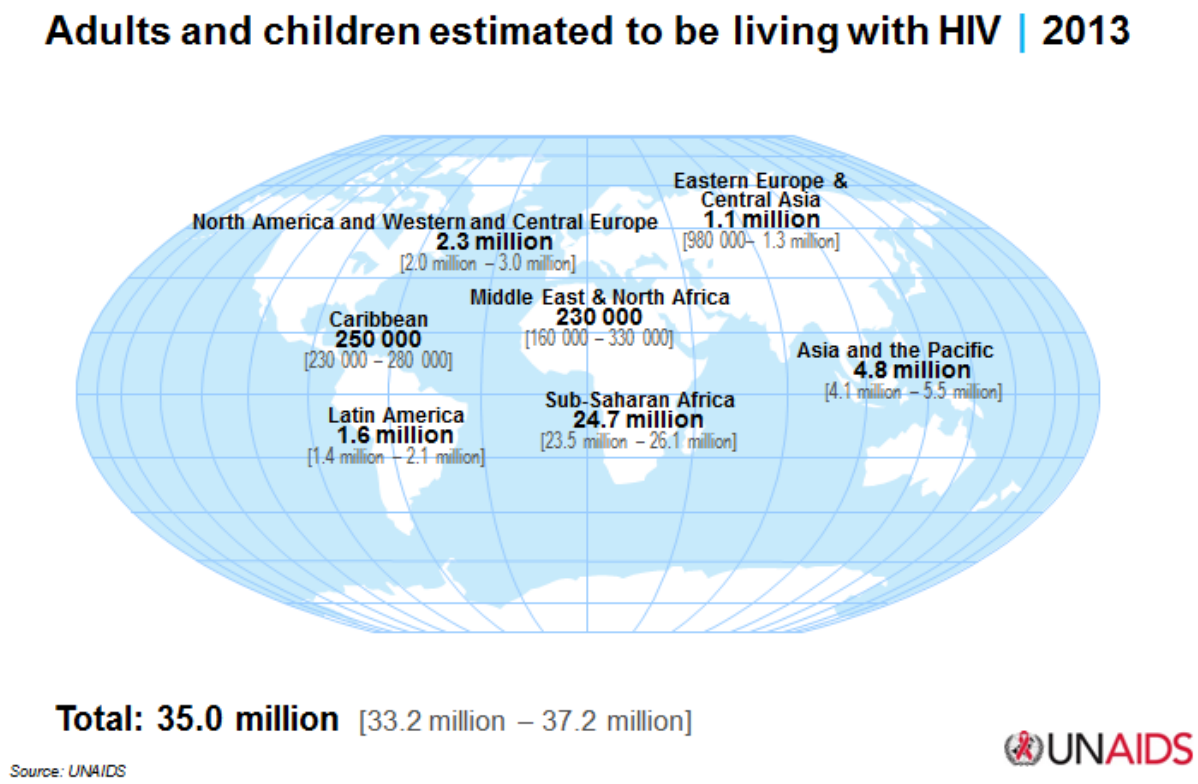
2.2 Epidemiología Descriptiva del VIH/SIDA

2.2.1 Impacto Mundial

La epidemia del VIH/SIDA ha sido una de las enfermedades de mayor trascendencia y retos para la salud pública a nivel mundial. La ONUSIDA (2014) reportó que para el año 2013 una prevalencia de 35 IC95% [33.2, 37.2] millones de personas a nivel mundial con VIH. De este total, se estima que entre 2.1 IC95% [1.9, 2.4] millones se infectaron durante el año 2013, mostrando así una disminución del 38% de los casos nuevos desde el 2001. Se estima que las muertes relacionadas al SIDA, desde el inicio de la epidemia hasta el 2013 es de 39 IC95% [35-43] millones de personas. La figura 1 presenta un mapa mundial realizado por ONUSIDA con la

prevalencia del VIH/SIDA en el mundo, los países identificados con las tonalidades de son los más impactados por la enfermedad.

Figura 1: **Mapa del impacto global del VIH/SIDA. 35 millones de personas (33.2-37.2 millones) que viven con HIV, 2013**



Fuente: ONUSIDA. (2014). 2013 Epi data update.

2.2.2 Impacto Regional

2.2.2.1 África

La distribución de la enfermedad varía por región geográfica, siendo el África SubSahara el de mayor prevalencia en el mundo con 24.7 millones IC 95% [23.5 millones, 26.1 millones] de personas infectadas (ONUSIDA, 2014b; ONUSIDAb, 2010). Asimismo, este mismo región posee el mayor número de casos nuevos reportados para el año 2008 con 1.9 millones de casos, el equivalente al 67% de todas las personas que viven con SIDA en el mundo. Además, el 72% de las muertes de SIDA en el mundo para el año 2008 pertenecen a esta región, convirtiéndola así esta región en la de mayor impacto con VIH/SIDA. En esta región se estima que cerca de 14 millones de infantes han perdido, al menos, a uno de sus padres a causa de esta enfermedad tan sólo para el año 2008. La tasa de incidencia para VIH ha disminuido en la región, a pesar del aumento en casos acumulados para el año 2008, esta tendencia se le atribuye al aumento en el acceso de terapias retrovirales (AZT, por sus siglas en inglés) que han alargado la historia natural de la enfermedad. La disminución en esta tendencia va de un 5.8% para el año 2001 en comparación con el 5.2% para el 2008.

En otras regiones de África el impacto del VIH/SIDA es distinto a la situación que vive el sur del continente. En países del oeste y centro de África reflejan otras tasas de prevalencia que fluctúan entre el 3.9% (Côte d'Ivoire) y 1.9% (Ghana).

2.2.2.2 Asia

Asia es el continente que alberga el 60% de la población mundial. En este continente se estima que para el 2013 cerca de 4.8 IC95% [4.1, 5.5 millones] de

personas viven con VIH. Con excepción de Tailandia, todos los países que componen esta región tienen una prevalencia estimada en adultos del 1%. El número de casos nuevos de la infección ha ido en descenso, de 400,000 IC95% [310,000; 480,000] casos en el año 2001 a 350,000 IC95% [270,000; 410,000] casos para el año 2008 (ONUSIDA, 2014b; ONUSIDAd, 2010). Respecto a la mortalidad por enfermedades relacionadas al SIDA cerca de 330,000 IC95% [260,000, 400,000] personas murieron en el 2008. Cabe destacar que para el sur y sureste de Asia los casos de muertes relacionadas al SIDA han disminuido a partir del año 2004, en el este de Asia se reporta un aumento en la mortalidad relacionada al SIDA. Los medios más comunes de contagio son distintos por país, al ser una región tan extensa, la epidemiología del VIH/SIDA cambia por área. Aunque en general, los medios más reportados de transmisor son: a través de hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), en específico hombres trabajadores sexuales (HTS) y el uso de drogas intravenosas (UDI). En países como Indonesia, la prevalencia de VIH es tres veces mayor para HTS (20.3%) en comparación con mujeres trabajadoras sexuales (7.1%). Además, de la situación que enfrentan varios países asiáticos con respecto a la propagación del VIH entre la población que se dedica al trabajo sexual, también existe el problema del medio de contacto por UDI. Cerca de 4.5 millones de UDI's hay en Asia y tan sólo 2.4 millones de ellos viven en China, siendo en este país un asunto de salud pública (ONUSIDAd, 2010). Particularmente en la China, tan sólo una tercera parte de las personas con VIH han sido diagnosticadas, lo que hace difícil el desarrollo de estrategias de prevención. En la India la situación es distinta, es el país con más alta prevalencia de VIH en Asia.

Específicamente, el contagio por contacto heterosexual es alto impactando mayormente a las mujeres con prevalencias estimadas hasta en 35% para el año 2007. Finalmente, en lugares como: Myanmar, Bangkok, sur de la India e Indonesia el medio más común de contagio es a través de HSH con prevalencias de 29.3%, 30.7%, 18.1% y 5.2%, respectivamente.

2.2.2.3 América Latina

Para América Latina, se estima que para el 2013 cerca de 1.6 millones IC95% [1.4, 2.1] de personas vivían con el VIH (ONUSIDA, 2014b). La incidencia se estima en 99,000 casos al año [IC95% 85,000; 120,000] (ONUSIDAe, 2010). Se estima que 36,000 niños [IC95% 25,000; 50,000] viven con VIH en centro y sur América y se ha visto una tendencia en aumento de casos en esta población del 16.7% en comparación de los casos reportados para 2001 con el 2009. El aumento en las muertes relacionadas a SIDA han ido en aumento desde el 2001 al 2009 con un aumento de un 8.6% (58,000 en 2009). El gran número de epidemias concentradas del VIH/SIDA en esta región se asocian al medio de contagio de HSH y se estima que la prevalencia para este grupo está cerca del 10% a12%. Una tercera parte de los casos de VIH/SIDA en la región pertenecen a Brasil, donde existen grandes y noveles esfuerzos de prevención y tratamiento para la enfermedad (ONUSIDAe, 2010).

2.2.2.4 El Caribe

Se estima que 250,000 [IC95% 230,000; 280,000] personas viven con VIH en la región del Caribe, siendo la segunda región con mayor prevalencia de VIH en el mundo con cerca del 1.0% [IC95% 0.9, 1.1%] de los casos (ONUSIDA, 2014b; ONUSIDAc,

2010). Cerca de 20,000 [IC95% 16,000; 24,000] personas anualmente se infectan con VIH y unas 12,000 [IC95% 9,300; 14,000] mueren a causa de enfermedades relacionadas al SIDA. La epidemia en el Caribe se caracteriza por ser una mezcla de focos concentrados y otros generalizados de la enfermedad. Además, se caracteriza por ser una epidemia donde ambos sexos son afectados por igual, aunque se ha visto un alza en la prevalencia de VIH en mujeres.

En el Caribe existe disparidad en los casos de VIH/SIDA según del país que se discuta. Sin duda, el país más afectado por la epidemia lo es Haití donde se estima una prevalencia en mujeres embarazadas hasta de 11.8% en las zonas urbanas del país. Por otro lado, la República Dominicana ha comenzado a reflejar un descenso en la prevalencia de VIH, en parte por las políticas de uso de condón. De los países que componen la región del Caribe para ONUSIDA (Puerto Rico no incluido), Cuba se destaca por tener una prevalencia entre personas de 15 a 49 de años de 8.1 por 10,000 personas [IC 95%: 7.9, 8.3 por cada 10,000] aunque con una leve tendencia a un aumento de casos (Santana, 1997; Arazoza, 2007).

El mayor medio de contagio en el Caribe se debe a la transmisión sexual sin protección, específicamente en contacto heterosexual. Aunque cabe señalar que en países como Guyana y Jamaica se tiene una alta prevalencia por medio del trabajo sexual con prevalencias de 26% y 9% respectivamente (ONUSIDAc, 2010). Los patrones de migración están íntimamente ligados al aumento de la epidemia del VIH/SIDA (ONUSIDA, 2001). A la población de migrantes se le ha considerado como un grupo vulnerable para el VIH/SIDA debido a sus comportamientos como lo es el

tener múltiples parejas sexuales (Organista et al., 2004). Al Caribe se le ha relacionado con la industria sexual (Surrat, 2007), ya que se considera una forma "fácil" de ganar dinero, pero debemos señalar el contexto en el que se da (ej. altos niveles de desempleo, pobreza, marginalización entre otros), que pueden "favorecer" esta manera de ganar dinero. En el estudio de de Surrat (2007) nos habla un poco más a fondo sobre lo que sería un perfil de esta población, la cual tiene un impacto en la epidemia concentrada del VIH/SIDA en el Caribe. El autor menciona como posibles explicaciones a la alta prevalencia de HIV/SIDA en el Caribe, entre las posibles explicaciones está la importancia de los patrones migratorios en el Caribe. La migración ha sido parte de la historia del Caribe desde muy temprano en la historia, desde épocas pre-colombinas, coloniales y hoy día. Este asunto se convierte medular cuando se habla de la epidemia en el Caribe, ya que a través de la migración se puede tener una explicación para entender regionalismos de la enfermedad. Justamente, en un momento de crisis económica global donde se conoce que las personas migran en busca del desarrollo económico, ya que sabemos que una de sus mayores razones es la búsqueda de empleo (Wilson, 1997).

2.2.2.5 Estados Unidos

Se estima que 1,201,100 personas viven con VIH/SIDA en los Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.). De éstas, una de cada siete (14%) no conoce su estatus de la enfermedad (CDC, 2014). Para el 2011, unas 50,000 personas se infectaron con VIH en los EE.UU. y 13,834 muertes relacionadas al SIDA para el mismo año. Un total de 648,459 personas han muerto a causas relacionadas al VIH/SIDA en los EE.UU. desde

el inicio de la epidemia. La epidemia del VIH/SIDA se ha caracterizado desde su inicio por la transmisión HSH. Ciertamente, los primeros casos de VIH se identificaron en hombres que tenían sexo con hombres del área de San Francisco en California (CDC, 1981).

La población gay, bisexual y otros HSH representan aproximadamente el 4% de la población masculina de los EE.UU. (CDC, 2014), es la población más severamente afectada por el VIH y ha sido el único grupo en que los casos incidentes han ido en aumento desde los años 90's (CDC, 2009). Se estima que para el 2011, 29,800 nuevas infecciones en la población HSH, significando un aumento del 12% en esta población en comparación con los casos de 2008 (CDC, 2014). Para el año 2006, los HSH eran más de la mitad (53%) de los casos nuevos de HIV en los EE.UU., más habría que añadir los HSH que tenían historial de uso de drogas intravenosas (4%), para casi un 57% de todos los casos. A manera general, dentro de la población de HSH se encontró que 1 de cada 5 hombres tiene VIH y cerca de la mitad de éstos (44%) no conocían de su estatus de seropositividad (CDCb, 2009).

La distribución de la epidemia por grupo étnico en los EE.UU. está liderada por el grupo de negro/afro-americano con el 61.3% de los casos de SIDA, teniendo este grupo 10 veces más la posibilidad de tener SIDA en comparación con el grupo de los blancos y 3 veces más posibilidad que los Hispanos/Latinos. Seguido está el grupo de Hispano/Latino con el 20.2% de los casos, los nativos hawaianos con el 14.8% y el entre los últimos grupos los blancos con el 6.2% (CDC, 2010).

2.2.2.6 Puerto Rico

La Oficina de Vigilancia del SIDA (2015) del Departamento de Salud informó 46,819 casos de VIH/SIDA reportados desde el 1981 hasta 31 de marzo de 2015. El 73.9% (34,601) eran hombres y 26.1% (12,218) mujeres. Los medios de infección más comunes son el compartir equipo para el uso de drogas inyectables con el 44% de los casos (20,155); las relaciones heterosexuales sin protección son el 29% de los casos (13,364); las relaciones entre HSH sin protección son el 19% (8,623) y, los HSH con historial de uso de drogas intravenosas son el 6% de los casos (2,839). Respecto a los datos de mortalidad, se han registrado 26,544 muertes para una tasa de fatalidad de 57% (26,544; acumulada). Estos datos de Puerto Rico deben interpretarse con las mismas precauciones que las cifras mundiales, ya que el problema del subregistro de casos es una realidad.

Estos datos sugieren que los tres grupos de mayor impacto en Puerto Rico de casos de SIDA lo son: los usuarios/as de drogas intravenosas, el contacto heterosexual sin protección y los hombres que tienen sexo con otros hombres sin protección. Lo que sería importante ver si existen diferencias entre estos grupos y como sus perfiles epidemiológicos se diferencian, de manera que se pueda hacer una evaluación con detenimiento de que variables están vinculadas a cambios entre los grupos. Además, se aportaría nueva información sobre el patrón epidemiológico de la epidemia en los últimos cinco años en Puerto Rico y así poder vislumbrar posibles incrementos en las tendencias epidemiológicas.

Ante, la intención de acercarse a la situación del VIH/SIDA en Puerto Rico, sin duda uno de los retos para abordar a la población lo es el estigma hacia la enfermedad en la sociedad. La epidemia del VIH/SIDA se comporta diferente según del país que se esté analizando, por ejemplo las formas de transmisión en los Estados Unidos (EE.UU.) están mayormente asociadas a las relaciones de hombre que tienen sexo con hombre (HSH); en Haití y otros países caribeños con las relaciones heterosexuales y en Puerto Rico y la mayoría de los países asiáticos por el uso de drogas intravenosas (CDC, 2010; ONUSIDA, 2009; Vigilancia SIDA, 2010). Lo que implica que la epidemia es una que necesita contextualizarse según la región a favor de poder lograr desarrollar e implementar efectivamente estrategias de prevención. Luego de esta mirada epidemiológica al tema del VIH/SIDA, ahora se presenta la historia natural de la enfermedad.

2.3 El VIH/SIDA en 30 Años

La pandemia del VIH/SIDA tiene 30 años de historia, donde han ocurridos importantes cambios que deben ser analizados con cautela en miras de hacia donde se deben dirigir los nuevos esfuerzos. Los primeros 20 años de la epidemia, 1981-2000, no hubo una respuesta de la comunidad internacional en conjunto, más allá de la creación de la ONUSIDA, en el 1995, bajo la tutela de las Naciones Unidas (ONUSIDAb, 2011). Un punto de historia que se resalta en el progreso de la epidemia en las primeras dos décadas es la introducción en 1996 de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), que sin duda tuvo un efecto significativo en la

supervivencia de las personas con VIH/SIDA. Estos primeros 20 años se obtuvo como resultado; 27.5 millones de personas con VIH.

La historia del VIH/SIDA cobra otro giro a partir de su tercera década (2001-2010). Comienza con la comunidad internacional reconociendo el SIDA como una amenaza a la seguridad mundial, el acceso a terapias antirretrovirales y con el avance de las terapias e investigaciones de la ciencia. La tasa de incidencia a nivel mundial disminuyó en un 25%. La circuncisión médica masculina, que a partir del 2006 comenzó aparecer en las guías de la Organización Mundial de la Salud como estrategia de prevención para el VIH. Todos estos eventos han sido claves en la última década de la epidemia.

2.4 Derechos Humanos y el VIH/SIDA

La Declaración Universal de los Derechos Humanos (UN,1948) representó la respuesta internacional para proteger y garantizar los derechos universales que asisten a todo ser humano. Tradicionalmente han sido los ejercicios y abusos del poder, los que han dado paso a la necesidad de crear y poner en práctica defensas de los sujetos ante las actuaciones y/u omisiones del Estado. Históricamente el poder y la resistencia ante el uso arbitrario y caprichoso del mismo, han servido de punto de partida para el reconocimiento y desarrollo de los derechos humanos.

Ciertamente, la dignidad humana es el axioma básico sobre el que se fundamentan los derechos humanos. Si alcanzáramos el pleno respeto al ser humano, no existiría la necesidad de tener que hacer reclamos ante el Estado. No obstante, la

realidad es que cada vez más el Estado se adentra en las libertades humanas y transgrede e incumple sus responsabilidades para con la ciudadanía. Por esto, ha surgido la necesidad de adentrar los derechos humanos a varios ámbitos del quehacer social, es así que surgen los derechos relacionados a aspectos económicos, ambientales, sociales, de la salud y culturales, entre otros. Aún cuando estos derechos, al igual que los derechos civiles, están comprendidos dentro de lo que son los derechos humanos, muchos estudiosos han llegado a diferenciarlos de otros grupos de derechos, aduciendo que "[…] mientras los derechos civiles y políticos conllevan obligaciones negativas, los económicos, sociales y culturales [así como los ambientales y de la salud,] implican obligaciones positivas. Por ejemplo, la libertad frente a la tortura exige que el Estado no recurra a prácticas de tortura, mientras que el derecho a la salud requiere de que el Estado provea un sistema de salud accesible, asequible y adecuado" (UNFPA, 2011).

Usando lo anterior de referencia, podríamos decir que muchos de los Derechos Humanos requieren que el Estado cree política pública o "policy" dirigida a la implantación y salvaguarda de los mismos. Dentro de este grupo de derechos encontramos el derecho a la educación, a la sindicalización, a un medioambiente sano, al trabajo, así como a la salud física y mental, entre otros.

Es debido a lo anterior, que muchas personas opinan en cuanto a este grupo de derechos que, "[…] aun cuando tengan reconocimiento constitucional, […] como se trata de derechos que establecen obligaciones positivas, su cumplimiento depende de la disposición de fondos públicos, y que por ello el Poder Judicial no podría imponer al Estado el cumplimiento de conductas de dar o hacer" (UNFPA, 2011). Además de la

ausencia de preceptos legales y jurídicos que contribuyan a la puesta en práctica de los derechos humanos, "[…] la ausencia de tradición de exigencia de estos derechos -en especial en los casos de derechos que se definen fundamentalmente por una prestación, como los derechos a la salud, educación, vivienda, entre otros- a través de mecanismos judiciales […] han provocado una escasa práctica de exigencia judicial de estos derechos, y un menosprecio de las normas que los instituyen" (UNFPA, 2011).

Ahora bien, la realidad es que nuestros países enfrentan serios problemas con sus estructuras de salud; cada vez se hace más difícil el acceso a servicios médicos que se adecuen y atiendan las exigencias de la ciudadanía. En cuanto a la promoción y protección de la salud, encontramos que estos esfuerzos están intrínsecamente atados a la defensa de los derechos humanos. Sin duda, el derecho a la salud es uno fundamental e indispensable para el ejercicio de los demás derechos humanos. Este derecho abarca una amplia gama de factores socioeconómicos que promueven las condiciones con las cuales las personas pueden llevar a una vida sana, y lo hace extensivo a los indicadores básicos de la salud, como la alimentación y la nutrición, la vivienda, el acceso a agua potable y a condiciones sanitarias adecuadas, condiciones de trabajo seguras y un medioambiente sano. La Organización Mundial de la Salud define la salud como "un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solo la ausencia de afecciones o enfermedades" (OMS, 1946). Cónsono con esto, la Asamblea General de las Naciones Unidas promulgó el 16 de diciembre de 1966 el Acuerdo Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales. Dicho Acuerdo establece en su Artículo

12 que, “[l]os Estados Partes en el presente Pacto reconocen el derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental”.

En cuanto a lo que refiere al VIH/SIDA, la puesta en práctica de los derechos humanos, requiere que los gobiernos no tan sólo sean responsable de “no violar los derechos directamente, sino de también asegurar las condiciones que permitan a la gente ejercer sus derechos de la manera más plena posible” (Traducción) (Gruskin-Tarantola, 2002).

Sin duda, en el “mundo” del VIH/SIDA la falta de protección de los derechos humanos se ha convertido en materia de vida o muerte. (UNAIDS, 2002). “Salvaguardar tales derechos podría permitir a las personas el que eviten la infección o, si ya están infectados, les permitiría lidiar exitosamente con los efectos del VIH/SIDA” (Traducción) (UNAIDS, 2002).

Como vemos, la puesta en práctica de los derechos humanos exige que a las personas infectadas con el VIH/SIDA se les provean los mecanismos que le permitan vivir con equidad en referencia al resto de la ciudadanía. De igual modo, estos derechos requieren que quienes portan el virus del VIH/SIDA sean tratados con dignidad e igualdad, asegurándose así que éstos y éstas tengan calidad de vida.

2.5 Patogénesis del VIH

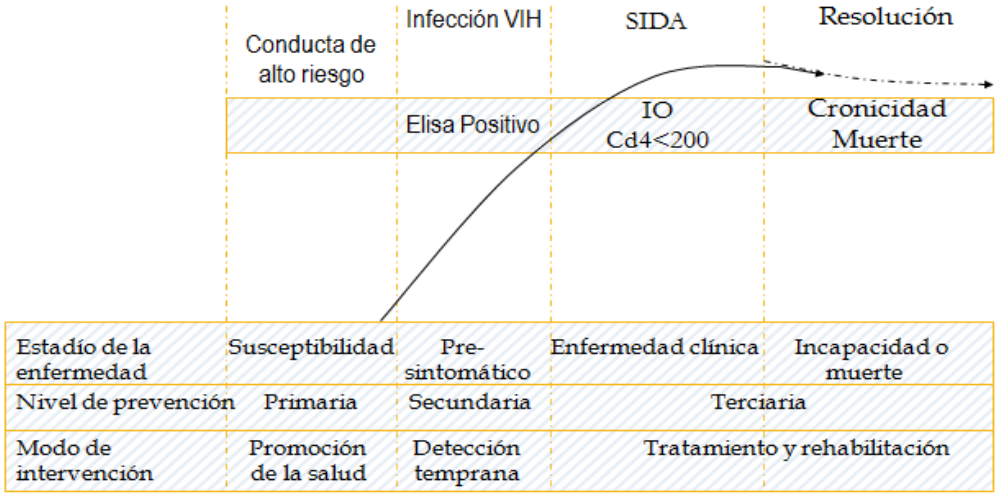
La expresión clínica de la infección por el VIH fue originalmente descrita a principio de la década de los 80’s en los Estados Unidos,a partir de un estudio publicado sobre una serie de casos sospechosos en HSH en la ciudad de Los Angeles, California

(CDC, 1981). Cuando se habla de la historia natural del VIH/SIDA es importante resaltar que se divide en dos: la etapa inicial de infección con el VIH y la progresión de la enfermedad al SIDA. El VIH pertenece a la familia de los retrovirus y tiene una doble cubierta de Ácido Ribonucleico (ARN) monocatenario que debe copiarse provisionalmente al Acido Desoxirribonucleico (ADN) para lograr multiplicarse en las células y copiar en ella su genoma (Nelson, Chitale, & Celentano, 2007). Es característico de la familia de los retrovirus el proceso de conversión de ARN a ADN y este proceso es conocido como la transcripción a la inversa. El diámetro del virus es de aproximadamente 100 nanómetros, con una cubierta donde se encuentran sus proteínas, entre ellas la gp41 (o glicoproteína transmembrana), que conjunto a la gp120 puede unirse al receptor CD4 (localizada en la superficie de los linfocitos T). Cuando el virus logra la unión a las células del cuerpo (a través de los linfocitos T), una vez dentro se libera la información del núcleo del virón compuesto por la proteína p24 comienza el proceso de multiplicación de virones que una vez maduros se liberan de la célula (Hutchinson, 2003; Nelson, Chitale, & Celentano, 2007). Se estima que en una persona infectada con el VIH puede producir hasta 10 billones de virones al día, de los cuales el sistema inmune mata la mayoría de ellos dejando al menos, 100 millones de virones que son infecciosos en el cuerpo (Pfizer, 2006; Perelson, Neumann, Markowitz, Leonard, & Ho, 1996).

2.6 Historia Natural del VIH/SIDA

El VIH al igual que otras enfermedades cuenta con su historial natural y se divide en dos importantes etapas: VIH y la progresión a SIDA. De este virus se han encontrado dos serotipos, el VIH1 y el VIH2, este último con mayor prevalencia en el continente africano y con menor patogenecidad que el VIH1. El reservorio de este virus son los seres humanos, aunque existen variaciones del virus en primates (Heymann, 2004). El medio de contagio es de persona a persona y sus medios más comunes son: contacto de fluidos durante el contacto sexual (heterosexual u homosexual), uso de agujas contaminadas con el virus y a través del proceso de parto en mujeres que sean VIH positivas (Heymann, 2004; Hutchinson, 2003; Nelson, Chitale, & Celentano, 2007).Una vez una persona se infecta con el virus este se hace presente en la sangre y la carga de ARN y puede ser detectado entre 7 y 10 días. Entre 7 a 21 días aparecen anticuerpos para VIH en el cuerpo y normalmente al principio de la infección la carga viral suele ser muy alta (Nelson, Chitale, & Celentano, 2007). Su periodo de incubación es entre 1-3 meses para la seroconversión del VIH, para el caso de SIDA tiene un periodo de 1-15 años o más. Su periodo de transmisión y susceptibilidad es indeterminado (Heymann, 2004; Nelson, Chitale, & Celentano, 2007). A continuación, la figura 2 presenta a manera de resumen, la historia natural de la enfermedad y su relación con las etapas de prevención que se trabaja desde la perspectiva de salud pública.

Figura 2: **Historia Natural del VIH**



Fuente: Mausner, J. S., & Kramer, S. (1985). Epidemiology: An introductory text, 2nd edn. Philadelphia, Penn.: WB Saunders.

2.7 Asuntos Clínicos de la Enfermedad

Para poder diagnosticar a una persona con el VIH o SIDA es necesario un protocolo como el establecido por los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos. Hasta principio de los años 2000's bastaba con una revisión clínica para diagnosticar a la persona. Hoy día, además del examen clínico es necesario una prueba de laboratorio (ej. EIA) y una prueba confirmatoria (ej. Western Blot). Algunos de los síntomas que puede presentar una persona infectada con el VIH son: inapetencia, fatiga, fiebre, dolor de cabeza, malestar general, ganglios linfáticos inflamados, rigidez o dolor muscular, erupción cutánea, irritación de la garganta, ulceras orales y esofágicas, entre otras. Además de estos signos, y se realizan las pruebas pertinentes, se establecen distintas categorías de

la enfermedad. En la tabla 1, a continuación, se presenta las definiciones para los nuevos estadios de la enfermedad según el CDC (CDCc, 2008).

Tabla 1: **Definición de caso según CDC, 2008; 2014.**

Estadio	Requisito para la Definición
VIH (No SIDA)	Conteo de CD4 + y conteo linfocitos T ≥ 500 células/µL o conteo de CD4 de linfocitos total de ≥ 29%.
VIH (No SIDA)	Conteo de CD4 + y conteo linfocitos T 200-499 células/µL o conteo de CD4 de linfocitos total entre 14% y 28%.
SIDA	Conteo de CD4 + < 200-499 células/µL o conteo de CD4 de linfocitos total < 14%.

Fuente: CDCc.(2008; 2014). Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years. United States, 2008. Recuperado el 30 de abril de 2015, de: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a1.htm; http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm

Con el progreso en el tratamiento del VIH a través de los años, el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica (Pfizer, 2006; Quinn, 2008). Como otras enfermedades crónicas la co-morbilidad con otras enfermedades también es presente en la historia natural del VIH/SIDA. A las enfermedades relacionadas al SIDA se le conoce en la literatura como condiciones relacionadas al SIDA (AIDS related conditions, en inglés) estas son: candidiasis, cáncer cervical invasivo, coccidioidomycosis, cryptococcosis, cryptosporidiosis, enfermedad relacionada al citomegalovirus, encefalopatía (relacionada a VIH), herpes simplex (infección severa), histoplasmosis, isosporiasis, kaposi's sarcoma (condición rara de la piel causada por un tipo de virus del herpes), linfomas (ej. Non- Hudking), mycobacteria avium, neumonía

por pneumocystis carinii, neumonía (recurrente), Leukoencefalopatía multifocal progresiva, septicemia por salmonella (recurrente), toxoplasmosis del cerebro, tuberculosis, entre otras (Pfizer, 2006). Generalmente, las condiciones relacionadas al SIDA son aquellas de origen infeccioso, consistente con el compromiso del sistema inmunológico por el VIH.

Sin embargo, existe una tendencia en las co-morbilidades crónicas de las personas con VIH/SIDA. Estudios recientes en Brasil, Estados Unidos, Taiwan y Puerto Rico así lo demuestran, habiendo estimado la presencia de enfermedades como: diabetes, enfermedades hepáticas, enfermedades cardiovasculares, entre otras (de Aguiar-Perreira, Jorge-Machado, & do Nascimento, 2007; Pacheco, et al., 2009; Quinn, 2008; Mayor, Gómez, Ríos-Oliveras, & Hunter-Mellado, 2005; Yang, et al., 2008). Lo que demuestra un cambio en lo que algunos han llamado la nueva generación de VIH (Quinn, 2008). En parte, esta nueva tendencia se debe al uso de medicamentos que han sido altamente efectivos para la población con VIH. En la próxima sección se discute los tratamientos existentes para las personas con VIH/SIDA.

2.8 Tratamiento para Personas con VIH/SIDA

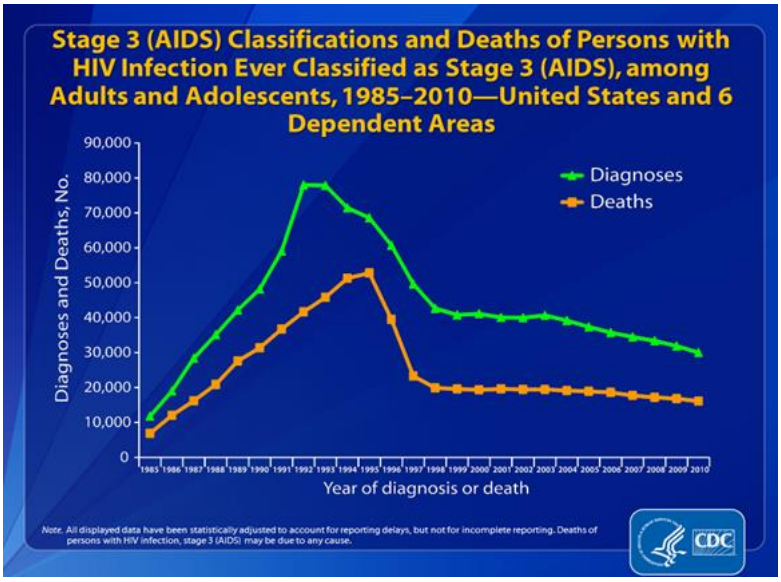
Desde el inicio del virus, a principio de la década de los 80's, se ha trabajado con diversos tratamientos para lidiar con la enfermedad. En un principio, ante la falta de conocimiento sobre el virus novel, el tratamiento recomendado a los pacientes fue el cuidado paliativo (Pfizer, 2006). El cuidado paliativo consiste en satisfacer las necesidades físicas, emocionales, espirituales y sociales del paciente en fase terminal de

una enfermedad (Barreto, 1994). Rápidamente, los pacientes diagnosticados con VIH progresaban a SIDA, teniendo un pronóstico de vida pobre, lo que conllevaba a dar tratamiento de cuidado a los pacientes con la idea de que al menos tuviera sus necesidades básicas cubiertas antes de morir. No es hasta el 1987 cuando aparece un tratamiento para la enfermedad conocido como tratamiento antiviral (AZT, por sus siglas en inglés) (Pfizer, 2006; Quinn, 2008). Este fue el tratamiento estándar para los pacientes con VIH/SIDA para finales de la década de los 80's y principios de los 90's, con variaciones de terapia mono o dual de AZT. Estas terapias de AZT se componían de inhibidores de nucleótido en la transcripción inversa (NRTI's, por sus siglas en inglés) e inhibidores de proteasa (PI's, por sus siglas en inglés) (Nelson, Chitale, & Celentano, 2007).

A partir de 1995, la historia del transcurso del VIH/SIDA cambió con la aprobación, por la Administración Federal de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), de inhibidores no-nucleótido para la transcripción a la inversa (NNRTI's, por sus siglas en inglés). Este medicamento, junto con los NRTI's y PI's se convirtieron en terapias de combinación que impactaron notablemente el pronóstico de las personas con VIH/SIDA. A esta nueva etapa de tratamiento se le conoce como la era de combinación de terapias activas retrovirales o *HAART* (Highly Active Antiretroviral Theraphy, por sus siglas en inglés) (Pfizer, 2006; Nelson, Chitale, & Celentano, 2007). Para entonces, una fuerte campaña se desarrolló en los medios de comunicación? bajo el lema: "Hit hard, hit HIV early", con el objetivo de que las personas conocieran el nuevo tratamiento (Ho, 1995).

Luego de la era de HAART, nuevos medicamentos fueron aprobados por la FDA en 2003 para añadirse a HAART como: inhibidores de fusión (FI's, por sus siglas en inglés). Las combinaciones de terapias incluyen: (1) el uso de dos o más NRTI más un PI, (2) un NRTI, un NNRTI más un PI, (3) Ritonavir y Saquinavir o un NRTI y (5) abacavir (tres NRTI). La figura 3, presenta gráficamente cómo se observa este impacto. Con estos medicamentos y sus respectivas combinaciones, la supervivencia de las personas con VIH/SIDA ha aumentado significativamente, 85-90% de los pacientes sobrevive hasta 6 años después del diagnóstico de SIDA (CDC, 2014; Crum, Riffernburgh, Wegner, Agan, Tasker, Spooner, et al., 2006). En la figura 3, se puede observar ese impacto gráficamente.

Figura 3: **Impacto de la terapia HAART en la mortalidad y supervivencia del SIDA.**



Fuente: CDC (2014). HIV update.

A continuación, se presenta la tabla 2, que muestra la evolución de los cuatro tipos de antirretrovirales y su función.

Tabla 2: **Clases de antirretrovirales utilizados en HAART**

Clase de antirretroviral	Función	Año de aprobación por FDA
NRTI	Interfieren con la función de transcripción a la inversa de la enzima, haciéndolo imposible para los retroviruses el replegar.	1987
PI	Incapacita la proteasa, la misma es necesaria para la replicación del VIH.	1995
NNRTI	Incapacita la transcripción a la inversa.	1996
FI	Previene que el VIH invada las células del cuerpo.	2003

Fuente: Pfizer (2006). Control de enfermedades infecciosas- Estudio de casos. En Milestones in Public Health. Accomplishments in Public Health over the last 100 years (pp. 59-82). Pfizer: N.Y.

Hay varios medicamentos por cada clase de antiretroviral. A continuación, se presenta la tabla 3, con los medicamentos que han sido aprobados por el FDA para pacientes con VIH/SIDA en los Estados Unidos.

Tabla 3: **Medicamentos aprobados por el FDA para tratar VIH/SIDA**

Medicamentos (Nombre en el mercado)	Clase de antirretroviral
Retrovir	NRTI
Videx	NRTI
Hivid	NRTI
Zerit	NRTI
Epivir	NRTI
Ziagen	NRTI
Viread	NRTI
Truvada	NRTI
Emtriva	NRTI
Aptivus	NRTI
Viramune	NNRTI
Rescriptor	NNRTI
Sustiva	NNRTI
Crixivan	PI
Norvir	PI
Invirase	PI
Fortovase	PI
Viracept	PI
Agenerase	PI
Kaletra	PI
Reyataz	PI
Lexiva	PI
Fuzean (T20)	FI
Combivir	2NRTI
Trivizir	3NRTI
Atripla	1NNRTI+2NRTI

Fuente: Nelson, K. E., Chitale, R., & Celentano, D. D. (2007). Human Immunodeficiency Virus infections and the Acquired Immune Deficiency Syndrome. En Nelson, K. E., & Master Williams, C. (*Eds*), *Infectious disease epidemiology. Theory and practice 2th edition* (p. 814). Jones and Bartlett Publishers:U.S.A.

2.9 Mortalidad General de VIH/SIDA

A medida que los tratamientos han mejorado, las personas con VIH/SIDA viven más tiempo y por lo tanto, aumenta su susceptibilidad a enfermedades crónicas. Para el pico de la epidemia -1993-, el SIDA era la primera causa de muerte en mujeres y hombres entre las edades de 25-44 años en los EE.UU. y era la causa del 2% de todas las muertes (MMWR, 1996). Según las tasas de mortalidad ajustada por edad de VIH/SIDA para el 1987 era de 6 muertes por cada 100,000 y para el 1995 esa tasa aumentó a 17 muertes por cada 100,000. A partir de entonces, las tasas de mortalidad para VIH/SIDA descendieron dramáticamente hasta la fecha en curso, para el 1995 se estimó 17 muertes por cada 100,000 habitantes en comparación con 2007 donde 5 de cada 100,000 habitantes teniendo una reducción del 46% (CDCb, 2011). Hoy día se reportan unas 18,000 muertes anuales relacionadas a SIDA (CDC, 2010).

Cuando se ven las tendencias de mortalidad sobre VIH/SIDA alrededor del mundo, Estados Unidos y Puerto Rico se puede señalar dos asuntos relevantes: (1) el descenso en las muertes y (2) cómo ha ido cambiando las causas de esas muertes. Sobre el primer punto, muchos estudios alrededor del mundo así lo sustentan y establecen como causa de ese descenso la introducción de HAART (Lima, Lepik, Zhang, Muldoon, Hogg, & Montaner, 2010, de Aguiar-Perreira, Jorge-Machado, & do Nascimento, 2007; Pacheco, et al., 2009; Quinn, 2008; Mayor, Gómez, Ríos-Oliveras, & Hunter-Mellado, 2005; Yang, et al., 2008). Para el segundo punto, es un tema relativamente reciente en la literatura científica, sobre cómo han cambiado las causas de mortalidad relacionadas a SIDA. Estas nuevas causas, se comienzan a reconocer

como secuela a largo plazo de la HAART (Quinn, 2008). Específicamente, en estudios en los EE.UU. muestran como hubo un descenso significativo en las muertes de enfermedades relacionadas al SIDA, pero también como aumentó las muertes por causas no relacionadas al SIDA a partir de HAART (Quinn, 2008; Palella, Baker, Moorman, Chmiel, Wood, Brooks, et al., 2006). Particularmente, este aumento se vio en enfermedades como: tumores malignos no relacionados a SIDA, enfermedades hepáticas y enfermedades cardiovasculares. En otros estudios, además de las enfermedades mencionadas anteriormente, se ha encontrado entre nuevas causas de muerte: la diabetes mellitus, cáncer no relacionado al SIDA, enfermedades del hígado y enfermedades relacionadas al síndrome metabólico (de Aguiar-Pereira, Jorge-Machado, & do Nascimento-Rodrigues, 2007; Pacheco, et al., 2009; Mayor, Gómez, Ríos-Oliveras, & Hunter-Mellado, 2008).

Estudios han evaluado críticamente la nueva tendencia en mortalidad para VIH/SIDA, discutiendo el asunto, que a partir de HAART las disparidades por estatus socioeconómico y grupos étnicos han aumentado (Rubin, Colen, & Link, 2009). Evidenciando, como el acceso a tratamiento es un problema en la sociedad estadounidense.

2.10 Causas Específicas de Mortalidad para VIH/SIDA

2.10.1 Enfermedades Relacionadas al VIH/SIDA

El término de enfermedades relacionadas al SIDA o muerte relacionada a SIDA (AIDS related causes of death, en inglés), se refiere principalmente en la literatura a las

infecciones oportunistas (IO) que vienen como consecuencia de haberse infectado con el virus (Nelson, Chitale, & Celentano, 2007). Las personas con el VIH tienen comprometen su sistema inmune para trabajar con el virus lo que hace más vulnerable al cuerpo para contraer otras infecciones (National Institute of Health [NIH], 2011; Nelson, Chitale, & Celentano, 2007). Las IO pueden ser causadas por bacterias, virus, hongos o parásitos, entre las más comunes se encuentran: la tuberculosis, virus de hepatitis C (HCV, por sus siglas en inglés), *citomegalovirus* (CMV, por sus siglas en inglés), candidiasis, meningitis criptocóccica, neumonía por *pneumocystis carinii* (PCP, por sus siglas en inglés), histoplasmosis, criptosporidiosis, toxoplasmosis, entre otras (NIH, 2011). Muchas de estas IO han sido la causa de mortalidad en personas con VIH/SIDA a través de los primeros 15 años de la epidemia. Además de las IO, también otras causas de mortalidad en esta población ha sido las malignidades como: el Linfoma de Non-Hodgkin y el Sarcoma de Kaposi (Nelson, Chitale, & Celentano, 2007; Engels, Pfeiffer, Goedert, Virgo, McNeel, Scoppa, & Biggar, 2006). A continuación, se presenta en detalle la descripción de algunas de estas enfermedades y su relación con el VIH/SIDA.

2.10.2 Cáncer- Linfoma Non-Hodgkin

El Linfoma de Non-Hodgkin (LNH) es un tipo de cáncer del sistema inmune, que comienza en las células del sistema linfático. Según el *Internacional Classification of Disease* edición 10 (ICD-10), el LNH es clasificado como C81. El sistema linfático es una parte del sistema inmunológico y su función es combatir las enfermedades e infecciones, este sistema incluye los vasos linfáticos, el líquido linfático, linfocitos y los

ganglios linfáticos. Como el tejido linfático se encuentra en varias partes del cuerpo, el linfoma puede comenzar en cualquiera de ellos, usualmente estos comienzas en los nódulos linfáticos. El LNH comienza cuando los linfocitos (usualmente las células B) comienzan una producción anormal. De esta producción anormal de células comienza su división y estas células pierden la capacidad de morir (apoptosis). Esta sobrepoblación de células forman masas o tejidos que crecen que son mejor conocidos como tumores. Finalmente, las células con la enfermedad de no Hodgkin también pueden propagarse a otros órganos y tejidos del cuerpo (NCI, 2008).

Existen tres subtipos de LNH, entre ellos, los siguientes: (1) *LNH linfoblástico*; este linfoma involucra los linfocitos T y se caracteriza por la presencia de una masa en el pecho, ganglio o ganglios linfáticos inflamados y con o sin complicación de la médula ósea y el sistema nervioso central. El segundo subtipo de *LNH es Linfoma Burkitt o no Burkitt*; este linfoma es una enfermedad no Hodgkin en la cual las células no se diferencian y son difusas. También se le llama linfoma de células pequeñas no clivadas. El linfoma Burkitt y no Burkitt se caracteriza por un gran tumor abdominal, con o sin complicación de la médula ósea y el sistema nervioso central. Por último el *Linfoma de células grandes o LNH histiocítico difuso*; en este linfoma involucra los linfocitos B y T. Las personas con este tipo de LNH suelen tener complicación del sistema linfático, como también de estructuras no linfáticas (es decir, pulmones, mandíbula, cerebro, piel y huesos).

Los datos del Registro de Cáncer de Puerto Rico (RCPR) reportan que aproximadamente la tasa ajustada por edad para el LNH fue de 2.7 casos por cada

100,000 habitantes (Reporte Anual, Cáncer en Puerto Rico, 2011). Donde 10 de cada 100,000 son hombres y 7 de cada 100,000 son mujeres (RCPR, 2008). Los datos por grupo de edad son parecidos a los que se reporta en el SEER de los Estados Unidos, ya que en Puerto Rico los grupos de mayor incidencia son las personas de 65 años en adelante.

La tasa de mortalidad del LNH en Puerto Rico para el 2004 fue de 3.8 muertes por cada 100,000 personas. Esta tasa se ha mantenido constante cerca de las cuatro muertes por 100,000 personas desde el 1987 (PRRCb, 2008).

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se describió por primera vez en 1981, y las primeras definiciones incluían ciertas infecciones oportunistas como el sarcoma de Kaposi y linfomas del sistema nervioso central. En 1984, un estudio que abarcó múltiples centros describió aspectos clínicos de LNH en las poblaciones con riesgo de SIDA (Ziegler, 1984). En 1985 y 1987, los CDC revisaron la definición del SIDA para incluir a pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que tenían LNH de células B agresivo. La incidencia del LNH fue aumentado en un curso casi paralelo con la epidemia del SIDA y llegó a representar entre 2% a 3% de los casos de SIDA recién diagnosticados (Rabkin & Yellin, 1994). Para este tiempo el diagnóstico del SIDA precedía el inicio del LNH en aproximadamente 57% de los pacientes, pero en un 30% de estos, el diagnóstico del SIDA se hace en el momento del diagnóstico del LNH y SIDA (Knowles, Chamulak, & Subar, 1988). Es decir que para comienzos de la epidemia del SIDA, existía una relación entre LNH y la enfermedad. Sin embargo, con el pasar de los años se desarrollaron nuevas terapias para el

tratamiento a personas con SIDA como el tratamiento antirretroviral en el 1996, el cual se diseña con la mezcla de 3 o más medicamentos (NNRTI, NRTI o PI). Según, Stebbing, Gazzard, & Mandalia, el inicio del HAART en personas con SIDA ha sido la razón de la disminución de casos con LNH en esta población (Stebbing, Gazzard, & Mandalia, 2004).

El LNH ha sido asociado a múltiples posibles factores de riesgo como: predisposición genética del sistema inmune, radiación, exposición a benceno y los herbicidas, trasplantes de órganos y agentes infecciosos como: VIH/SIDA, Epstein Barr Virus (EBV) y Helicobacter pylori. Para motivos de este trabajo se discutirá parte de los estudios realizados sobre la relación entre LNH y el SIDA. Para adentrarse en el tema es pertinente tener una mirada sobre lo que ha sido la tendencia del LNH entre la población con SIDA desde el comienzo de la epidemia SIDA en los años 80's hasta 2002. En un estudio realizado en los Estados Unidos utilizando los datos de los Registros de SIDA y Cáncer y con una muestra de 375,933 diagnósticos de SIDA se estimó la incidencia estandarizada (SIR) para el periodo de 1980 al 2002. Este estudio encontró que el riesgo para las dos mayores causa de cáncer en personas con SIDA, Sarcoma de Kaposi y LNH, había disminuido con los años. Donde para LNH el SIR fue de 53.2 para el periodo de 1990-1995 en comparación del SIR de 22.6 para el periodo de 1996-2002 (Engels, Pfeiffer, Goedert, Virgo, McNeel, Scoppa, & Biggar, 2006). Una de las fortalezas de este tipo de estudio es sin duda la muestra utilizada, sin embargo entre los posibles sesgos está el de selección ya que en la muestra sólo entraron los casos avanzados de SIDA, lo que indica que estos grupos tienen mayor

riesgo de LNH que aquellos en una etapa temprana de la infección. Aunque este estudio permite tener una mirada a como se ha comportado la enfermedad en los pasados 20 años, a continuación se resume las investigaciones más importantes sobre el tema.

En un estudio carácter internacional donde se evaluaron 48,000 individuos VIH seropositivos de los Estados Unidos, Europa y Australia se encontró un descenso de 42% en la incidencia de LNH desde 1997 hasta 1999 en comparación con aquellos desde 1992 a 1996 (International Collaboration on HIV and Cancer, 2000).

Para el 1991, cuando la epidemia del SIDA empezó a ser uno de los protagonistas de la salud pública más importante, los estudios buscaban encontrar la asociación de esta enfermedad con el desarrollo de posibles cánceres, ya que en un principio el SIDA era diagnosticado al momento del diagnóstico de algunos tipos de cáncer como: el sarcoma de Kaposi y el LNH. Beral, Peterman, Berkelman, & Jaffe, investigaron la epidemiología y la etiología del SIDA relacionado al LNH. Para hacer este análisis utilizaron los datos de los casos reportados al CDC antes del 30 de junio de 1989. Durante ese periodo se habían recopilado 97,258 casos de SIDA, de estos 2824 (2.9%) tenían LNH. Parte de las conclusiones de este estudio fue que la inmunosupresión era un determinante para aumentar el riesgo de LNH, y esto no sólo a causa del VIH sino también de otros agentes infecciosos como EBV. La condición era cerca de 60 veces más común en los pacientes con SIDA que en la población general de los Estados Unidos. Algunos de los posibles sesgos de este estudio son en la

clasificación histológica correspondiente al estadio de los linfomas al momento del diagnóstico.

Los estudios antes del 1996 establecían este tipo de relación entre el VIH/SIDA y el LNH. Sin embargo, a partir de esta fecha entra la nueva terapia antirretroviral (HAART) tomó un nuevo curso en la enfermedad, ya que luego de la entrada del tratamiento antirretroviral comenzó el aumento de riesgo para otras enfermedades como las cardiovasculares y hepáticas (Nelson, Chitale, & Celentano, 2007; Bowel & et al, 2005; d'Arminio Monforte, 2005). Según Eltom, Jemal, Mbulaiteye, Devesa, & Biggar, el aumento de la incidencia en LNH en la población de SIDA fue marcada, pero según este estudio la introducción de HAART disminuyó la incidencia de este tipo de cáncer. Varios de los datos que sustentan esta hipótesis es que la incidencia de LNH comenzó aumentar a comienzos de los 80's, se estabilizó y luego comenzó a descender. Especialmente entre los hombres blancos, para el 1973 la incidencia de LNH era de 10.4; para el 1983 de 14.5; para el 1993 era de 20.1 llegando a su pico en el 1995 con 21.1 y comenzando a descender a partir de 1998 con 19.0 por cada 100,000 personas. Entre las posibles limitaciones de este estudio se encuentra que la incidencia de LNH pudo estar sobre estimada, ya que los casos completados del registro de cáncer suelen ser aquellos que están en etapas tardías. Sin embargo, en estudios posteriores a la entrada de HAART hablan de un aumento de hasta 200 veces más posibilidad de desarrollo de LNH en pacientes con SIDA que aquellos que no tienen la enfermedad (Wood, & Harrington, 2005).

En un estudio de Frisch y colaboradores, se investigó el riesgo de desarrollar LNH en pacientes con diagnóstico reciente de SIDA versus aquellos pacientes que tenían un diagnóstico con más de 27 meses. Para el periodo de 1978 al 1996 y con una muestra de 302,834 personas se encontró que el 3.4% de los hombres habían sido diagnosticados con LNH, mientras en las mujeres el 1.5%. Entre los hombre con más de 27 meses de diagnóstico con SIDA tenían un RR de 72.8 y un RR de 88.4 para mujeres con el diagnóstico en relación a pacientes con un diagnóstico reciente.

2.10.3 Neumonía por *Pneumocytis carinii*

La neumonía es una inflamación de los pulmones con más de 30 causas diferentes y puede ser mortal dependiendo del organismo causante, la edad y el estado de salud del huésped [American Lung Association (ALA), 2011]. Las causas principales incluyen químicos, bacterias, virus, micoplasmas y otros agentes infecciosos como neumocistis y tuberculosis (ALA, 2011). En adultos, la causa más común de pulmonía adquirirla en la comunidad es la bacteria neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) (ALA, 2011). Los síntomas principales son: fiebre, tos, silbidos en el pecho, respiraciones rápidas, dificultad para respirar, dolor en el pecho, dolor de estómago o vómitos, pérdida de apetito, malestar general y debilidad en el cuerpo (ALA, 2011; NIHc; 2011). El virus del VIH se ha relacionado como una de las causas para el desarrollo de PCP (Nelson, Chitale, & Celentano, 2007; CDC, 1981) y por casi dos décadas fue la causa principal de muerte en esta población (NIHb, 2011).

Fei, et al. (2009) realizaron un estudio de cohorte prospectivo en San Francisco, California donde 451 pacientes fueron diagnosticados con PCP en 524 ocasiones. Este

estudio se realizó durante el periodo de 1997-2006 y reportó un 10.3% de mortalidad entre los participantes. Entre los factores de riesgo que se encontraron como significativos para PCP en pacientes con VIH fueron: la edad, la cuál aumentaba el riesgo según cada 10 años un 69% [IC 95%: 1.08, 2.65, p=0.02). El uso de drogas inyectables aumentaba el riesgo de morir en 186% [IC 95%: 1.28, 6.42, p=0.01). Los autores indican que no hubo diferencias entre aquellos pacientes en HAART versus los que no, sugiriendo así que los factores de riesgo son mayormente asociados a causas no relacionadas con el VIH que a la PCP.

Un estudio sobre PCP y síndrome de adelgazamiento en personas con SIDA en Puerto Rico encontró que 765 casos de PCP fueron reportados al Sistema de Vigilancia de VIH/SIDA de Puerto Rico durante el periodo de 1989-1992. Dentro de este diagnóstico, el modo de contagio homosexual reportó el 45.7% de los casos. Además, los resultados indican una relación dosis-respuesta referente a la edad de la persona con SIDA y tener PCP; a los 21 años el "hazard ratio" fue de 1.01 [IC95%: 1.00-1.02]; a los 40 años el riesgo era de 1.32 [IC95%: 1.17,1.48]; a los 60 años de 1.73 [IC95%: 1.37-2.19]; a los 70 años de 1.99 [IC95%: 1.48-2.66] siendo todos estadísticamente significativos (p<0.0001) (Mayor, Suárez, & Morales-Beyoda, 1996). De igual manera, una relación dosis-respuesta fue vista respecto a el conteo de células CD4+T y SIDA luego de ajustar por edad y sexo, donde a menor conteo de las células CD4+T mayor el riesgo de morir por SIDA.

2.10.4 Tuberculosis

La Tuberculosis (TB, por sus siglas en inglés) es una enfermedad contagiosa causada por el complejo de bacterias *Mycobacterium tuberculosis* (OMS, 2011; Heymann, 2004). Es una enfermedad común en países en desarrollo donde el 70% de los casos son de índole pulmonar y viven en África (Heymann, 2004). La TB se transmite a través del aire y una persona con TB activa puede infectar de 10-15 personas por año. Los síntomas relacionados a la TB activa son: tos, a veces con esputos que pueden ser sanguinolentos, dolor torácico, debilidad, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna (WHOb, 2011; NIHe, 2011). La TB está asociada a altos niveles de pobreza (WHOb, 2011) lo que fomenta el contagio en las regiones del mundo con esta característica como los países en África y Asia.

La TB es considerada una pandemia, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2,000 millones de personas en el mundo tienen el bacilo, equivalente a una tercera parte de la población mundial. La incidencia de TB a nivel mundial ha ido en aumento; para el 1990, 125 casos por cada 100,000 habitantes eran reportados con esta enfermedad, mientras que para el 2004, 142 casos por cada 100,000 habitantes fueron reportados (CDC, 2010), un incremento de 12%. Para el año 2009, 1.7 millones de personas murieron por esta causa en el mundo, siendo de estas 380,000 en personas con VIH. Esto convierte a la TB es en la primera causa de muerte en personas con VIH en el mundo. Para el 2009, el 20% de las muertes de VIH en el mundo fueron asociados a TB (ONUSIDA, 2011). Las personas con VIH están en mayor riesgo de desarrollar TB en comparación con aquellas que no y aquellas con TB tienen mayor riesgo de

muerte (CDC, 2010). Las personas con VIH que son co-infectadas con TB tienen grandes retos, porque además de su nivel de compromiso inmunológico por el virus también tienen que someterse a tratamientos de al menos 6 meses para contrarrestar la TB (ONUSIDA, 2011).

En los Estados Unidos el 6% de las personas con TB no conocen su estatus de VIH, lo que se convierte en un problema al momento del tratamiento (CDC, 2010). Esta tasa de desconocimiento del estatus de VIH en pacientes con TB ha ido en aumento, para el 2008 el 21% no conocía su condición serológica de VIH. Esta situación es pertinente trabajarla desde un punto de vista salubrista, ya que tiene repercusión directa con la mortalidad en esta población por diagnóstico tardío del VIH (Cain, Anekthanamon, & Burapat, 2009). El 50% de las personas con VIH que desarrollan TB y no tienen tratamiento para el virus mueren entre 6-8 meses luego del diagnóstico de la infección por TB (CDC, 2010). Otros estudios de cohorte retrospectivo, han encontrado que ese periodo de tiempo es más corto, de 2-3 meses (Mukadi, Maher, & Harries, 2001; Manosuthi, Choottanapand, Thongyen, Chaovavanich, & Sungkanuparph, 2006). Es importante señalar que el periodo antemortem depende de si el paciente está en tratamiento retroviral, lo cual es extensamente citado en la literatura, que HAART disminuye el riesgo de muerte en pacientes co-infectados por VIH/TB (Manosuthi, Choottanapand, Thongyen, Chaovavanich, & Sungkanuparph, 2006; Tabarsi, et al., 2009; Velasco, et al., 2009; Piggott, & Karakousis, 2011). Se ha demostrado que pacientes donde se usa terapias antirretrovirales (AZT o HAART) como profilaxis en tratamiento de TB disminuye en

menos de 10% la probabilidad de morir (Manosuthi, Choottanapand, Thongyen, Chaovavanich, & Sungkanuparph, 2006).

En un estudio de corte transversal realizado en Río de Janeiro, Brasil y publicado en el 2008, con el fin de determinar el rol de la tuberculosis en la población VIH positiva para el periodo de 1996-2005 , investigó la frecuencia de TB como primera causa de muerte en personas con VIH. Durante el periodo de estudio, 8,601 personas murieron por causas relacionadas al VIH/SIDA, de estas el 9% fueron a causa de TB y el 4.7% PCP. Las personas muertas a causa de TB, fueron más jóvenes (entiéndase menores a 45 años) (38.7% vs 32.4%, $p<0.001$) y menos educadas (entiéndase con un grado menor a escuela superior) (60.8% vs 52.7%, $p<0.0001$) que otros pacientes que murieron por otras causas. Lo que sustenta la hipótesis de que la TB es una enfermedad vinculada a la pobreza específicamente por asuntos de hacinamiento.

Respecto a estar bajo tratamiento de HAART, el 27.3% de las muertes por TB era entre personas en HAART (Saraceni, King, Cavalcante, Golub, Lauria, Moulton, Chaisson, & Durovni, 2008). En este estudio, los autores concluyen que a pesar de que HAART es una terapia que reduce las infecciones oportunistas, la TB puede ocurrir aun con un conteo de células CD4 altas. Lo que implica la importancia de mantener una vigilancia epidemiológica para evitar esta co-infección, tal y como en Puerto Rico ocurre a través del pareo de datos entre el sistema de Vigilancia SIDA y el de TB.

La tasa de incidencia de TB en Puerto Rico para el 2006 se estimó en 2.9 por cada 100,000 habitantes (Departamento de Saludb, 2011). Siendo esta tasa menor que en los Estados Unidos, donde es de 4.6 por cada 100,000 habitantes (Departamento de

Saludc, 2011). Los casos de TB en Puerto Rico han disminuido en un 60% en comparación del 2004-2013 (Departamento de Salud, 2014). Para el 2013, la tasa de incidencia para ese año fue 1.4 por 100,000 habitantes. La mortalidad en Puerto Rico es mayor que en los Estados Unidos, durante el 2012 el 25% de los casos diagnosticado con TB murieron.

Los datos disponibles para el 2006, se reportaron 112 casos de TB fueron reportados en Puerto Rico, de éstos 20 tenían co-infección con VIH (Departamento de Saludd, 2011). En grupos de más de 15 años con TB, el 91% se había realizado la prueba del VIH (Departamento de Salude, 2011). Lo que sugiere el compromiso del Estado con la vigilancia epidemiológica para esta co-infección.

En la Isla se han realizados estudios epidemiológicos con el objetivo de crear el perfil de esta condición, específicamente relacionado con las personas con VIH. Según Mayor, Gómez, Otero, Vilá, & Hunter (2001) el 4% de una cohorte de personas con VIH que también tenían TB de una clínica del área metropolitana de San Juan de Puerto Rico siendo similar a resultados en otros estudios en Puerto Rico con el 4.3% (Pérez-Perdomo, Pérez-Cardona, & Suárez-Pérez, 2000). En el estudio de Mayor, et. al; el 55% de los pacientes co-infectados murieron en los primeros 12 meses luego del diagnóstico de TB. De éstos, el 64% tenían TB como una de sus causas de muerte. De este estudio otros resultados fueron que el 68.4% de los casos eran mujeres, el 56.4% eran UDI y el 64.7% tenían también PCP. El riesgo de mortalidad siendo mujer con VIH y TB fue de 1.54 [IC95%: 0.77-3.11], el riesgo de morir teniendo VIH y TB y un conteo >200 de células CD4+T es de 4.14 [IC95%: 1.74, 9.91] y el riesgo de morir

teniendo la co-infección más el síndrome de adelgazamiento es de 3.09 [IC95%: 1.62, 5.89], siendo estas últimas dos estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Por otra parte, el estar bajo tratamiento de HAART disminuye en un 64% el riesgo de morir [IC95%: 0.44, 1.10], aunque este dato no fue estadísticamente significativo ($p=0.12$).

Más del 65% de las personas co-infectadas con VIH/TB no habían recibido ningún tratamiento antirretroviral, lo que puede explicar la supresión del sistema inmunológico. Aunque hay que resaltar que en este estudio el 75% de los casos fueron detectados antes del 1996 (cuando entrara el tratamiento de HAART al mercado). El 73% de los casos co-infectados fueron de personas que practicaban el uso de drogas intravenosas, una población que en otros estudios (Báez- Feliciano, et al., 2008; Naidoo, Naidoo, Padayatchi, & Karim, 2011) han demostrado su baja escolaridad y nivel socioeconómico. Lo que sustenta nuevamente, la relación de la TB con grupos de bajos recursos económicos.

La TB es una de las causas más importantes de muerte en personas con VIH/SIDA a nivel mundial. Sin embargo, cuando se refiere a Puerto Rico sólo el 3.7% de las muertes por VIH/SIDA son asociadas a TB (Mayor, et al, 2005). Lo que implica, que en la Isla hay otros factores que merecen ser evaluados como el riesgo de muerte en personas con VIH/SIDA. Algunas de estas serían el tratamiento de HAART y tiempo con la condición, siendo esta última un área aún no evaluada para Puerto Rico, ya que el estudio de Mayor, et al (2005) ha sido el único que ha trabajado las tendencias de mortalidad (general) y el periodo de estudio fue hasta el 2003. Esta información previa

es útil para dirigir este trabajo, con el objetivo de poder profundizar en un nuevo periodo de tiempo que pueda mostrar nuevas tendencias y explicaciones de así existir.

Finalmente, la literatura científica sobre causas de mortalidad relacionadas a SIDA ha sido muy documentada desde inicios de la epidemia. Sin embargo, luego de la introducción de HAART, las causas de mortalidad para las personas con VIH/SIDA han ido cambiando por enfermedades crónicas. En la siguiente sección se discute a profundidad estas nuevas causas, que aparentan ser una nueva tendencia para los casos en Puerto Rico.

2.11 Causas No Relacionadas al VIH/SIDA

2.11.1 Diabetes Mellitus y otros Desórdenes Metabólicos

La diabetes es una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en Puerto Rico. Cada año los casos de esta enfermedad aumentan sin discriminar por edad o sexo (Departamento de Salud, 2008). La diabetes afecta a más de 20 millones de estadounidenses y alrededor de 40 millones tienen prediabetes (diabetes tipo 2 temprana) (NIHd, 2011). Los factores asociados a esta enfermedad como lo son: obesidad y la inactividad física, lo que hace más difícil poder desarrollar estrategias que ayuden a su disminución. En términos de su definición, la diabetes es causada in nivel insuficiente de producción de insulina, resistencia a ésta o ambas. La insulina es una hormona producida por el páncreas para controlar la glucemia (NIHd, 2011). Existen dos tipos de diabetes: I y II. La diabetes tipo I se caracteriza porque el cuerpo no produce o produce poca insulina y es necesario inyecciones diarias de esta hormona y

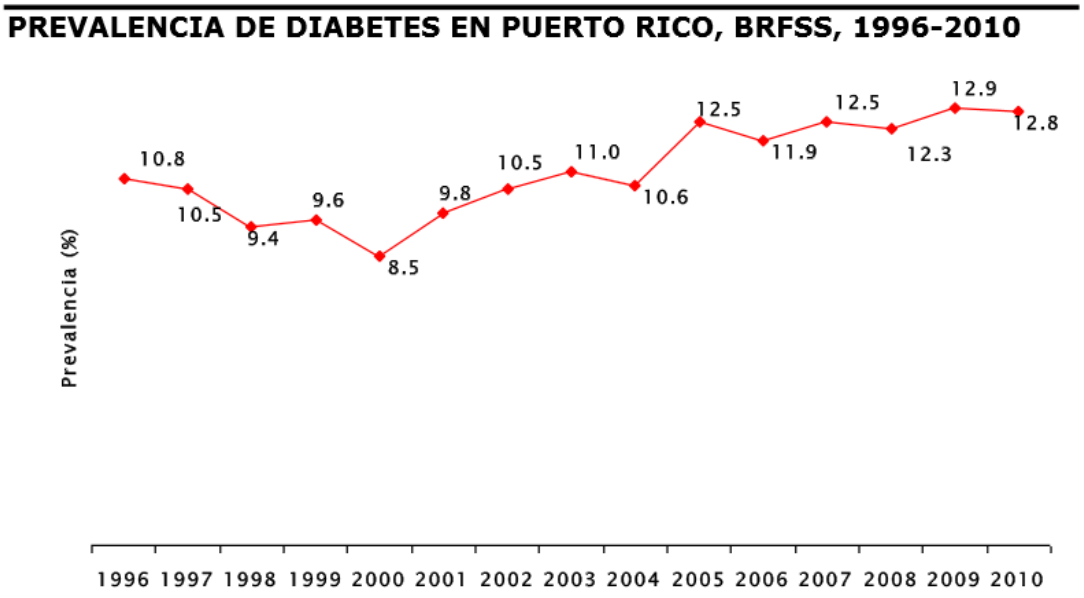
es más común en edades tempranas. En la diabetes tipo 2 las personas desarrollan resistencia a insulina por lo que no la utilizan efectivamente. La insulina se produce en una cantidad adecuada al comienzo de la enfermedad, esta es una hormona producida por las células beta del páncreas. Esta hormona se une a los receptores de las células permitiendo la entrada y utilización de glucosa por las células (American Diabetes Association [ADA], 2003; Bishop, Zimmerman, & Roesler, 1998).

En presencia de obesidad e hiper insulinemia, las células beta del páncreas desarrollan insuficiencia, o sea que disminuyen su función. Esta disminución en función causa una reducción en la cantidad de insulina liberada al torrente sanguíneo; eventualmente la producción de insulina por el páncreas cesa; lo que se conoce como fallo pancreático con la subsiguiente sintomatología típica de diabetes tipo 2 (CDC, 2011). Las personas con diabetes tipo 2 presentan una gama variada de complicaciones que incluyen enfermedades cardiovasculares, micro-vasculares y neuropatía. Los síntomas de la diabetes dependen de su tipo aunque son parecidos. Para diabetes tipo I los síntomas son: fatiga, aumento de la sed, aumento de la orina, náuseas, vómitos y pérdida de peso a pesar del aumento del apetito. Para la diabetes tipo II algunos síntomas son: visión borrosa, fatiga, aumento del apetito, aumento de la sed y aumento de la orina (CDC, 2011).

Según estadísticas del Departamento de Salud, en Puerto Rico se estima que se estima que 13 de cada 100 puertorriqueños tiene diabetes (Departamento de Salud, 2008). Según la distribución de edad, el grupo más impactado es las personas de más de 65 años, donde su incidencia es de 29 por cada 100 personas. En relación a nivel

escolar, el grupo más afectado es el de las personas que no tienen completaron su escuela superior (evidenciando así una disparidad en salud por clase social). Se estima que 23 puertorriqueños de cada 100 dentro de este grupo tienen diabetes. Para el 2010, se estimó la prevalencia de diabetes en Puerto Rico en 12.8% ("Behavioral Risk Factor Surveillance System"; BRFSS, por sus siglas en inglés). A continuación la gráfica 1 presenta la tendencia en la prevalencia de diabetes en Puerto Rico.

Gráfica 1: **Prevalencia de diabetes en Puerto Rico, 1999 – 2010.**

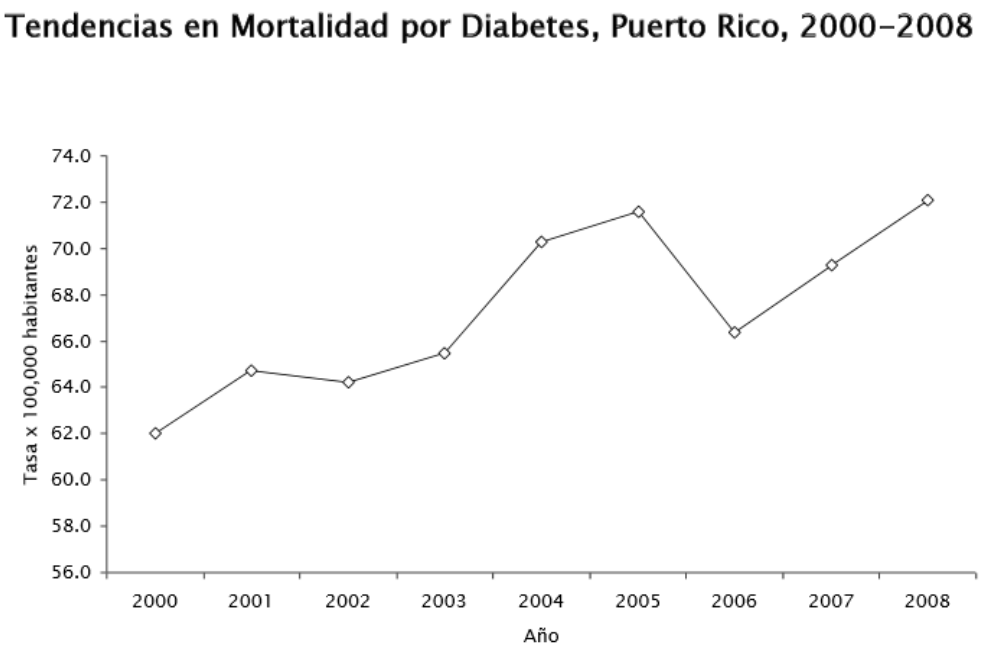


Fuente: Centro de Diabetes para Puerto Rico, 2014

En relación al nivel económico, el grupo más afectado es el de las personas que recibieron un ingreso anual menor de $15,000. Se estima que 19 puertorriqueños de cada 100 dentro de este grupo tienen diabetes. Según los datos más recientes de

mortalidad, en el 2006 la diabetes ocupó la tercera causa de muerte en Puerto Rico con aproximadamente 48 muertes de cada 100,000 personas (Departamento de Salud, 2008). La región más impactada es Aguadilla con una prevalencia de (15.6%), seguido de Arecibo (13.9%), Fajardo (13.8%) y Ponce (13.6%) (Departamento de Salud, 2008). A continuación la gráfica 2 presenta la tendencia en mortalidad por Diabetes para Puerto Rico.

Gráfica 2: **Tendencia en mortalidad por Diabetes, Puerto Rico, 2000 – 2008.**



Fuente: Centro de Diabetes para Puerto Rico, 2014

Recientemente, la diabetes y el síndrome metabólico se han relacionado a causas de muertes en personas con VIH/SIDA, esto como consecuencia de los tratamientos de HAART (Nelson, Chitale, & Celentano, 2007). Estos cambios se han

visto en reporte de caso (Tien, et al., 2007) y estudios observacionales (Wand, et al.2007), como diseños transversales y de cohorte prospectiva (Bakari, et al., 2007). Las terapias de HAART en específico, aquellas que incluyen PI, han sido asociadas al desarrollo de co-morbilidades crónicas como: síndrome metabólico, DM tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (Tien, et al., 2007; Wand, et al., 2007; Bakari, et al., 2007; Grunfeld, 2002). Se ha demostrado que los PI's bloquean estimulación de insulina a partir de 30 minutos de haber administrado la dosis en personas VIH negativas (Noor, et al., 2002). Sin embargo, a pesar que los factores tradicionales de riesgo para DM no están exentos en las personas con VIH, ciertamente, aquellos factores como terapias y co-infección con el Virus de hepatitis C (VHC) han sido poco evaluados. A continuación se presentan algunos estudios dirigidos a evaluar esta asociación y los factores de riesgo, tanto los tradicionales como los noveles.

En un estudio de cohorte prospectivo de mujeres a nivel nacional en los EEU durante los años 2000-2006, un mayor número de mujeres con VIH (116) desarrollaron DM versus 36 mujeres sin VIH en un periodo de 6,802 años-persona. La tasa de incidencia en mujeres con VIH que habían iniciado en HAART con PI era de 2.50 en 1,000 años persona versus 2.89 en 1,000 años persona en mujeres con VIH y tratamiento en HAART sin PI. En mujeres con VIH que no habían entrado a estas terapias, la tasa de incidencia era de 1.53 por 1,000 años persona, lo que establece un riesgo mayor para mujeres positivas en HAART y específicamente con PI's en comparación con que aquellas mujeres que recibieron otras combinaciones de terapias (Tien, et al., 2007). En mujeres infectadas con VIH y que en su terapia tenían NRTI se

reflejó un aumento en el riesgo para desarrollar DM comparado con aquellas mujeres positivas sin NRTI en su terapia donde su *relative hazard* (RH) 1.81 [IC95%:0.83, 3.93] p>0.05. Estos resultados indican que la exposición a terapias antiretrovirales, en específico, NRTI aumenta el riesgo de desarrollar DM en mujeres con VIH (Tien, et al., 2007).

En otro estudio de cohorte prospectiva, compuesto de 212 clínicas que incluye países de Europa, a los Estados Unidos, Argentina y Australia, y con una muestra de 33,389 pacientes se estimó una incidencia de DM de 1.11 [IC95%: 1.07-1.15], p=0.0001, ajustando por variables de confusión como: índice de masa corporal, etnicidad, fumar, terapia antirretroviral y niveles de colesterol en sangre. Específicamente, el riesgo era mayor en aquellas personas que usaban el medicamento *Stavudine* (NRTI), RR=1.19 [IC95%: 1.15-1.24], p=0.0001, que otros medicamentos en la terapia antirretroviral. Concluyendo que es plausible una relación entre NRTI y el desarrollo de resistencia a la insulina (De Wit, et al, 2008). Butt, et al. (2004) que también realizaron un estudio para estimar el riesgo de desarrollar DM en pacientes co-infectados con VIH y el VHC, se encontró un HR=1.39 [IC95%: 1.27, 1.53], p=0.05 en personas en tratamiento con HAART.

Otro asunto vinculado directamente con la DM es el síndrome metabólico. Según el National Cholesterol Education Program [NCEP] este síndrome es conocido en la literatura como un factor de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2 y CVD (NCEP, 2002). En un estudio realizado en Estados Unidos, donde una cohorte de 881 adultos

que habían iniciado en ART, se estimó la prevalencia e incidencia de síndrome metabólico luego de comenzar la terapia antiretroviral. El "*hazard risk"* de desarrollar DM tipo 2 obtenido fue de 4.34 [IC95%: 1.83, 10.25, p=0.001]. La incidencia de síndrome metabólico fue también significativamente asociada al aumento de riesgo de DM tipo 2 [RR= 4.89, IC95%: 2.22, 10.78, p<0.0001], en personas en ART en comparación con las que no estaban bajo este tratamiento. Siendo un estudio donde se puede establecer la relación causa, como parte de sus fortalezas como estudio de cohorte, los autores concluyeron que estar en terapia antirretroviral aumenta el riesgo de desarrollar síndrome metabólico (Wand, et al., 2007).

En Puerto Rico, no hay estudios publicados sobre la asociación de personas con VIH y DM o relacionados al síndrome metabólico. Lo que hace importante poder describir esta posible asociación que ya se ha establecido en la literatura científica.

2.11.2 Enfermedades cardiovasculares

Según la OMS, las enfermedades cardiovasculares (CVD, por sus siglas en inglés) son la causa principal de muerte en el mundo; la enfermedad de las arterias del corazón (enfermedad coronaria) es la que más contribuye a la mortalidad y morbilidad (WHO, 2011). Para el año 2004, la OMS estimó que alrededor de 17.1 millones de personas murieron a causa de las CVD, las cuales representaron el 29% de todas las muertes registradas en el mundo para ese año. De estas muertes, se estima que 7.2 millones fueron por enfermedad del corazón y 5.7 millones por infarto. Para el 2020, se espera un incremento alarmante en la mortalidad en los países en vías de desarrollo, que pasaría del 25% al 40% de la mortalidad global tomando en cuenta el año 1990 como

punto de partida (WHO, 2011). Para el 2030, se espera que 23.6 millones de muertes sean a causa de las CVD's en el mundo. También, se estima que 20 millones de personas sobreviven a un infarto al miocardio (MI, por sus siglas en inglés) o accidente cerebrovascular anualmente y, que éstos requieren de un cuidado continuo y costoso, el cual es difícil de sufragar en países de bajos ingresos (WHO, 2011). En otras palabras las CVD's, no tienen límites geográficos o socioeconómicos en cuanto a su morbilidad y mortalidad (WHO, 2011).

En EE.UU., las enfermedades cardiovasculares han sido la primera causa de muerte en los pasados 80 años y representan una de las mayores causas de discapacidad en el país (CDC, 2007). Más de 61 millones de estadounidenses padecen de algún tipo de enfermedad cardiovascular, incluyendo hipertensión, enfermedad coronaria, derrame cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva y otras afecciones (AHS, 2011; CDCb, 2009). La tasa de hipertensión ajustada por edad en los EE.UU. para el periodo de 2005-2006 fue de 30.2%. En cuanto a mortalidad, más de 2,600 estadounidenses mueren todos los días a causa de las enfermedades cardíacas, lo que representa un promedio de una muerte cada 33 segundos (AHS, 2011).

Para el año 2002, el costo aproximado de las enfermedades cardiovasculares para la nación estadounidense ascendió a $329.2 millones de dólares, incluyendo los gastos de asistencia médica y falta de productividad (AHS, 2011). Del mismo modo, estas enfermedades son la principal causa de muerte en Puerto Rico. En el año 2003, la tasa de mortalidad para estas enfermedades fue de 26.3 por cada 100,000 habitantes,

para el 2004 fue de 39.32 y para el 2005 fue de 30.8, siendo el equivalente al 19% de las muertes totales en Puerto Rico (Estadísticas Vitales, 2003 y 2005).

Entre los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular se encuentran: fumar, hipertensión, colesterol plasmático elevado, estrés, obesidad, edad avanzada, diabetes, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, sedentarismo, dietas ricas en grasas y recientemente con VIH, siendo el hábito a fumar uno de los más impactantes (Texas Heart Institute [THI], 2011; Grunfeld, et al., 2008). Según Jonas, et al. (1992), las personas que fuman tienen 70% mayor riesgo de padecer enfermedad coronaria fatal comparando con las que no fuman y que la incidencia de enfermedad no fatal y muerte repentina es cuatro veces mayor en fumadores que en no fumadores.

Recientemente, se ha observado un aumento en el número de personas con VIH/SIDA (De Wit, et al, 2008) en un estudio realizado en 21 países de Europa, Australia y Estados Unidos, donde se asocia el virus con CVD (Grinspoon, et al., 2008; Friis-Moller, et al., 2004). Estudios en varios países como los países anteriormente mencionados, han encontrado un aumento en los casos de CVD en personas con VIH/SIDA asociados tratamientos antiretrovirales (American Heart Association [AHA], 2008; DAD, 2003; Currier, et al., 2008; Dubé, et al., 2008; Grinspoon, et al., 2008). Específicamente, algunas de los efectos secundarios de la terapia de HAART son: disfunción del endotelio, aumento en la permeabilidad del endotelio, resistencia de insulina, aumento acelerado de lípidos en las paredes de las arterias, inflamación persistente y activación del sistema inmune, lipodistrofia, entre otras (Dubé, et al., 2008). Además, en personas con VIH/SIDA se ha asociado los factores de riesgo

tradicionales para CVD como: edad, obesidad, sedentarismo y fumar. Siendo este último un factor de riesgo prevalente en personas con VIH/SIDA (AHA, 2008; Grinspoon, et al., 2008). Lo que apunta en la discusión vigente es sí este aumento en CVD's se debe al tratamiento de HAART o a que las personas con VIH tienen varios de los riesgos tradicionales para desarrollar la enfermedad (Currier, et al, 2008). Para una análisis a profundidad de este tema, a continuación, se presentan varios estudios epidemiológicos sobre la asociación de CVD's y las personas con VIH/SIDA.

Los estudios epidemiológicos sobre la asociación de VIH, CVD y HAART han recorrido diversos diseños de investigación desde: transversal, estudios prospectivos y meta-análisis. Las revisiones de literatura sistemáticas que se han hecho sobre el tema señalan, la asociación consistente entre VIH/1 y el desarrollo de CVD's, estas revisiones también hablan sobre cómo se nota un aumento para esta causa en la mortalidad de pacientes con VIH/SIDA luego de la introducción de HAART (Grinspoon, et al., 2008; Friis-Moller, et al., 2004; Lohse, Pedersen, Kronborg, Gerstoft, Sorensen, Vaeth, & Obel, 2007). Aunque, igualmente hay literatura que indica que antes de HAART, ya las personas con VIH/SIDA mostraban anormalidades en lípidos (un indicador para CVD), pero siendo estos estudios menos frecuentes que los que se encuentran a favor de la asociación luego de HAART (Grundfeld, et al., 1991; Grundfeld, & Feingold, 1992; Shor-Posner, et al., 1993). A pesar, de que existen datos que avalan el problema de dyslipidemia en las personas con VIH/SIDA antes de HAART, hay un estudio prospectivo en HSH y hombres bisexuales, con más de 20 años de seguimiento y una muestra de 5,622 participantes en EEUU, que indica que hubo un

cambio luego del nuevo tratamiento (Riddler, et al., 2003). En este estudio los participantes iban a sus citas y en ellas se les hacía un examen físico, se le tomaba historial médico y se les realizaban pruebas de laboratorio, con el fin de poder obtener un cuadro médico de cada uno de ellos. Entre los resultados más relevantes del estudio se encuentra la diferencia de niveles totales de colesterol en sangre, donde los participantes en su última visita, antes de comenzar en HAART, en promedio el 4% tenía niveles de ≥240mg/dL versus el 27% de los participantes que acudieron a su primera visita luego de comenzar en HAART (Riddler, et al., 2003).

Consistentemente, en la literatura cuando se habla de esta asociación también se habla del efecto de uno de los medicamentos de la terapia combinada, los PI's (Dubé, et al., 2008; Currier, et al., 2008). Los PI's pueden causar disfunción del endotelio, resistencia de insulina y el desarrollo de arterosclerosis (Dubé, et al., 2008). Se conoce que el VIH/1 causa daños estructurales y de función a órganos como el corazón, y que incluso, aún con HAART el virus persiste en las células de estos órganos como el miocardio (Orenstein, 2007). Los PI's predisponen a las personas con VIH a sufrir un MI (Dubé, et al., 2008). Las personas con VIH/SIDA tienen mayor riesgo de ser hospitalizados por MI en comparación con personas negativas (Klein, Hurley, Quesenberry, & Sidney, 2002). El riesgo relativo para MI en personas con VIH/SIDA ha aumentado siendo aproximadamente entre 1.7 y 1.8 veces de mayor riesgo para los que tienen la enfermedad (Grinspoon, et al., 2008). En un estudio de cohorte prospectivo realizado en varios países de Europa y Estados unidos por el *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs* (DAD) *Study Group* (Friis-Moller, et

al., 2004), con una muestra de 23, 437 participantes, el 1.5% desarrolló MI. Con una incidencia de 3.7 por cada 1,000 años persona, donde el 29% de los casos fueron fatales siendo el equivalente al 10% de las muertes totales de la muestra. En este estudio se estimaron los riesgos relativos para tratamiento antirretroviral y desarrollo de MI, encontrando una dosis respuesta, estadísticamente significativa ($p<0.001$), respecto al tiempo con el tratamiento. Un riesgo relativo de 1.16 IC95% [1.09, 1.23] por cada año expuesto al tratamiento (estimado para un periodo de 6 a 7 años de uso). Específicamente, para PI's y el riesgo para desarrollar MI fue de 1.16 IC95% [1.10-1.23] y para NNRTI's fue de 1.05 IC95% [0.98-1.13], para este último no se encontró significancia estadística ($p>0.05$).

Según Hsue et al. (2008), ante los nuevos retos para un mejor tratamiento para las personas con VIH/SIDA, es necesario llevar el protocolo establecido por la American Heart Association [AHA] de realizar un examen físico, pruebas de laboratorios y un electrocardiograma rutinariamente para monitorear cambios en esta población. Las recomendaciones hablan sobre que si ya se conoce que las personas con VIH/SIDA tienen mayor posibilidad de desarrollar anormalidades cardiovasculares y que a menudo no son diagnosticadas ni tratadas; el tener un protocolo estándar para estos pacientes puede tener un impacto en su morbilidad y mortalidad (Dube, et al., 2008).

Los estudios realizados para estimar el riesgo de desarrollo de CVD en personas con VIH/SIDA han sido consistentes luego de la época de HAART, pero una de sus limitaciones estriba en la necesidad de mirar individualmente los medicamentos que

componen esta terapia. Ciertamente, para evaluar mortalidad de VIH/SIDA en Puerto Rico es necesario tener en cuenta estas consideraciones y recomendaciones hechas por grupos de expertos en el área.

2.11.3 Otras Causas No Asociadas al VIH/SIDA

Entre otras causas de muertes no asociadas a VIH/SIDA se encuentran eventos violentos, malignidades, etc. Estas causas se encuentran entre las primeras causas de muertes en los países desarrollados. Para Puerto Rico, en el año 2010, los homicidios ocuparon la posición número nueve (9) con una tasa ajustada por edad de 17.6 muertes por cada 100,000 habitantes (Figueroa-Rodríguez, 2014).

Principalmente, los tumores malignos son de común desarrollo en la población en general. Las neoplasias fueron la segunda causa de muerte en la población puertorriqueña para el año 2010. La tasa general de cáncer a nivel mundial ajustada por edad es de 231.3 casos por cada 100,000 habitantes; para los Estados Unidos de 332.2 casos por cada 100,000 habitantes y para Puerto Rico 306.1 casos por cada 100,000 habitantes (Reporte Anual, Cáncer en Puerto Rico, 2011).

Estas causas de muerte, principalmente asociadas a estilos de vida sedentarios, malos hábitos alimentarios han aumentado el desarrollo de las enfermedades crónicas. Siendo estas causas entre las principales de muerte en la población general.

2.12 Determinantes en el Progreso del Diagnóstico de VIH

Luego de la introducción de las terapias antiretrovirales, queda científicamente documentado que las tendencias de mortalidad por SIDA disminuyeron

significativamente. Ante este escenario, los estudios sobre mortalidad y sobrevivencia de VIH/SIDA se encargan de identificar determinantes que ayuden a poder identificar necesidades específicas en subpoblaciones con la enfermedad (Jiang, et al., 2013). Estudios han identificado que factores como la edad, sexo, modo de transmisión, nivel educativo, estatus civil, contaje de células CD4 interactúan en la expectativa de vida de las personas con VIH (Egger, et al., 2002; Zhang, Dou, Yu, Xu, & Jiao, 2008; Malta, Bastos, da Silva, Pereira, Lucena, et al., 2009; Lewden, Bouteloup, De Wit, Sabin, & Mocroft, 2012; Monge, Jarrín, Pérez-Hoyos, Ferreros, García-Olalla, et al., 2011).

En un estudio de cohorte retrospectiva con una muestra de n= 691 pacientes diagnosticados con VIH en China, el 6.22% de los casos de VIH murieron antes de progresar a SIDA. La edad mediana de diagnóstico fue de 3 años de edad. Mayor parte de los casos son a través de sexo hombre con hombre 48.63%. El 17.90% de los casos de VIH progresaron a SIDA al año luego de haberse diagnosticado; el 28.15% al segundo año de diagnóstico y el 57.27% de los casos a su tercer año de diagnóstico. En general, el 71.46% sobrevive para el periodo de observación de 10 años. Personas que fueron contagiadas por contacto heterosexual son más propensas a desarrollar SIDA en comparación con hombres que tuvieron sexo con hombres OR=1.81 [IC95%: 1.13, 2.89]. Las personas con VIH más educadas y bajo tratamiento de HAART son menos propensas a desarrollar SIDA OR=0.52 [p=0.001]. El 20.9% de las muertes en personas con VIH no son asociadas a las causas tradicionales de la enfermedad. El 71.49% de las personas con VIH sobrevivieron al periodo de estudio de Enero 1999 a Febrero 2012. De los casos de SIDA el 75.32% eran hombres, el 23.4% tenían un contaje de células

CD4 bajo (<50 cell/L) y el 68.94% estaban en recibiendo la terapia HAART. Este perfil descrito es importante tenerle como referencia en este trabajo de investigación, ya que es el mismo diseño de esta tesis doctoral y similar en su periodo de estudio.

En Mee-Kyung y colaboradores (2009), estimaron la proporción de sobrevida a 10 años en personas diagnosticadas con VIH. Ellos encontraron que las mujeres tenían 73% mayor probabilidad de sobrevida en comparación con los hombres de un 67% (p=0.008). Igualmente, la probabilidad sobrevida en el grupo de ≥50 años es de un 49% en comparación con grupos menores de edad tenían hasta un 81% de sobrevida (<0.001). Por otra parte, en Assefa & Wencheko (2012) en su análisis de sobrevida realizado con una muestra de personas en tratamiento de Etiopía encontraron que la probabilidad de sobrevida fue de HR=0.55 (IC95%: 0.37, 0.84), siendo 45% menor en los hombres. En Brasil (Malta, et al., 2015) encontró que la probabilidad de sobrevida en personas diagnosticadas a partir del 2002 tienen un 45% (IC95%: 0.52, 0.58) menor riesgo de morir que aquellos con diagnóstico antes de este periodo y aquellos con contaje de células CD4 >350 copias tienen 81% (IC95%: 0.17, 0.20) mayor probabilidad de sobrevida en comparación con aquellos a un contaje menor de 200 copias. Para Estados Unidos, el riesgo de morir de VIH/SIDA a 10 años es de 20.2% (IC95%: 19.2%, 21.3%) y las mujeres negras en comparación con los hombres negros tienen 7.9% (IC95%: 3.9%, 12.0%) y 7.2% (IC95%: 4.3%, 10.1%) de riesgo respectivamente (Lesko, et al., 2015).

Los estudios presentados muestran una reciente tendencia a algunos cambios sobre las características sociodemográficas y la sobrevida en personas diagnosticadas

con VIH/SIDA como el asunto del sexo. Asuntos importantes a monitorear en la epidemia para nuevas generaciones de diagnósticos.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1 Diseño del estudio

Para cumplir con los objetivos trazados se realizó un estudio de cohorte retrospectivo (Gordis, 2004; Kelsey, Whittemore, Evans, & Thompson, 1996), utilizando una base de datos secundaria que proviene del Sistema de Vigilancia de SIDA de Puerto Rico adscrito al Departamento de Salud, para estimar las tasas de muerte por causas específicas. Este sistema activo y continuo de las personas que viven con VIH recopila información que describe el perfil sociodemográfico de esta población en la Isla además de otras variables como el medio de contagio e información sobre su tratamiento y causa de muerte. Para este estudio se analizó el universo de personas vivas y muertas con VIH en Puerto Rico y que son parte del sistema de vigilancia del SIDA para el periodo de enero de 2003 a diciembre de 2011. El Sistema de Vigilancia SIDA tiene como misión el describir el perfil epidemiológico de los casos de VIH/SIDA en Puerto Rico de acuerdo a la definición provista por los CDC. El sistema de vigilancia es activo, los datos son actualizados constantemente y provienen de hospitales, consultorios médicos, organizaciones de base comunitaria y centros de inmunología del Departamento de Salud.

3.2 Hipótesis General

H_0 = La tasas (R_1) de causas específicas de muertes de las personas con VIH está relacionada a enfermedades asociadas al VIH/SIDA es igual que las tasas (R_2) de causas específicas de muertes no relacionadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_0}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

H_a = Las tasas (R_1) de causas específicas de muertes de las personas con VIH está relacionada a enfermedades asociadas al VIH/SIDA es menor que las tasas (R_2) de causas específicas de muertes no relacionadas a VIH/SIDA en las personas VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_a}\mathbf{:}\ R_1 < R_2}$$

3.3 Hipótesis específicas

3.3.1 Sexo

H_0 = La tasa (R_1) de hombres muertos es igual que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las mujeres que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_0}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

H_a = La tasa (R_1) de hombres muertos será distinta que la tasa de (R_2) de mujeres que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_a}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

3.3.2 Estadío Inmunológico

H_0 = La tasa (R_1) de estadío inmunológico (VIH/SIDA) es igual que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_0}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

H_a = La tasa (R_1) de estadío inmunológico (VIH) será distinta que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_a}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

3.3.3 Modo de Transmisión

H_0 = La tasa (R_1) de modo de transmisión (UDI, HET, HSH) es igual que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_0}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

H_1 = La tasa (R_1) de modo de transmisión por UDI será distinta que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_1}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

H_2 = La tasa (R_1) de modo de transmisión por HET será igual que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_2}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

H_3 = La tasa (R_1) de modo de transmisión por HSH será igual que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_3}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

3.3.4 Estado Civil

H_0 = La tasa (R_1) de grupos de estado civil es igual que la tasa de (R_2) en causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_0}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

H_1 = La tasa (R_1) de grupos de estado civil será distinta que la tasa de (R_2) en causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_1}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

3.3.5 Contaje de Células CD4

H_0 = La tasa (R_1) de contaje de células CD4 es igual que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_0}\text{: } R_1 = R_2}$$

H_1 = La tasa (R_1) de contaje de células CD4 será distinta que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_1}\text{: } R_1 \neq R_2}$$

H_2 = La tasa (R_1) de contaje de células CD4 será distinta que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_2}\text{: } R_1 \neq R_2}$$

3.4 Universo de la población

Para este estudio se analizó el universo de personas diagnosticadas con VIH en Puerto Rico que son parte del sistema de vigilancia SIDA durante el periodo de 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2011.

3.5 Muestra

a. Los sujetos a evaluar para este análisis de sobrevivencia son todos aquellos individuos que tuvieron una primera prueba positiva a VIH durante el periodo de 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2011. Dentro del Sistema de Vigilancia SIDA hay 9,298 individuos con una primera prueba positiva de VIH para el periodo de estudio.

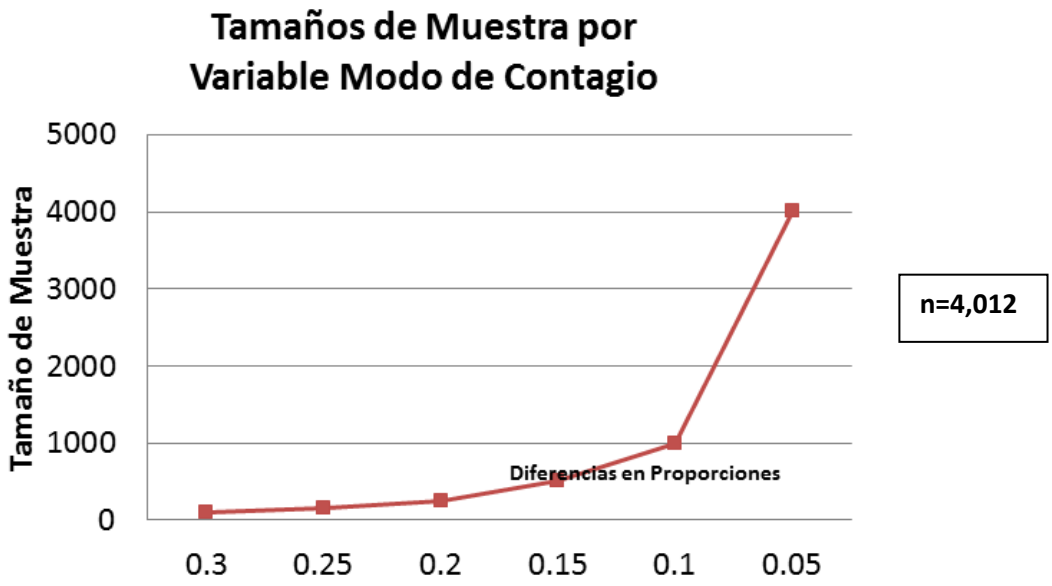
b. Los sujetos a evaluados para el análisis de mortalidad son todos aquellos individuos con una primera prueba positiva de VIH durante el periodo de 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2011 y que hayan muerto en o antes del 31 de diciembre de 2011. Un total de 2,060 muertes fueron evaluadas para los análisis de mortalidad.

c. Para términos de este estudio se ha estimado el número mínimo de sujetos a evaluar para lograr un poder estadístico de .80 y un alpha de .025 (one-sided test), de manera tal, que las diferencias a encontrarse puedan ser estadísticamente significativas. Se estimaron diferentes tamaños de muestra utilizando el cálculo de muestra de análisis de sobrevida para dos *Hazard Ratio* (Stattools, 2012). Para el cálculo de muestra en la variable de tratamiento (donde se hará una submuestra con los datos disponibles) se utilizaron las siguientes proporciones: H1 es indicativo de la probabilidad de morir en el grupo expuesto (muertes asociadas a VIH/SIDA) .70 y H2 como la probabilidad de morir en el grupo no expuesto (muertes no asociadas a VIH/SIDA) .30 (Smith, et al., 2010). Del mismo modo se calculó los

tamaños de muestra requerida según las variables de interés en los análisis secundarios: modo de contagio y contaje de las CD4. Para modo de contagio el grupo de referencia (grupo expuesto) es el de usuarios de drogas intravenosas por ser el grupo con mayor número de casos (Vigilancia SIDA, 2012) para una probabilidad de sobrevivencia de .45 y .55 para los otros medios de contagio (ver gráfica 1). Finalmente, para la variable de contaje de células CD4, el grupo expuesto es definido por el contaje menor a 200,000 cells/mm^3 con una probabilidad de .60 y el grupo no expuesto como aquellos que tengan un contaje mayor a 200,000 cells/mm^3 de CD4 con una probabilidad de .10 (ver gráfica 2). Donde a mayor contaje de células CD4, mayor la probabilidad de sobrevivencia (Fregonese, et al., 2012; Anglaret, et al., 2011). Para la variable de carga viral, la diferencia se establecerá de ≥ 100 000 copies/ml como alta y < 100 000 copies/ml baja. La probablididad de morir con una carga viral alta es de H1=.56 (Wood, et al., 2006).

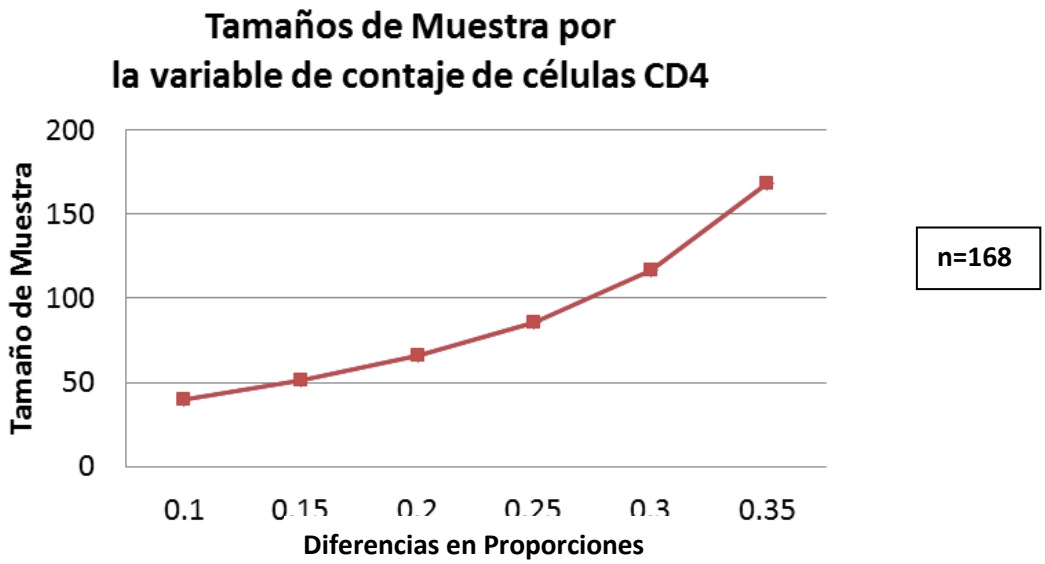
En resumen, las gráficas 3 y 4 muestran los distintos tamaños de muestra mínimo para cada grupo requerido según la variable de interés con un rango de diferencias en las proporciones de sobrevida (Marchenko, 2007; Stattools, 2012).

Gráfica 3: **Tamaños de muestra por variable de modo de contagio**



Asumiendo que H1 es 0.5 (categoría de uso de drogas intravenosa).

Gráfica 4: **Tamaños de muestra por nivel de contaje de células CD4**

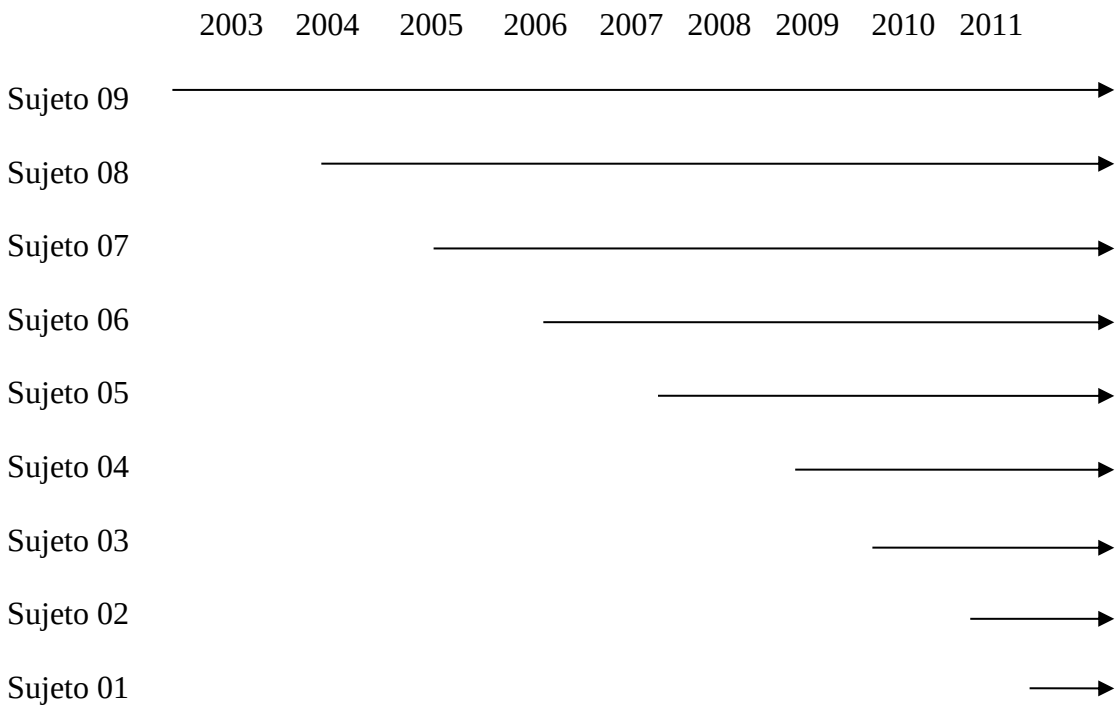


Asumiendo que H1 es 0.6 (categoría de contaje de células CD4).

3.6 Tiempo de Seguimiento

Los individuos elegibles para este estudio fueron aquellos que obtuvieron diagnóstico con VIH/SIDA durante el periodo de 1 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2011. Para términos del análisis de mortalidad y sobrevivencia estos individuos fueron seguidos hasta el 31 de diciembre de 2011, esperando en ellos el resultado de vivo o muerto. A continuación la tabla 4, presenta el tiempo de seguimiento.

Tabla 4: **Tiempo de seguimiento**



Sujetos diagnosticados con VIH/SIDA desde enero 1 de 2003 hasta 31 de diciembre de 2011, se dará seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2011.

3.7 Instrumento

Los datos utilizados en este estudio fueron recopilados por el sistema de vigilancia SIDA, el cual utiliza un instrumento estandarizado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) para recopilación de datos sobre los casos diagnosticados con VIH/SIDA (Ver Anejo C). Este instrumento tiene siete secciones las cuales son: (a) datos sociodemográficos, (b) información sobre los proveedores de salud, (c) historial del paciente, (d) datos de pruebas de laboratorio, (e) estatus clínico, (f) tratamiento/referidos de servicios y (g) estadío de infección de VIH. Además, de este instrumento, el sistema de vigilancia en conjunto con el registro demográfico del Departamento de Salud realizan pareos para identificar la causa de muerte de las personas que han sido reportadas como casos de VIH/SIDA (Ver Anejo C).

3.8 Definición de variables

Las variables del estudio se dividieron en dos categorías, variables dependientes e independientes. Las variables dependientes del estudio fueron las concernientes a las causas de muerte específicas. Se define, según la revisión de literatura y como establece el Registro Demográfico de Puerto Rico, como causa de muerte específica relacionada al VIH/SIDA las siguientes causales: Infecciones Oportunistas entre ellas; PCP, TB, Sarcoma de Kaposi, Toxoplasmosis cerebral y síndrome de adelgazamiento. Las causales no asociadas al VIH/SIDA, de manera general son causas no infecciosas, como: eventos cerebrovasculares, enfermedades del corazón, fallo hepático, fallo renal,

desórdenes neurológicos, desórdenes gastrointestinales, desordenes metabólicos (diabetes), sepsis, condiciones hematológicas no malignas y neoplasmas (excluye linfoma de non-Hodgkin y sarcoma de Kaposi) (Mayor, et al., 2005). Esta causa se eligió según el acta de defunción del sujeto, esta elección será a partir de la pregunta número 20 del acta de defunción, la misma lee:

> *"20. Causa de muerte: no significa la causa de morir. Significa la lesión o complicación que ocasionó la muerte."*

Esta pregunta es evaluada por personal del Sistema de Vigilancia SIDA y, es allí donde se establece si la causa es asociada a VIH/SIDA o no, esto según las definiciones del Registro Demográfico de Puerto Rico. Las tasas de mortalidad fueron ajustadas por una población estándar, la misma fue la estimada con los datos del Censo 2007 (población de mitad del periodo estudio).

A continuación se describen las variables que se encuentran la hoja de datos del Sistema de Vigilancia SIDA que fueron utilizadas para el estudio. Se presentan con su definición conceptual, los indicadores y la definición operacional, las cuales surgen de la hipótesis de interés.

Tabla 5: **Variables dependientes**

Variable	**Definición Conceptual**	**Indicador**	**Definición Operacional**
Causas de muerte especifica relacionadas al VIH/SIDA	Variable categórica nominal (dicótoma) que establece la causa de muerte de una persona con VIH/SIDA está relacionada a la enfermedad.	Causa de muerte según establecida en el Acta de Defunción del Registro Demográfico.	1= Si 2=No 8888=No se sabe
Causas de muerte especifica no relacionadas al VIH/SIDA	Variable categórica nominal (dicótoma) que establece si la causa de muerte de una persona con VIH/SIDA no está relacionada a la enfermedad.	Causa de muerte según establecida en el Acta de Defunción del Registro Demográfico.	1= Si 2=No 8888=No se sabe

Tabla 6: **Variables independientes**

Variable	**Definición Conceptual**	**Indicador**	**Definición Operacional**
Edad	Variable cuantitativa discreta que establece la edad actual de la persona con VIH/SIDA.	Edad en años	Edad al momento de morir.
Sexo	Variable dicótoma que establece el sexo de la persona con VIH/SIDA.	Sexo	1=Hombre 2=Mujer 3=Hombre a mujer 4=Mujer a hombre 5=Ambos sexos 6=Mujer viste como hombre 7=Travesti 8888=No se sabe

Estado marital	Variable categórica nominal que establece el estado marital de la persona con VIH/SIDA.	Estado marital	1=Casado y separado 2=Divorciado 3=Casado 4=Soltero y nunca casado 5=Viudo 6=Desconocido 7=Otro 8=No especifico
Estatus del diagnóstico	Variable categórica nominal que establece el estado inmunológico de la persona que murió con VIH/SIDA.	Estadío Inmunológico	1=VIH 2=SIDA
Estado vital	Variable categórica nominal que establece el estado vital de la persona con VIH/SIDA.	Estado vital	1=Vivo 2=Muerto 3=Desconocido
Educación	Variable categórica nominal que establece el nivel de educación de la persona con VIH/SIDA.	Grado escolar completado.	1=8vo grado o menos 2=Alguna escuela superior 3=Graduado de escuela superior (GED) 4=Algo de universidad o colegio 5=Grado universitario o colegio técnico 6=Post grado 7=Alguna escuela/ nivel desconocido 8888=Desconocido
Edad al momento del diagnóstico	Variable cuantitativa discreta que establece la edad actual de la persona con VIH/SIDA	Edad en años	Edad al diagnóstico
Modo de contagio	Variable categórica nominal que establece el modo de contagio de la persona con VIH/SIDA.	Conducta de riesgo	1= Sexo con hombre 2=Sexo con mujer 3=Usuario de drogas inyectables (no recetadas) 4=Recibido factor de coagulación para

			hemofilia/ desorden de coagulación 5=Trasplante de tejido 6=Trabajador en cuidado de salud o laboratorio 7=Factor de riesgo no documentado
Células CD4	Variable categórica que establece el contaje de células CD4 del individuo.	CD4	1= > 200,000 cells/mm^3 2= < 200,000 cells/mm^3 3=Desconoce
Tiempo	Variable cuantitativa discreta que establece el tiempo de diagnóstico a evento de estudio.	Meses	Meses con diagnóstico hasta el evento de estudio.

3.9 Informatización de los datos

La información de las variables de interés fueron obtenidas en el formato del programa estadístico de *Excel*, de esta manera los datos fueron incorporados al programa de análisis de datos *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS v19.0) y el programado *R*.

3.10 Control de calidad

Se realizó una muestra aleatoria del 3% de los datos para el control de calidad de los mismos. De manera tal, que antes del análisis de los datos se corrigió cualquier posible error en el cambio de los datos de un programa a otro.

3.11 Datos Perdidos

Para completar los datos perdidos relacionados con los tiempos de supervivencia utilizaremos un método de verosimilitud, en concreto el de imputación múltiple (modelos de Markov Monte Carlo) (Rubin, 1976). Las imputaciones múltiples son una práctica para completar los valores perdidos por valores plausibles en un banco de datos. Regularmente, esta práctica suele ser llamativa para casos con altos porcentajes de valores perdidos porque permite analizar datos incompletos (Lee & Carlin, 2012; MMWR, 2008; Rubin, 1976).

Los modelos de imputaciones múltiples han generado varias discusiones en la literatura científica sobre cuál es la manera correcta de crearlos. Sin embargo, lo que sí es un asunto concreto es, que cada caso donde se aplica el modelo es específico y particular a la necesidad del estudio. En un principio las discusiones sobre el modelo hablaban solo del criterio de eficiencia de las imputaciones (Rubin, 1976). Cuando se generaban los modelos con tan sólo calcular cuán eficiente era y si el mismo lograba al menos un 80% de eficiencia eran criterios suficientes para aceptar el modelo (Allison, 2012). Bajo la fórmula de Robin: 1/(1+F/M), donde F es el porcentaje de datos perdidos y M es el número de imputaciones a realizar. Con esta fórmula, no era necesario un gran número de imputaciones, aún hasta con un 50% de los valores perdidos, se lograba una alta eficiencia en el modelo (Allison, 2012).

Literatura más reciente, nos habla de cómo si bien la fórmula de Robin lograba eficiencia, esta conllevaba otros problemas como el aumento del error estándar y la cambios en la significancia estadística (Graham, 2007). White y colaboradores (2011)

sugieren que las imputaciones deben ser el mismo número o cercano a la proporción de valores perdidos. Sin embargo, esto también conllevaba otros problemas para el modelo, ya que se necesitan programados estadísticos que tengan la capacidad de imputar a altos números e iteraciones.

No existe una sola manera correcta de generar este modelo, la literatura nos muestra que existen diversas necesidades según los estudios y se debe adaptar el modelo éstas. Para este estudio se tomó la determinación de generar el modelo de imputaciones múltiples utilizando 10 imputaciones. Hay varias razones para esto: primeramente, imputar a 10 asegura el reducir el error estándar y problemas con el valor de p (significancia estadística). Segundo, 10 imputaciones garantizan una alta eficiencia según la teoría de Robin, que para este modelo es el 93.5% (Badler, Alsina, Puigsubirá & Vitelleschi, 2014; Robin, 1976).

Aunque estudios utilizando los datos de los sistemas de vigilancia de VIH a nivel de los Estados Unidos de América han utilizado hasta 20 imputaciones, aún en bancos de datos con más del 70% de los valores perdidos (MMWR, 2008; Irene-Hall, et al., 2008). Se reconoce que 10 imputaciones ayuda alcanzar la eficiencia adecuada para realizar posteriormente los análisis. Ante la similitud de características con estos estudios, se tomó la decisión de realizarlo de esta forma para este protocolo.

3.12Análisis estadístico

3.12.1 *Mortalidad*

3.12.1.1 Análisis Univariado

Se produjeron frecuencias absolutas y relativas para describir las variables de interés del estudio. Para la descripción de las variables continuas se realizó mediante diferentes medidas de tendencia central y dispersión como: media, mediana, desviación estándar y valores máximos y mínimos. Con el objetivo de determinar el porciento de cada causa de muerte específica y las frecuencias de las demás variables de interés presentadas en la tabla 2.

3.12.1.2Análisis bivariado

Se dividió el análisis bivariado en dos partes; en la primera parte de este análisis para determinar si existían diferencias en las tasas de muerte por causas específicas de muerte relacionadas al VIH/SIDA y en la segunda parte, para determinar diferencias en las tasas de muerte por causas específicas de muertes no relacionadas al VIH/SIDA. Para evaluar la hipótesis se utilizaron una Chi cuadrada (one sided test) (Rosner, 2006). Con el fin de cumplir el objetivo a.

Para completar el análisis bivariado, se evaluó diferencias estadística en las variables sociodemográficas, estadío de inmunológico y modo de contagio en los grupos de causas específicas de muerte relacionadas a VIH/SIDA versus las no relacionadas a través de una prueba Chi-cuadrada y la prueba de Mann-Whitney. Se utilizó valor de $p < 0.05$ en esta prueba para indicar la diferencia significativa entre ambos grupos con respecto a la variable de interés.

3.12.1.3Análisis multivariado

El análisis multivariado se realizaron 7 modelos de regresión de Cox y la prueba de significancia de logrank. El primer modelo de regresión de Cox fue para determinar el riesgo de mortalidad entre las causas específicas de muerte relacionadas a VIH/SIDA y las causas específicas de muertes no relacionadas a VIH/SIDA y **estadío inmunológico** controlando por posibles variables de confusión. Las variables identificadas como de confusión fueron: edad, sexo, nivel educativo y modo de transmisión. En este modelo, la variable dependiente es la presencia o ausencia de causas específicas de muertes relacionadas a VIH/SIDA y la variable independiente el estadío inmunológico.

El segundo modelo fue para determinar el riesgo de mortalidad entre las causas específicas de muerte relacionadas a VIH/SIDA y las causas específicas de muertes no relacionadas a VIH/SIDA y **modo de transmisión** controlando por posibles variables de confusión. Las variables identificadas de confusión fueron: edad, sexo, educación, región de salud, tratamiento antirretroviral y estadío inmunológico. En este modelo, la variable dependiente es la presencia o ausencia de causas específicas de muertes relacionadas a VIH/SIDA y la variable independiente el modo de contagio.

El tercer modelo de regresión de Cox fue para determinar el riesgo de mortalidad entre las causas específicas de muerte relacionadas a VIH/SIDA y las causas específicas de muertes no relacionadas a VIH/SIDA y **contaje de células CD4** controlando por variables de confusión. Las variables identificadas como de confusión fueron: edad, sexo, educación, región de salud, estadio inmunológico y modo de

contagio. En este modelo, la variable dependiente es la presencia o ausencia de causas específicas de muertes relacionadas a VIH/SIDA y la variable independiente el contaje de células CD4.

Los restantes cuatro modelos responden a las variables de sexo, nivel educativo, estado civil y grupos de edad. Todos estos ajustados por las diversas variables de confusión.

Finalmente, los siete modelos según los datos fueron evaluados en la revisión de literatura como posibles variables de confusión y asociaciones de interés. Como regla para la regresión de Cox, matemáticamente se expresará con un número entre 0 y 1 para determinar la posibilidad de desarrollar el evento de interés (Rosner, 2006). En términos epidemiológicos, el modelo de regresión de Cox permite estimar la probabilidad de que un individuo muera de un evento o una enfermedad.

Para el estudio se calculó el riesgo de morir (*Hazard Risk*, HR por sus siglas en inglés) a través del modelo de regresión de COX ajustando por las posibles variables de confusión para determinar si hay diferencias entre las prevalencias de causas específicas de muerte asociadas a VIH/SIDA versus las no asociadas y las variables independientes (estadío inmunológico, modo de transmisión, contaje células CD4). Con el fin de cumplir los objetivos específicos d, e, f y g.

Finalmente, para el análisis el modelo de regresión de Cox incluyó las variables que fueron significativas en el análisis bivariado y que mantuvieron su significancia en presencia de las demás variables. Este modelo es también conocido como de naturaleza aditiva. Los coeficientes β asociados a las variables independientes se interpretarán

como probabilidad de morir por causa especifica relacionada a VIH/SIDA o no estudiada para cada incremento de la variable independiente evaluada, ya sea manteniéndose constante o ajustando por el resto de las variables independientes a ser estudiadas. La ventaja de utilizar este modelo de regresión de Cox es que provee para realizar un análisis con un conjunto de factores (variables) para observar cómo éstos pueden afectar a la variable dependiente dicótoma.

3.12.2 Sobrevivencia

3.12.2.1 Análisis Univariado

Se produjeron frecuencias absolutas y relativas para describir las variables de interés del estudio. Para la descripción de las variables continuas se realizó mediante diferentes medidas de tendencia central y dispersión como: media, mediana, desviación estándar y valores máximos y mínimos. Con el objetivo de determinar el porciento de cada mediada de sobrevivencia por variables de interés presentadas en la tabla 2.

3.12.2.2Análisis bivariado

Se dividió el análisis bivariado en dos partes; en la primera parte de este análisis se determinó las medianas de muerte por variables de interés. La segunda parte se determinó su significancia estadística. Esto a través del método de Kaplan Meier y la prueba de significancia estadística de logrank. Se propone un valor de $p < 0.05$ en esta prueba para indicar la diferencia significativa entre las medianas con respecto a las variables de interés (Rosner, 2006).

Para completar el análisis bivariado, se evaluó si existían diferencias estadísticas en las variables sociodemográficas, estadío de inmunológico, tratamiento, y modo de contagio entre las medianas de cada uno de estas variables.

12.2.2.3Análisis multivariado

El análisis multivariado se realizaron la función de sobrevida por tres variables de interés: **sexo**, **modo de transmisión** y **estadío inmunológico**. Se realizó la prueba de significancia estadística de logrank. Para estos análisis se controló por variables de confusión. Las variables identificadas como de confusión fueron: edad, sexo, nivel educativo, estadío inmunológico y modo de contagio. Con el fin de cumplir los objetivos específicos h, i, y j.

3.13 Limitaciones del estudio

Algunas de la limitaciones del estudio sugerido son por la naturaleza del diseño de investigación propuesto. Entre ellas el no poder controlar por variables como los tipos de medicamentos que utilizaron los pacientes durante el periodo de estudio, ni su adherencia al tratamiento, ni tiempo en el tratamiento. Por otra parte, el realizar este estudio con una base secundaria de datos también se convierte en una debilidad para este estudio, ya que los datos se someten a la calidad del sistema de Vigilancia SIDA y el Registro Demográfico. Uno de estas limitaciones sería el no poder confirmar con autopsia la clasificación de la causa de muerte no para realizar los análisis. Otro posible sesgo es el de selección, ya que puede haber un subregistro de los casos de VIH/SIDA en la Isla. Evaluaciones previas al Sistema de Vigilancia SIDA, estimaron la

especificidad del mismo en 90.0%, aunque no se ha estimado su nivel de captación, si se conoce la distribución de las fuentes del sistema. El 52.5% de los casos que se reportan al sistema provienen de reportes de hospitales y las clínicas de inmunología del Departamento de Salud. Esta información permite conocer mejor la capacidad del sistema y su confiabilidad para realizar el análisis propuesto.

Aunque estos sesgos son por la naturaleza del diseño de estudio, se prevé herramientas estadísticas para poder minimizarlos como el modelo de imputaciones múltiples. Es necesario realizar el estudio propuesto con el fin de conocer la tendencia en mortalidad de VIH/SIDA a nivel poblacional en la Isla y con estos datos se puede cumplir el objetivo b y c. Además, los datos originados de este estudio pueden ser utilizados para desarrollar un nuevo diseño de investigación, como un estudio prospectivo, con el fin de poder hacer otros análisis más complejos y abarcadores que incluyan las variables que no pudieron ser evaluadas en este.

3.14 Fortalezas del Estudio

Un estudio de cohorte histórica permite estimar el riesgo hacia el evento de interés de este estudio, el cual es la probabilidad de morir bajo las condiciones descritas en los objetivos de este estudio. Además, la oportunidad de estimar a nivel poblacional para Puerto Rico las tendencias de mortalidad de VIH/SIDA y las características para su sobreviviencia. Poder establecer un perfil sobre las causas específicas de muerte en personas con VIH/SIDA en Puerto Rico, permitirá desarrollar estrategias de prevención que se ajusten a la necesidad de la Isla. Finalmente, este estudio permitirá desarrollar

recomendaciones específicas que incidan en fortalecer el Sistema de Vigilancia SIDA del Departamento de Salud.

3.15 Asuntos éticos

Este protocolo de estudio fue aprobado por el *Institutional Review Board* de la Escuela de Medicina de Ponce bajo el formato de *expedite* (Ver Anejo A). Igualmente se obtuvo la autorización de la Oficina de Vigilancia Sida (Ver Anejo B). Finalmente, para garantizar la confidencialidad de los datos, se le solicitó al Departamento de Salud-Oficina de Vigilancia SIDA que no entregar identificadores personales de los sujetos de salud.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

4.1 Introducción

En este capítulo se presenta los resultados obtenidos sobre mortalidad y sobrevivencia de VIH/SIDA en Puerto Rico para el periodo de estudio 2003-2011. El total de sujetos diagnosticados con VIH/SIDA para el periodo de estudio fue de 9,298 personas. Para asuntos de los análisis un total de 9,290 sujetos fueron evaluados.

4.2 Descripción de la muestra

4.2.1 Sexo, estado civil y nivel educativo

En este estudio el 71.0% (n= 6,593) de los sujetos que participaron fueron hombres. El 99.8% (n=9,271) fueron identificados como hispanos (ver tabla 7).

Tabla 7: **Edad mediana y promedio de los casos reportados con VIH/SIDA para el periodo 2003-2011**

Características socio-demográficas	**Total (%)**	**N**
Sexo		
Femenino	29.0	2,697
Masculino	71.0	6,593
Estado civil		
Casado y separado	0.8	71
Casado	7.9	735
Divorciado	5.0	465
Soltero	40.2	3,796
Viudo	2.1	197

Características	Total	N
No especificado	36.1	3,355
Otro	1.5	141
Desconocido	5.7	530

El promedio de edad de las personas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011 en Puerto Rico fue de 53.4 años. La mediana de edad fue de 53 años. La mediana de edad para el grupo de las personas muertas de 46 años. Para los hombres la edad promedio fue de 53 años y para las mujeres de 51 años. La edad promedio por modo de transmisión a través del uso de drogas inyectable fue de 51 años, a través de contacto heterosexual de 57 años, a través del contacto hombre sexo con hombre de 52 años, a través del dos exposiciones (uso de droga inyectable y hombre sexo con hombre) de 48 años y finalmente otros casos con un promedio de 54 años de edad (ver tabla 8).

Tabla 8: **Edad mediana y promedio de los casos reportados con VIH/SIDA para el periodo 2003-2011**

Variable	Promedio	Mediana
Muestra	53	53.4
Sexo		
Hombre	53	53.8
Mujer	51	52.3
Modo de Transmisión		
UDI	51	50.6
HSH	52	52.7
HET	57	57.6
UDI/HSH	48	46.4
Otros modos	54	53.7

4.2.2 Nivel educativo y grupo étnico

De las personas evaluadas en el periodo de estudio, 42.1% habían completado algún grado entre primero y octavo, 6.3% tenía algún grado en escuela superior, 7.6% completó el duodécimo grado, 5.9% completó estudios técnicos, grado asociado o algunos años de universidad y 3.1% completó un bachillerato, maestría o doctorado (ver tabla 9).

Por otra parte, el 99.8% de la población diagnosticada con VIH o SIDA en Puerto Rico para el periodo 2003-2011 se identificaron como hispanos.

Tabla 9: **Nivel educativo y grupo étnico de los casos reportados con VIH/SIDA para el periodo 2003-2011**

Variable	**%**	**N**
Nivel Educativo		
Algún grado entre 1-8vo	42.1	3,911
Algún grado en Esc. Superior	6.3	585
Diploma de Esc. Superior	7.6	706
Completó estudios técnicos, grado asociado o algunos años de universidad	5.9	548
Completó grado universitario	7.0	651
No disponible	31.1	2,889
Grupo Étnico		
Hispano	99.8	9,271
Otro	0.2	19

4.2.3 Modo de transmisión

Las personas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011 en Puerto Rico reportaron ser contagiadas en su mayoría por contacto heterosexual sin protección 39.1% (n=3,631). Seguido por el contacto el uso de drogas intravenosas 28.9% (n=2,685); el contacto homosexual sin protección 22.5% (n=2,090); exposición por uso de drogas intravenosas y contacto homosexual sin protección 3.1% (n=288); exposición perinatal 0.3% (n=29) y otras exposiciones no reportadas o identificadas con el 6.1% (n=567). A continuación se presenta la tabla 10 para más detalles.

Tabla 10: **Modos de transmisión de los casos reportados con VIH/SIDA para el periodo 2003-2011**

Variable	**%**	**N**
Modo de Transmisión		
UDI	28.9	2,685
HSH	22.5	2,090
HET	39.1	3,631
UDI/HSH	3.1	288
Pediátricos	1.6	29
Otros modos	4.8	567

4.2.4 Marcado biológico de la enfermedad

Contaje de células CD4

De las personas dentro del periodo de estudio la distribución del primer contaje de células CD4 reportado fue de: 43.7% para el grupo con <200copias; 31.1% para aquellos entre 200-499 copias y de 25.3% para aquellos con ≥500 copias. Finalmente, la distribución de contaje de células CD4 para sus resultados más recientes reportados

fue de: 38.1% para el grupo con <200copias; 30.9% para aquellos entre 200-499 copias y de 31.0% para aquellos con ≥500 copias (ver tabla 11).

Tabla 11: **Distribución de contaje de células CD4 de los casos reportados con VIH/SIDA para el periodo 2003-2011**

Variable	**%**	**N**
Primer Contaje de Células CD4		
<200 copias	43.7	4,060
200-499 copias	31.1	2,889
≥500 copias	25.3	2,341
Contaje de Células CD4 Reciente		
<200 copias	38.1	3,539
200-499 copias	30.9	2,871
≥500 copias	31.0	2,880

4.3 Análisis bivariado

Las tablas que se muestran a continuación presentan las pruebas de hipótesis para este estudio, según presentadas en el capítulo de método. Las hipótesis fueron presentadas de dos maneras: (1) general y (2) específicas de manera de comparar las variables de interés, para este estudio: sexo, nivel educativo, estado civil, modo de transmisión y marcadores biológicos (contaje de células CD4). A continuación se presentan por cada una de estas variables de interés.

4.3.1 Hipótesis General

H_0 = La tasas (R_1) de causas específicas de muertes de las personas con VIH está relacionada a enfermedades asociadas al VIH/SIDA es igual que las tasas (R_2) de causas específicas de muertes no relacionadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_0}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

H_a = Las tasas (R_1) de causas específicas de muertes de las personas con VIH está relacionada a enfermedades asociadas al VIH/SIDA es menor que las tasas (R_2) de causas específicas de muertes no relacionadas a VIH/SIDA en las personas VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_a}\mathbf{:}\ R_1 < R_2}$$

La hipótesis alterna obtuvo una X2 de 2683 con una significancia estadística de $p<0.001$. Lo que sugiere que hay diferencias estadísticamente significativas entre las causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en comparación con el grupo que muere por otras causas.

$$\boxed{\mathbf{H_a}\mathbf{:}\ R_1 < R_2}$$

4.3.2 Hipótesis Específicas

4.3.2.1 Sexo

H_0 = La tasa (R_1) de hombres muertos es igual que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las mujeres que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_0}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

H_a = La tasa (R_1) de hombres muertos será distinta que la tasa de (R_2) de mujeres que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_a}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

La prueba de hipótesis obtuvo una X2 de 8.6 con una significancia estadística de p=0.0033. Lo que sugiere que hay diferencias estadísticamente significativas entre los hombres y mujeres que mueren con VIH/SIDA para el periodo de estudio 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_a}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

4.3.2.2 Estadío Inmunológico

H_0 = La tasa (R_1) de estadio inmunológico (VIH/SIDA) es igual que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_0}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

H_a = La tasa (R_1) de estadio inmunológico (VIH) será distinta que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_a}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

La prueba de hipótesis obtuvo una X2 de 916.2 con una significancia estadística de $p<0.001$. Lo que sugiere que hay diferencias estadísticamente significativas entre los casos VIH en comparación con los casos SIDA que mueren con VIH/SIDA para el periodo de estudio 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_a}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

4.3.2.3 Modo de Transmisión

H_0 = La tasa (R_1) de modo de transmisión (UDI, HET, HSH) es igual que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_0}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

H_1 = La tasa (R_1) de modo de transmisión por UDI será distinta que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_1}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

H_2 = La tasa (R_1) de modo de transmisión por HET será igual que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_2}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

H_3 = La tasa (R_1) de modo de transmisión por HSH será igual que la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_3}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

La prueba de hipótesis obtuvo una X2 de 216 con una significancia estadística de $p<0.001$. Lo que sugiere que hay diferencias estadísticamente significativas entre los modos de transmisión del VIH y morir por VIH/SIDA para el periodo de estudio 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_1}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

4.3.2.4 Estado Civil

H_0 = La tasa (R_1) de grupos de estado civil es igual que la tasa de (R_2) en causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_0}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

H_1 = La tasa (R_1) de grupos de estado civil será distinta que la tasa de (R_2) en causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_1}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

La prueba de hipótesis obtuvo una X2 de 1016 con una significancia estadística de $p<0.001$. Lo que sugiere que hay diferencias estadísticamente significativas entre el estado civil y morir por VIH/SIDA para el periodo de estudio 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_1}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

4.3.2.5 Contaje de Células CD4

H_0 = La tasa (R_1) de contaje de células CD4 (primer reportado, más bajo, reciente) es igual para la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_0}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

H_1 = La tasa (R_1) de contaje de células CD4 (primer reportado y más reciente) será distinta para la tasa de (R_2) de causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_1}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

La prueba de hipótesis obtuvo una X2 de 524.7 y 983 (primer reportado y más reciente; respectivamente) con una significancia estadística de $p<0.001$. Lo que sugiere que hay diferencias estadísticamente significativas entre los diversos contaje de células CD4 y morir por VIH/SIDA para el periodo de estudio 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_2}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

4.3.2.6 Nivel Educativo

H_0 = La tasa (R_1) de grupos de nivel educativo es igual que la tasa de (R_2) en causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_0}\mathbf{:}\ R_1 = R_2}$$

H_1 = La tasa (R_1) de grupos de nivel educativo será distinta que la tasa de (R_2) en causas de muertes asociadas a VIH/SIDA en las personas que murieron con VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011.

$$\boxed{\mathbf{H_1}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

La prueba de hipótesis obtuvo una X2 de 142 con una significancia estadística de $p<0.001$. Lo que sugiere que hay diferencias estadísticamente significativas entre el nivel educativo y morir por VIH/SIDA para el periodo de estudio

$$\boxed{\mathbf{H_1}\mathbf{:}\ R_1 \neq R_2}$$

A continuación se presenta la tabla 12 que contiene el resumen de las pruebas de hipótesis para las diversas variables de interés respecto a morir de una causa asociada a VIH/SIDA.

Tabla 12: **Prueba de hipótesis para las variables de interés respecto a morir a causa de VIH/SIDA**

Variable	X2	P	Df
Causa de Muerte Asociada VIH/SIDA	8.6	0.0033*	1
Sexo	8.6	0.0033*	1
Estadío Inmunológico	916.2	<0.001*	1
Modo de Transmisión	216	<0.001*	5
Estado Civil	1018	<0.001*	8
Contaje CD4			
Primero	524.7	<0.001*	2
Más Bajo	485.6	<0.001*	2
Reciente	983.0	<0.001*	2
Nivel Educativo	142.0	<0.001*	8

*Estadísticamente significativo.

4.3.3 Análisis de Mortalidad

Los análisis de mortalidad se realizaron con un total de 2,060 sujetos muertos de un universo de 2,068. Ocho casos fueron eliminados por falta de fecha de diagnóstico antes de la muerte. La tasa de mortalidad cruda para VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011 fue de 52.3 casos por cada 100,000 personas. La tasa de mortalidad ajustada por edad para VIH/SIDA durante el periodo de 2003-2011 fue de 12 casos por cada 100,000 personas. Esta tasa fue ajustada por los datos de la Encuesta de Comunidad con la población estimada para 2007 (mitad del periodo de estudio). La tasa de fatalidad

para VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011 fue de 22.2%. A continuación se presenta la tabla 13 resumen para los datos generales de mortalidad.

Tabla 13: **Tasas de mortalidad cruda y ajustada para VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011**

Indicador de Mortalidad	**Casos**
Tasa Cruda de Mortalidad	52.3 por cada 100,000 personas
Tasa Mortalidad Ajustada por Edad	12 por cada 100,000 personas
Tasa de Fatalidad	22.2%

*La tasa fue ajustada por la población de Puerto Rico a 2007 (año mitad del periodo estudiado).

Las características sociodemográficas para las personas muertas con diagnóstico, el 73.6% eran hombres, el 23.5% murió por una causa asociada a VIH/SIDA, 41.3% se habían contagiado por uso de drogas intravenosas, el 50.2% no había completado la escuela superior, el 47.6% eran solteros y >65% tuvo su contaje de células CD4 por debajo de 200 copias. A continuación la tabla 14 presenta los detalles de estas características.

Tabla 14: **Características sociodemográficas de las personas muertas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo 2003-2011**

Variable	**%**	**N**
Sexo		
Hombre	73.6	1,516
Mujer	26.4	544
Modo de Contagio		
UDI	41.3	851
HSH	15.5	319
HET	35.6	733
UDI/HSH	2.8	58
Otros modos	4.8	99
Nivel Educativo		
Algún grado entre 1-8vo	41.1	847
Algún grado en Esc. Superior	10.1	208
Diploma de Esc. Superior	6.1	126
Completó estudios técnicos, grado asociado o algunos años de universidad	2.8	58
Completó grado universitario	2.3	47
Otros	37.6	774
Primer Contaje de Células CD4		
<200 copias	65.0	1,339
200-499 copias	23.8	490
≥500 copias	11.2	230
Contaje de Células CD4 Reciente		
<200 copias	67.2	1,384
200-499 copias	21.2	437
≥500 copias	11.6	239

Para las tasas de mortalidad específica se crearon la categoría de causas asociadas a VIH/SIDA (infecciones oportunistas y tumores asociados a la enfermedad) y la categoría de causas no asociadas a VIH/SIDA (enfermedades cardíacas, eventos cerebrovasculares, diabetes mellitus, tumores malignos y otras). Para las primeras cinco causas de muertes no se encontraron asociadas a VIH/SIDA. Para la segunda causa de muerte fue la de mayor porcentaje relacionada a VIH/SIDA con el 16.8% de las muertes en comparación con aquellas no asociadas a la enfermedad. Estas tasas se presentan a continuación por las primeras cinco causas de muertes (según presentadas en el certificado de defunción).

Tabla 15: **Tasas de mortalidad específicas para personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011**

Causas de Muerte	**%**	**N**
1ra Causa de Muerte		
Asociada a VIH/SIDA	9.6	197
No Asociada		
Enf. Cardíacas	0.29	6
ECV	0.53	11
DM	0.19	4
TM	1.7	36
Otras	87.2	1,806
2da Causa de Muerte		
Asociada a VIH/SIDA	16.8	346
No Asociada		
Enf. Cardíacas	0.53	11
ECV	0.19	4
DM	0.49	10
TM	1.2	25
Otras	80.8	1,664

Tabla 15: **Tasas de mortalidad específicas para personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011 (Cont.)**

Causas de Muerte	**%**	**N**
3ra Causa de Muerte		
Asociada a VIH/SIDA	13.8	284
No Asociada		
Enf. Cardíacas	0.21	5
ECV	0.26	6
DM	0.81	19
TM	1.2	24
Otras	83.8	1,722
4ta Causa de Muerte		
Asociada a VIH/SIDA	7.4	157
No Asociada		
Enf. Cardíacas	0.47	10
ECV	0.14	3
DM	0.24	5
TM	0.28	6
Otras	91.5	1,879
5ta Causa de Muerte		
Asociada a VIH/SIDA	1.3	27
No Asociada		
Enf. Cardíacas	0.15	3
ECV	0.19	4
DM	0.15	3
TM	0.15	3
Otras	98.1	2,020

4. 4 Análisis Multivariado

4.4.1 Modelo de Regresión de Cox

El análisis multivariado siete modelos de regresión de Cox. El primer modelo de regresión de Cox fue para determinar el riesgo de mortalidad entre las causas

específicas de muerte relacionadas a VIH/SIDA y las causas específicas de muertes no relacionadas a VIH/SIDA y **estadío inmunológico** controlando por posibles variables de confusión. Las variables identificadas como de confusión fueron: edad, sexo, educación, contaje células CD4 y modo de contagio. En este modelo, la variable dependiente es la presencia o ausencia de causas específicas de muertes relacionadas a VIH/SIDA y la variable independiente el estadío inmunológico.

Para este primer modelo el riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en personas con SIDA fue de 7.53 (IC 95%: 2.42, 23.4) con una $p<0.001$ en comparación con aquellos que tenían diagnóstico de VIH. Siendo así una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión. A continuación la tabla 16 muestra los análisis en detalle para este modelo.

Tabla 16: **Modelo de Cox para determinar riesgo de mortalidad por estadío inmunológico**

Variable	**Riesgo a Morir (β)**	**IC 95%**	**p**
Estadío Inmunológico			
VIH	3.16	0.64, 15.66	0.159
SIDA	7.53	2.42, 23.4	<0.001*
Desconocido	3.43	1.11, 10.66	0.033*

Ajustado por variables de confusión: sexo, edad, nivel educativo, contaje de células CD4, modo de transmisión y estado civil.
* Estadísticamente Significativo.

El segundo modelo de regresión de Cox fue para determinar el riesgo de mortalidad entre las causas específicas de muerte relacionadas a VIH/SIDA y las causas específicas de muertes no relacionadas a VIH/SIDA y **modo de transmisión** controlando por posibles variables de confusión. Las variables identificadas como de confusión fueron: edad, sexo, educación, contaje células CD4 y estadío inmunológico. En este modelo, la variable dependiente es la presencia o ausencia de causas específicas de muertes relacionadas a VIH/SIDA y la variable independiente el estadío inmunológico. Para este modelo el grupo de referencia fue el modo de contagio heterosexual sin protección.

Para este segundo modelo el riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en personas contagiada a través de UDI fue de 1.53 (IC 95%: 1.37, 1.70) con una $p<0.001$ en comparación con aquellos contagiados por contacto heterosexual sin protección. Siendo así una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión. El riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en personas contagiada a través de HSH fue de 1.06 (IC 95%: 0.92, 1.23) con una $p=0.444$ en comparación con aquellos contagiados por contacto heterosexual sin protección. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión. El riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en personas contagiada a través de HSH/UDI fue de 1.13 (IC 95%: 0.86, 1.49) con una $p=0.395$ en comparación con aquellos contagiados por contacto heterosexual sin protección. No hubo diferencia

estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión.

A continuación la tabla 17 muestra los análisis en detalle para este modelo.

Tabla 17: **Modelo de Cox para determinar riesgo de mortalidad por modo de transmisión**

Variable	**Riesgo a Morir (β)**	**IC 95%**	**p**
Modo de Transmisión			
HET	1.0	--	--
UDI	1.53	1.37, 1.70	<0.001*
HSH	1.06	0.92, 1.23	0.444
HSH/UDI	1.13	0.86, 1.49	0.395

Ajustado por variables de confusión: sexo, edad, nivel educativo, estadío inmunológico, contaje de células CD4 y estado civil.
* Estadísticamente Significativo.

El tercer modelo de regresión de Cox fue para determinar el riesgo de mortalidad entre las causas específicas de muerte relacionadas a VIH/SIDA y las causas específicas de muertes no relacionadas a VIH/SIDA y **sexo** controlando por posibles variables de confusión. Las variables identificadas como de confusión fueron: edad, educación, estado civil, modo de transmisión, contaje células CD4 y estadío inmunológico. En este modelo, la variable dependiente es la presencia o ausencia de causas específicas de muertes relacionadas a VIH/SIDA y la variable independiente el estadío inmunológico. Para este modelo el grupo de referencia a las mujeres.

En este tercer modelo el riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en hombres fue de 0.95 (IC 95%: 0.86, 1.07) con una p=0.431 en comparación con las

mujeres. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión.

A continuación la tabla 18 muestra los análisis en detalle para este modelo.

Tabla 18: **Modelo de Cox para determinar riesgo de mortalidad por sexo**

Variable	**Riesgo a Morir (β)**	**IC 95%**	**p**
Sexo			
Mujer	1.0	--	--
Hombre	0.95	0.86, 1.07	0.431

Ajustado por variables de confusión: edad, nivel educativo, estadío inmunológico, contaje de células CD4, modo de transmisión y estado civil.

El cuarto modelo de regresión de Cox fue para determinar el riesgo de mortalidad entre las causas específicas de muerte relacionadas a VIH/SIDA y las causas específicas de muertes no relacionadas a VIH/SIDA y **estado civil** controlando por posibles variables de confusión. Las variables identificadas como de confusión fueron: edad, sexo, educación, modo de transmisión, contaje células CD4 y estadío inmunológico. En este modelo, la variable dependiente es la presencia o ausencia de causas específicas de muertes relacionadas a VIH/SIDA y la variable independiente el estadío inmunológico. Para este modelo el grupo de referencia fue el modo de otros.

En este cuarto modelo el riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en personas divorciadas fue de 6.63 (IC 95%: 5.35, 8.23) con una $p<0.001$ en comparación con otros. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión. El riesgo de morir de una causa

asociada a VIH/SIDA en personas en personas solteras fue de 4.45 (IC 95%: 3.69, 5.36) con una p<0.001 en comparación con aquellos como otros. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión. El riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en personas en personas casadas fue de 5.62 (IC 95%: 4.55, 6.94) con una p<0.001 en comparación con aquellos como otros. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión. El riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en personas en personas viudas fue de 5.41 (IC 95%: 4.13, 7.08) con una p<0.001 en comparación con aquellos como otros. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión.

A continuación la tabla 19 muestra los análisis en detalle para este modelo.

Tabla 19: **Modelo de Cox para determinar riesgo de mortalidad por estado civil**

Variable	**Riesgo a Morir (β)**	**IC 95%**	**p**
Estado Civil			
Otros	1.0	--	--
Soltero	4.45	3.69, 5.36	<0.001*
Casado	5.62	4.55, 6.94	<0.001*
Viudo	5.41	4.13, 7.08	<0.001*
Divorciado	6.63	5.35, 8.20	<0.001*

Ajustado por variables de confusión: edad, sexo, nivel educativo, estadío inmunológico, contaje de células CD4, modo de transmisión.
* Estadísticamente Significativo.

El quinto modelo de regresión de Cox fue para determinar el riesgo de mortalidad entre las causas específicas de muerte relacionadas a VIH/SIDA y las causas

específicas de muertes no relacionadas a VIH/SIDA y **edad** controlando por posibles variables de confusión. Las variables identificadas como de confusión fueron: sexo, educación, estado civil, modo de transmisión, contaje células CD4 y estadío inmunológico. En este modelo, la variable dependiente es la presencia o ausencia de causas específicas de muertes relacionadas a VIH/SIDA y la variable independiente el estadío inmunológico. Para este modelo el grupo de referencia fue el grupo de edad de menores de 14 años.

En este quinto modelo el riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en grupo de edad 15-45 años fue de 0.45 (IC 95%: 0.14, 1.47) con una p=0.184 en comparación con aquellos menores de 14 años. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión. El riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en personas en grupo de edad 45-65 años fue de 0.76 (IC 95%: 0.23, 2.52) con una p=0.658 en comparación con aquellos menores de 14 años. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión. El riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en personas en grupo de ≥65 años fue de 1.28 (IC 95%: 0.39, 4.24) con una p=0.688 en comparación con aquellos menores de 14 años. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión.

A continuación la tabla 20 muestra los análisis en detalle para este modelo.

Tabla 20: **Modelo de Cox para determinar riesgo de mortalidad por grupo de edad**

Variable	**Riesgo a Morir (β)**	**IC 95%**	**p**
Grupo de Edad			
≤14	1.0	--	--
15-44	0.45	0.14, 1.47	0.184
45-64	0.76	0.23, 2.52	0.658
≥65	1.28	0.39, 4.24	0.688

Ajustado por variables de confusión: estado civil, sexo, nivel educativo, estadío inmunológico, contaje de células CD4, modo de transmisión.

El sexto modelo de regresión de Cox fue para determinar el riesgo de mortalidad entre las causas específicas de muerte relacionadas a VIH/SIDA y las causas específicas de muertes no relacionadas a VIH/SIDA y **nivel educativo** controlando por posibles variables de confusión. Las variables identificadas como de confusión fueron: sexo, edad, estado civil, modo de transmisión, contaje células CD4 y estadío inmunológico. En este modelo, la variable dependiente es la presencia o ausencia de causas específicas de muertes relacionadas a VIH/SIDA y la variable independiente el estadío inmunológico. Para este modelo el grupo de referencia fue el grupo de edad de menores de desconocido.

En este sexto modelo el riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en grupo que tuvo alguna educación en escuela superior fue de 0.85 (IC 95%: 0.71, 1.02) con una p=0.094 en comparación con aquellos con un grado menor a este. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar

por las diversas variables de confusión. El riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en personas en grupo de fue a la escuela superior fue de 0.85 (IC 95%: 0.71, 1.02) con una p=0.094 en comparación con aquellos desconocidos. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión. El morir de una causa asociada a VIH/SIDA en personas en grupo que completó algún grado universitario fue de 0.59 (IC 95%: 0.43, 0.80) con una p<0.001 en comparación con aquellos con grado menor al 8vo completado. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión.

A continuación la tabla 21 muestra los análisis en detalle para este modelo.

Tabla 21: **Modelo de Cox para determinar riesgo de mortalidad por nivel educativo**

Variable	**Riesgo a Morir (β)**	**IC 95%**	**p**
Nivel Educativo			
1-8vo grado	1.0	--	--
Algo Esc. Sup.	0.85	0.71, 1.02	0.094
Completó Esc. Sup.	0.67	0.54, 0.83	<0.001*
Algo Universidad	0.72	0.54, 0.96	<0.05*
Completó Universidad	0.59	0.43, 0.80	<0.001*

Ajustado por variables de confusión: estado civil, sexo, edad, estadío inmunológico, contaje de células CD4, modo de transmisión.
* Estadísticamente Significativo.

El séptimo y último modelo de regresión de Cox fue para determinar el riesgo de mortalidad entre las causas específicas de muerte relacionadas a VIH/SIDA y las causas específicas de muertes no relacionadas a VIH/SIDA y **contaje de células CD4 (primer**

reporte y más reciente) controlando por posibles variables de confusión. Las variables identificadas como de confusión fueron: sexo, edad, estado civil, modo de transmisión, nivel educativo y estadío inmunológico. En este modelo, la variable dependiente es la presencia o ausencia de causas específicas de muertes relacionadas a VIH/SIDA y la variable independiente el estadío inmunológico. Para este modelo el grupo de referencia fue el <200 copias.

En este último modelo el riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en primer reporte en grupo 200-499 copias fue de 0.67 (IC 95%: 0.58, 0.78) con una p<0.001 en comparación con aquellos con un resultado <200 copias en su primer reporte. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión. El riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en primer reporte en grupo ≥500 copias fue de 0.41 (IC 95%: 0.33, 0.53) con una p<0.001 en comparación con aquellos con un resultado <200 copias en su primer reporte. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión.

El riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en reporte más bajo en grupo 200-499 copias fue de 1.95 (IC 95%: 1.61, 2.37) con una p<0.001 en comparación con aquellos con un resultado <200 copias en su reporte más bajo. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión. El riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en reporte más bajo en grupo ≥500 copias fue de 3.44 (IC 95%: 2.52, 4.72) con una p<0.001 en comparación con aquellos con un resultado <200 copias en su

reporte más bajo. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión.

Con respecto al riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en reporte más reciente en el grupo de 200-499 copias fue de 0.37 (IC95%: 0.32, 0.44) con una p<0.001 en comparación con aquellos con un resultado <200 copias en su reporte más reciente. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión. El riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en reporte más reciente en grupo ≥500 copias fue de 0.20 (IC 95%: 0.16, 0.26) con una p<0.001 en comparación con aquellos con un resultado <200 copias en su reporte más reciente. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos luego de ajustar por las diversas variables de confusión.

A continuación la tabla 22 muestra los análisis en detalle para este modelo.

Tabla 22: **Modelo de Cox para determinar riesgo de mortalidad por contaje de células CD4**

Variable	**Riesgo a Morir (β)**	**IC 95%**	**p**
Primer Contaje de Células CD4			
<200 copias	1.0	--	--
200-499 copias	0.67	0.58, 0.78	<0.001*
≥500 copias	0.42	0.33, 0.53	<0.001*
Contaje de Células CD4 Reciente			
<200 copias	1.0	--	--
200-499 copias	0.37	0.32, 0.44	<0.001*
≥500 copias	0.20	0.16, 0.26	<0.001*

Ajustado por variables de confusión: estado civil, sexo, edad, estadío inmunológico y modo de transmisión.
* Estadísticamente Significativo.

4.4.2 Análisis de Sobrevivencia

Se realizó tres modelos de regresión de Cox para estimar la probabilidad de sobrevivencia ajustada por las variables de confusión: estado civil, sexo, edad, contaje de células CD4, nivel educativo, estadío inmunológico, estado civil y modo de transmisión. Una para estadío inmunológico, otra para sexo y una tercera por modo de transmisión. Luego, se realizó curvas de sobrevivencia de Kaplan-Meier para presentar gráficamente la probabilidad de sobrevida. Se utilizó la prueba de significancia estadística de log Rank para estimar la significancia estadística ($p<0.001$). Los análisis de sobrevivencia fueron estimados por la variable del cumulativo en años. El cumulativo en años fue de 44,047 personas-años en personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011.

Los datos de sobrevida se analizaron por la variable de estadío inmunológico para estimar su probabilidad de sobrevivencia ajustando por las variables de estado civil, sexo, edad, contaje de células CD4, nivel educativo y modo de transmisión. En general, los casos VIH (asintomáticos y sintomáticos) mantienen una expectativa de sobrevida mayor al 0.87 en comparación con los casos SIDA 0.74 (IC95%: 0.71, 0.77) ($p<0.001$) en el octavo año de diagnóstico. Se encontró diferencia estadísticamente significativa. A continuación se presenta la tabla 23 resumen de la probabilidad de sobrevida en años para las personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011 ajustada por estado civil, sexo, edad, contaje de células CD4, nivel educativo, estado civil y modo de transmisión.

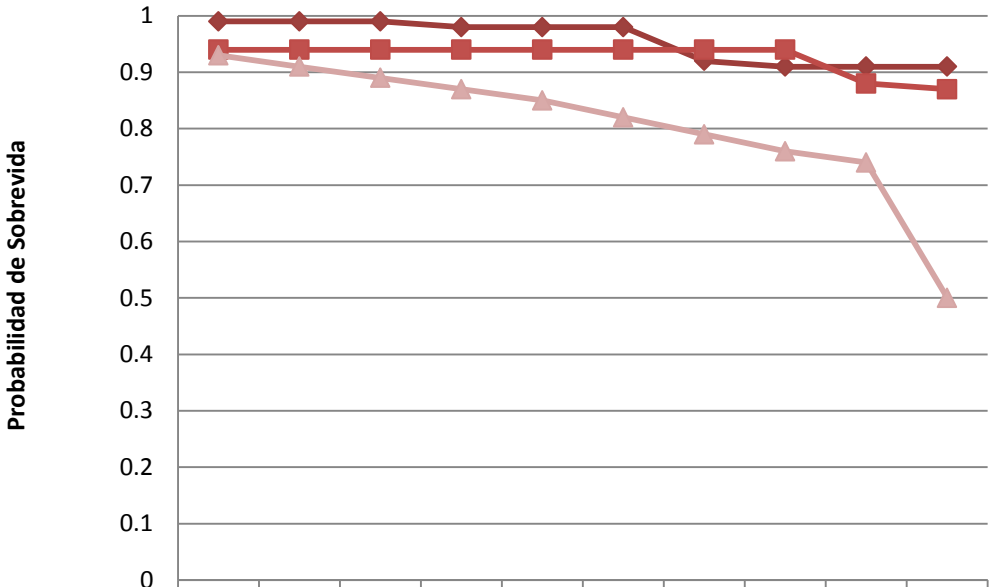
Tabla 23: **Probabilidad de sobrevida en personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011-Años**

Variable	Año	# Riesgo	Sobrevida	IC95%	p
VIH Asintomático					
	1	51	0.989	0.96, 1.00	0.05
	3	46	0.977	0.94, 1.00	0.05
	6	11	0.916	0.80, 1.00	0.05
VIH Sintomático					
	0	14	0.936	0.85, 1.00	0.05
	8	5	0.876	0.75, 1.00	0.05
SIDA					
	0	1489	0.928	0.92, 0.94	<0.001*
	1	1095	0.909	0.90, 0.92	<0.001*
	2	975	0.891	0.88, 0.90	<0.001*
	3	859	0.873	0.86, 0.89	<0.001*
	4	724	0.847	0.83, 0.86	<0.001*
	5	586	0.820	0.80, 0.84	<0.001*
	6	444	0.790	0.77, 0.81	<0.001*
	7	285	0.763	0.74, 0.79	<0.001*
	8	156	0.738	0.71, 0.77	<0.001*
	9	9	0.496	0.36, 0.69	<0.001*
	10	2	0.295	0.13, 0.68	<0.001*

Ajustado por variables de confusión: estado civil, sexo, edad, contaje de células CD4, nivel educativo, estado civil y modo de transmisión.
* Estadísticamente Significativo.

A continuación la gráfica 4 presenta las curvas de sobrevida para personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011 por estadío inmunológico en años ajustado por: estado civil, sexo, edad, contaje de células CD4, nivel educativo, estado civil y modo de transmisión.

Gráfica 5: **Curvas de sobrevida en personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011- Años**



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
VIH Asintomático	0.99	0.99	0.99	0.98	0.98	0.98	0.92	0.91	0.91	0.91
VIH Sintomático	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.88	0.87
SIDA*	0.93	0.91	0.89	0.87	0.85	0.82	0.79	0.76	0.74	0.5

Ajustado por variables de confusión: estado civil, sexo, edad, contaje de células CD4, nivel educativo, estado civil y modo de transmisión.
* Estadísticamente Significativo ($p<0.05$)

Los datos de sobrevida también fueron analizados por la variable de sexo para estimar su probabilidad de sobrevivencia. La probabilidad de sobrevida en mujeres y hombres es de cerca del 83% al quinto año de diagnóstico. Las probabilidades para cada una de las categorías de sexo fueron estadísticamente significativa ($p<0.001$). En general, las probabilidades de sobrevida por sexo son similares. A continuación se presenta la tabla 24 resumen de la probabilidad de sobrevida en años para las personas

diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011 por sexo ajustada por las variables de estado civil, estadío inmunológico, edad, contaje de células CD4, nivel educativo y modo de transmisión.

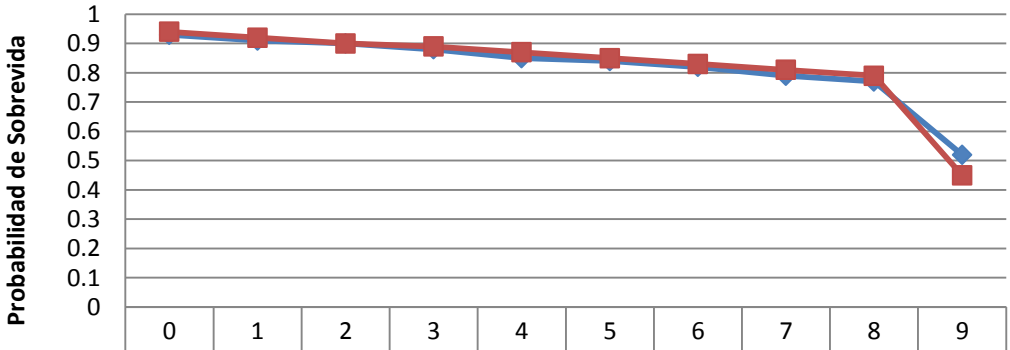
Tabla 24: **Probabilidad de sobrevida por sexo en personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011-Años**

Variable	Año	# Riesgo	Sobrevida	IC95%	p
Mujer					
	0	2697	0.930	0.92, 0.94	<0.001*
	1	2208	0.913	0.90, 0.92	<0.001*
	2	1979	0.896	0.88, 0.91	<0.001*
	3	1742	0.878	0.87, 0.89	<0.001*
	4	1477	0.854	0.84, 0.87	<0.001*
	5	1182	0.837	0.82, 0.85	<0.001*
	6	903	0.815	0.80, 0.84	<0.001*
	7	595	0.786	0.76, 0.81	<0.001*
	8	294	0.767	0.74, 0.80	<0.001*
	9	5	0.516	0.35, 0.77	<0.001*
	10	1	0.437	0.26, 0.74	<0.001*
Hombre					
	0	6597	0.937	0.00, 0.94	<0.001*
	1	5265	0.918	0.00, 0.93	<0.001*
	2	4595	0.902	0.00, 0.91	<0.001*
	3	3956	0.888	0.00, 0.90	<0.001*
	4	3287	0.870	0.00, 0.88	<0.001*
	5	2638	0.851	0.00, 0.86	<0.001*
	6	1949	0.831	0.00, 0.84	<0.001*
	7	1258	0.811	0.00, 0.83	<0.001*
	8	670	0.787	0.00, 0.81	<0.001*
	9	10	0.453	0.00, 0.73	<0.001*
	10	1	0.005	0.00, 1.00	<0.001*

Ajustado por variables de confusión: estado civil, estadío inmunológico, edad, contaje de células CD4, nivel educativo y modo de transmisión.
* Estadísticamente Significativo.

A continuación la gráfica 5 presenta las curvas de sobrevida por sexo en personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011 en años ajustado por las variables de estado civil, estadío inmunológico, edad, contaje de células CD4, nivel educativo y modo de transmisión.

Gráfica 6: **Curvas de sobrevida por sexo en personas diagnosticadas con VIH/SIDA en Puerto Rico para el periodo de 2003-2011- Años**



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Mujer*	0.93	0.91	0.9	0.88	0.85	0.84	0.82	0.79	0.77	0.52
Hombre*	0.94	0.92	0.9	0.89	0.87	0.85	0.83	0.81	0.79	0.45

Ajustado por variables de confusión: estado civil, estadío inmunológico, edad, contaje de células CD4, nivel educativo y modo de transmisión.
* Estadísticamente Significativo (p<0.05)

Los datos de sobrevida también fueron analizados por la variable de modo de transmisión para estimar su probabilidad de sobrevivencia. En general, los casos de transmisión por UDI tienen una expectativa menor de sobrevida 0.76 (IC95%: 0.74, 0.78) (p<0.001) en comparación con los casos por contacto heterosexual 0.86 (IC95%: 0.84, 0.87) (p<0.001); los casos por contacto hombre sexo con hombre 0.85 (IC95%: 0.00, .89) (p<0.001) y los casos contacto hombre sexo con hombre combinado con uso

de drogas intravenosa 0.85 (IC95%: 0.81, 0.89) (p<0.001)al séptimo año de diagnóstico. Se encontró diferencia estadísticamente significativa. A continuación se presenta la tabla 25 resumen de la probabilidad de sobrevida en años para las personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011 ajustada por estado civil, sexo, estadío inmunológico, edad, contaje de células CD4, y nivel educativo.

Tabla 25: **Probabilidad de sobrevida por modo de transmisión en personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011-Años**

Variable	**Año**	**# Riesgo**	**Sobrevida**	**IC95%**	**p**
Heterosexual					
	0	3636	0.948	0.94, 0.95	<0.001*
	1	2954	0.934	0.93, 0.94	<0.001*
	2	2619	0.922	0.91, 0.93	<0.001*
	3	2275	0.909	0.90, 0.92	<0.001*
	4	1919	0.889	0.88, 0.90	<0.001*
	5	1549	0.871	0.86, 0.88	<0.001*
	6	1150	0.856	0.84, 0.87	<0.001*
	7	777	0.838	0.82, 0.86	<0.001*
	8	412	0.819	0.80, 0.84	<0.001*
	9	6	0.438	0.24, 0.81	<0.001*
Uso Drogas Intravenosa					
	0	2685	0.912	0.90, 0.92	<0.001*
	1	2120	0.883	0.87, 0.90	<0.001*
	2	1920	0.861	0.85, 0.87	<0.001*
	3	1717	0.841	0.83, 0.86	<0.001*
	4	1465	0.816	0.80, 0.83	<0.001*
	5	1221	0.791	0.77, 0.81	<0.001*
	6	939	0.763	0.74, 0.78	<0.001*
	7	624	0.702	0.68, 0.73	<0.001*
	8	340	0.477	0.33, 0.69	<0.001*
	9	6	0.384	0.22, 0.68	<0.001*
	10	1	NA	NA	NA

Ajustado por variables de confusión: estado civil, sexo, estadío inmunológico, edad, contaje de células CD4, y nivel educativo.
* Estadísticamente Significativo.

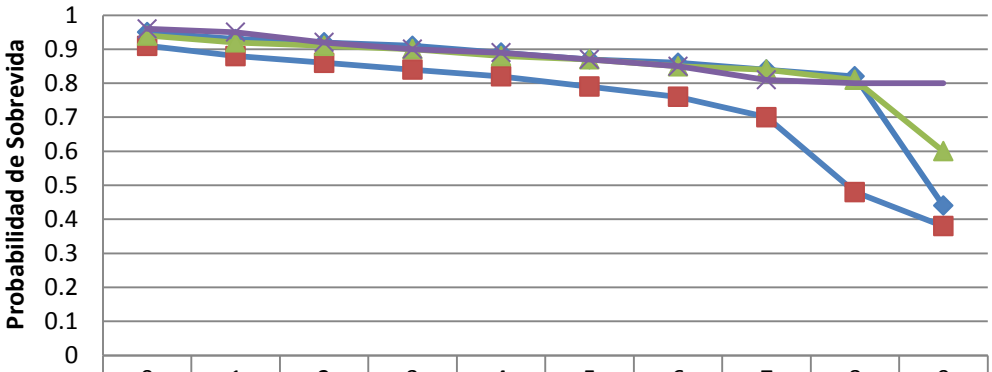
Tabla 25: **Probabilidad de sobrevida por modo de transmisión en personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011-Años (Cont.)**

Variable	Año	# Riesgo	Sobrevida	IC95%	p
Hombre sexo con Hombre					
	0	2094	0.942	0.00, 0.95	<0.001*
	1	1680	0.924	0.00, 0.94	<0.001*
	2	1406	0.911	0.00, 0.92	<0.001*
	3	1152	0.900	0.00, 0.91	<0.001*
	4	908	0.883	0.00, 0.90	<0.001*
	5	697	0.872	0.00, 0.89	<0.001*
	6	505	0.849	0.00, 0.87	<0.001*
	7	302	0.837	0.00, 0.86	<0.001*
	8	147	0.808	0.00, 0.84	<0.001*
	9	3	0.603	0.00, 0.93	<0.001*
	10	1	0.012	0.00, 1.00	0.05
Uso Drogas Intravenosa/ Hombre Sexo con Hombre					
	0	285	0.955	0.94, 0.97	<0.001*
	1	251	0.946	0.93, 0.97	<0.001*
	2	229	0.916	0.89, 0.94	<0.001*
	3	200	0.900	0.87, 0.93	<0.001*
	4	177	0.892	0.86, 0.92	<0.001*
	5	145	0.869	0.83, 0.91	<0.001*
	6	110	0.853	0.81, 0.89	<0.001*
	7	71	0.814	0.76, 0.87	<0.001*

Ajustado por variables de confusión: estado civil, sexo, estadío inmunológico, edad, contaje de células CD4, y nivel educativo.
* Estadísticamente Significativo.

A continuación la gráfica 6 presenta las curvas de sobrevida por modo de transmisión para personas diagnosticadas con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011 en años ajustado por variables de confusión: estado civil, sexo, estadío inmunológico, edad, contaje de células CD4, y nivel educativo.

Gráfica 7: **Curvas de sobrevida por modo de transmisión en personas diagnosticadas en Puerto Rico con VIH/SIDA para el periodo de 2003-2011- Años**



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Heterosexual*	0.95	0.93	0.92	0.91	0.89	0.87	0.86	0.84	0.82	0.44
UDI*	0.91	0.88	0.86	0.84	0.82	0.79	0.76	0.7	0.48	0.38
HSH*	0.94	0.92	0.91	0.9	0.88	0.87	0.85	0.84	0.81	0.6
HSH/UDI*	0.96	0.95	0.92	0.9	0.89	0.87	0.85	0.81	0.8	0.8

Ajustado por variables de confusión: estado civil, sexo, estadío inmunológico, edad, contaje de células CD4, y nivel educativo.
* Estadísticamente Significativo ($p<0.05$).

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES

5.1 Introducción

En este capítulo se discuten: el proceso de obtención de los datos a través del modelo de imputación múltiple, los resultados más significativos del estudio y se compara los resultados del mismo con estudios previos sobre mortalidad y sobrevida en VIH/SIDA. Además, incluye las limitaciones que se encontraron en la realización del mismo. Se detallan recomendaciones tanto en términos investigativos, como para el sistema de vigilancia de datos epidemiológicos de VIH/SIDA. Finalmente, se presenta el impacto de estos resultados en la salud pública.

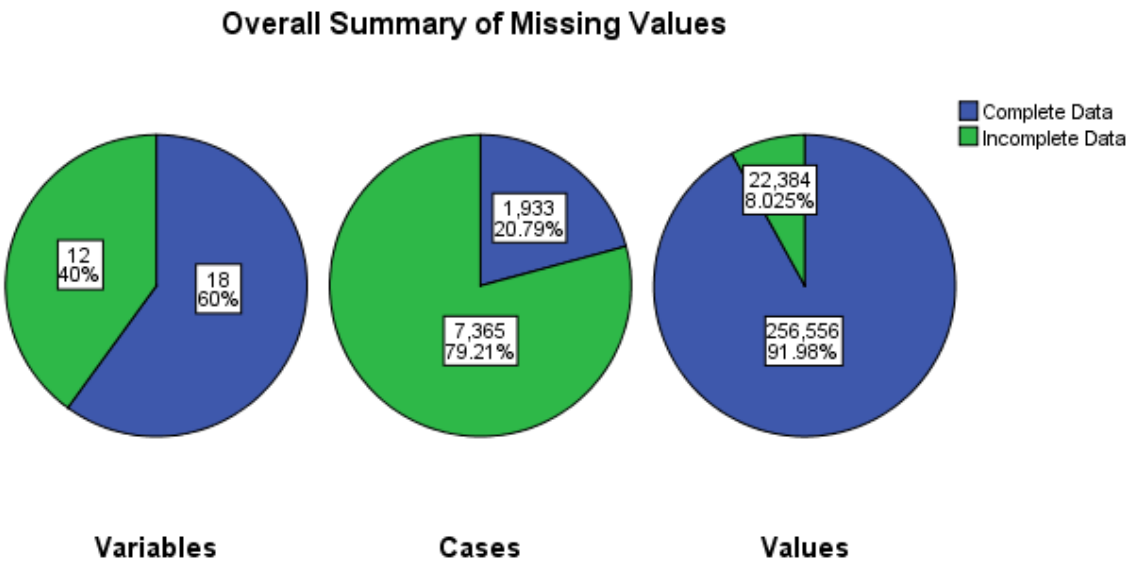
5.2 Proceso de Imputación Múltiple

La discusión de los datos comienza describiendo la manera en que se obtuvieron los mismos. Como se menciona en el capítulo III (método) se encontraban variables con un total del 65.9% de valores perdidos. A continuación se presenta de qué manera se trabajó el banco de datos para lograr un 100% de los valores.

Un total de 30 variables fueron evaluadas en el modelo de imputaciones múltiples donde el modelo se calculó con 10 imputaciones para cada una de ellas. Las variables para las cuales se le aplicó el modelo de imputaciones múltiples fueron: contaje de CD4 más reciente, contaje de CD4 inicial, contaje de CD4 más bajo y las variables sociodemográficas. El 40.0% (n=12) de éstas variables imputadas se

encontraban incompletas. Las gráficas 7,8 y 9 a continuación muestran el modelo y su aplicación por variables, casos y valores que fueron imputados.

Gráfica 8: **Proporción de valores perdidos de variables evaluadas para el modelo de imputaciones múltiples**



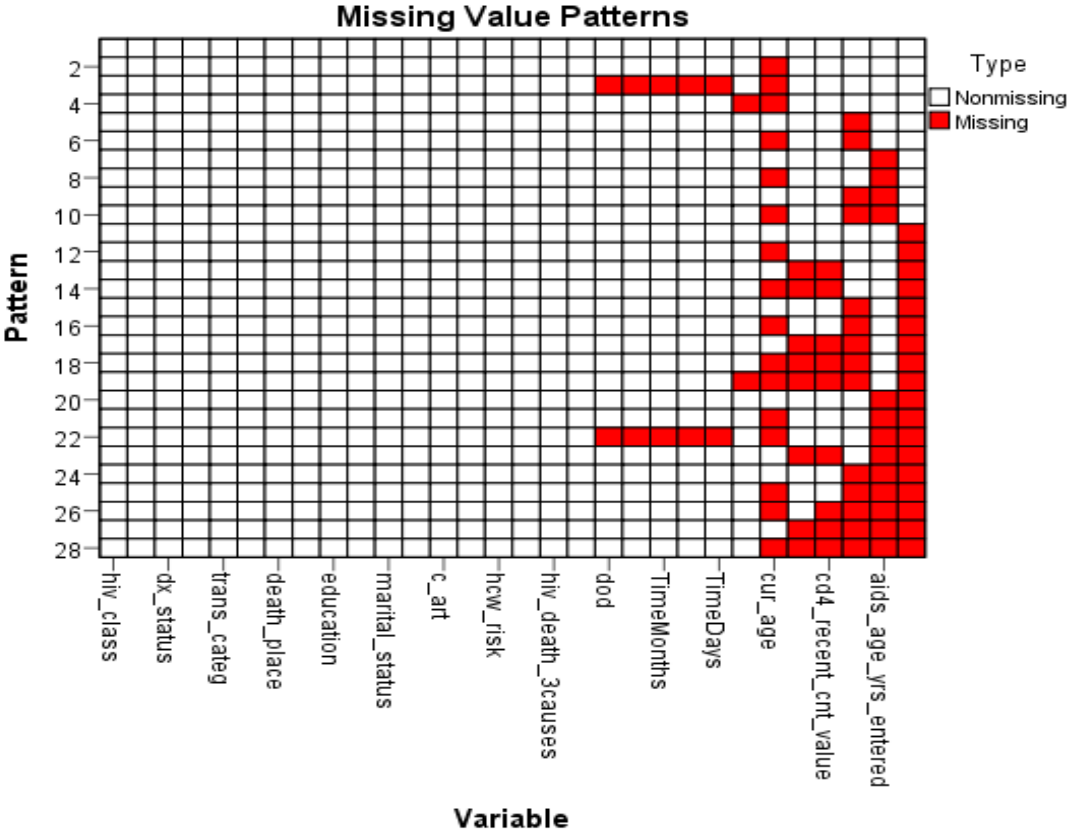
Las variables incompletas que fueron utilizadas en el modelo de imputaciones múltiples tuvieron un máximo del 65.9% (N=6,123) de valores perdidos hasta un mínimo del 30.9% (N= 2,876). La variable con mayor cantidad de valores perdidos fue contaje de CD4 inicial con y la variable de contaje CD4 más bajo fue la menor de las variables imputadas con valores perdidos. A continuación la tabla 27 presenta en detalles las variables dentro del modelo y sus características para las imputaciones.

Tabla 26: **Características de las variables continúas dentro del modelo de imputaciones múltiples.**

Variable	**% de Valores Perdidos**	**N**
Contaje de CD4 inicial	65.9	6,123
Contaje de CD4 más reciente	30.9	2,877

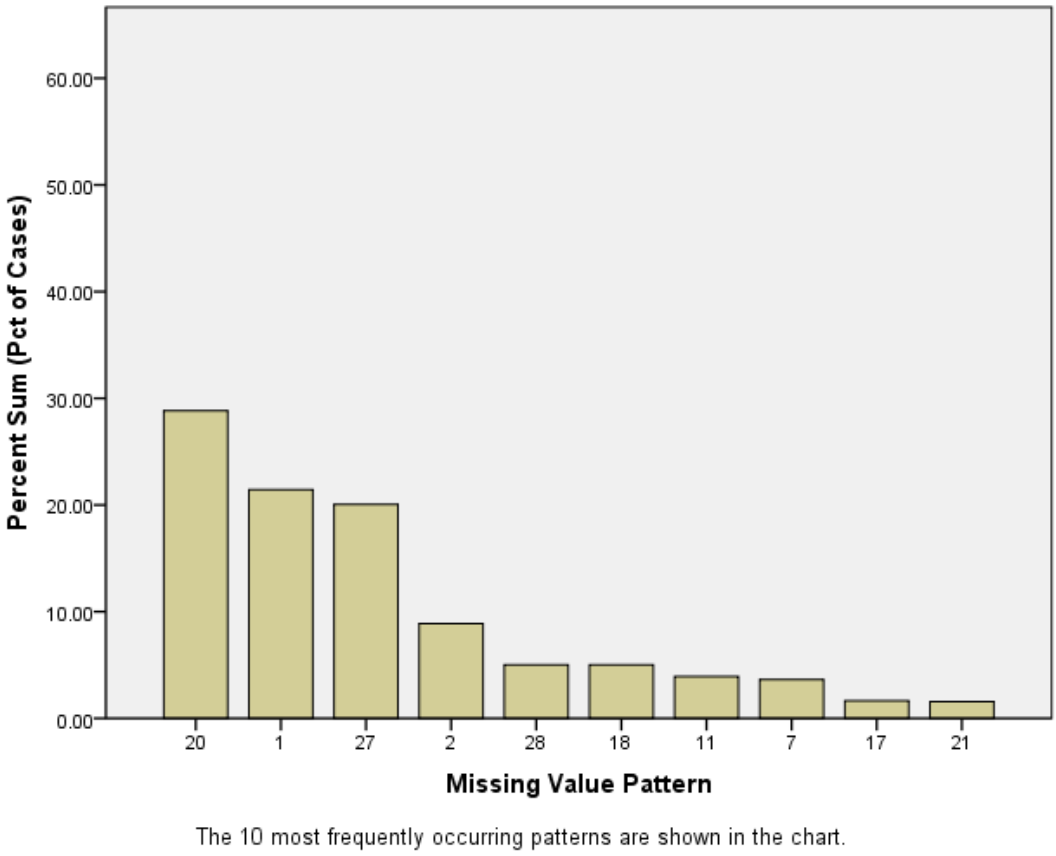
Del análisis de patrones sobre los valores perdidos generó 17 patrones. De los cuales el patrón con más valores perdidos fue los que incluían al menos por cada caso 7 variables incompletas. Por otra parte, el patrón con menos valores perdidos incluía 1 valor perdido por cada caso de las variables computadas en el modelo de imputaciones múltiples. A continuación una descripción gráfica de los patrones de valores perdidos realizado.

Gráfica **9: Patrones de valores perdidos.**



Finalmente, respecto al análisis para la aplicación del modelo de imputaciones múltiples, se generaron 28 patrones de valores perdidos (ver gráfica 8). El patrón número 20 (presentado en la gráfica 9) representaba el 30.0% de los casos estudiados. Los patrones números 17 y 21 (presentado en la gráfica 9) representaron menos del 1% de todos los casos estudiados. A continuación, la gráfica 9 presenta el porcentaje para cada uno de los patrones evaluados en el modelo de imputaciones múltiples.

Gráfica 10: **Porcentaje de los patrones de valores perdidos de todos los casos estudiados**



Luego este análisis se pasó a eliminar ocho (8) casos de personas muertas por información incompleta que no podía ser imputada por el modelo. Una vez listo el banco se procedió a realizar las imputaciones a diez (10) en el programa R. Una vez concluido el proceso de imputación, se obtuvieron los valores perdidos y todas las variables quedaron completadas al 100%.

El método de imputaciones múltiples es utilizado para condiciones similares en las que se encontraba el banco de datos obtenidos. Incluso es un modelo utilizado por el mismo banco de datos a nivel de Estados Unidos (CDC) con los datos del sistema de vigilancia SIDA (Irene-Hall, et al., 2008). A raíz de la aplicación de este modelo, a continuación se puede discutir los siguientes resultados.

5.3 Resultados Más Significativos y Comparativa

La tasa cruda de mortalidad fue de 52.3 por cada 100,000 personas. También se calculó la tasa mortalidad ajustada por edad, la misma fue 12 por cada 100,000 personas. La tasa de fatalidad se estimó en 22.2%, lo que igualmente se considera alta dentro de un grupo de enfermedad. Es importante destacar que hubo una tasa mayor de muertes no asociadas al VIH/SIDA (62.4%), tal y como se expresa en la literatura a raíz de las terapias antirretrovirales (Palella, et al., 2006). Sin embargo, hay que destacar que igualmente es un asunto a continuar estudiando debido a que nuevos estudios sugieren un leve aumento en las causas asociadas a VIH/SIDA (The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2010). El mayor interés sobre este tema estriba en que estas causas asociadas son enfermedades prevenibles, asunto que puede ser atendido desde un modelo salubrista.

Por otra parte, dentro de los grupos de riesgo para VIH/SIDA, los usuarios de drogas intravenosas tienen un 53% más riesgo de morir de una causa asociada a VIH/SIDA en comparación con los demás grupos ($p<0.001$). Dato que es consistente con lo que establece la literatura científica, ya que tienen otras co-morbilidades

infecciosas como Hepatitis C entre otras (The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2010; Yao, et al., 2010; Mayor, Gómez, Ríos-Oliveras, & Hunter-Mellado, 2008; Mayor, Gómez, Otero, Vilá, & Hunter, 2001; Serfaty, et al., 2001). Igualmente, los hombres presentaron 5% más riesgo de morir a causa relacionada a VIH/SIDA en comparación con las mujeres ($p<0.001$) (The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2010). Para el grupo de ≥65 años tiene 28% mayor riesgo de morir de una causa relacionada a VIH/SIDA en comparación con aquellos <65 años ($p<0.001$).

A manera general, los casos con mayor escolaridad tuvieron un factor protector de 41% menos riesgo de morir a causa relacionada a VIH/SIDA ($p<0.001$). Un contaje de células CD4 ≥500 copias tiene un efecto protectivo de hasta un 80% menos probabilidad de morir de una causa relacionada a VIH/SIDA en comparación con aquellos con un contaje menor a 200 copias ($p<0.001$). Todos estos datos se sustentan con lo que establece la literatura científica (The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2010; Pacheco, et al., 2009; Rajagopalan, et al., 2009; Palella, et al., 2006).

La mayoría de las causas de muertes específicas fueron dentro del grupo de las causas no relacionadas a VIH/SIDA. Esto concuerda con la evidencia científica de que las tendencias en las causas de muertes se han ido cambiando por aquellas causas de enfermedades crónicas. Causas que son asociadas con estilos de vida de nuestra sociedad como: enfermedades del corazón, tumores malignos (no asociados tradicionalmente a VIH/SIDA), diabetes mellitus, eventos cerebrovasculares, entre otras. Esta tendencia se ve

en los estudios realizados con la población de VIH/SIDA a partir del 2000, cuando es una fecha importante en la epidemia, ya que están en vigor las terapias antirretrovirales. Por ejemplo, luego de la era de HAART las tasas de muertes causas asociadas a VIH/SIDA de 47% a 36% para el periodo de 2000-2005 (The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2009).

Ahora bien, es importante que futuros estudios evalúen los efectos secundarios de las terapias antirretrovirales y cómo se asocian éstas a diversas causas de muerte, ya que bien pudieran interactuar en el desarrollo de condiciones crónicas. Un punto medular a evaluar, ya que el nivel de compromiso inmunológico de las personas con VIH/SIDA puede ser un factor que dispare el desarrollo de enfermedades crónicas como ya vagamente lo ha expresado la comunidad científica (The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2009).

Las personas que fueron diagnosticadas con VIH/SIDA en Puerto Rico durante el periodo de 2003-2011 presentaron una probabilidad de sobrevivir a 8 años de 0.74 (IC95%: 0.71, 0.77) ($p<0.001$) en los casos diagnosticado como SIDA en comparación de la probabilidad de sobrevivencia en casos diagnosticados con VIH sintomático, donde la probabilidad a 8 años es de 0.88 (IC95%: 0.75, 1.00) ($p=0.05$) y los casos de VIH asintomático donde a 6 años su probabilidad de sobrevida fue de 0.92 (IC95%: 0.80, 1.00) ($p=0.05$) (The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2010). Respecto a la probabilidad de sobrevivir a siete años luego del diagnóstico de VIH/SIDA, los usuarios de drogas intravenosa tienen menor probabilidad de sobrevida 0.76 (IC95%: 0.74, 0.78) ($p<0.001$) en comparación con: hombres que tienen sexo con hombres 0.85 (IC95%: 0.00, 0.89) ($p<0.001$); hombres que tienen sexo con hombres

más uso de drogas intravenosa 0.85 (IC95%: 0.81, 0.89) ($p<0.001$) y contacto heterosexual 0.86 (IC95%: 0.84, 0.87) ($p<0.001$). Otros estudios igual han encontrado para el grupo de usuarios de drogas intravenosas menor probabilidad de sobrevida a 0.35 (IC95%: 0.13, 1.00) en comparación con otros modos de contagio (The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2010; Yao, et al., 2010).

5.4 Fortalezas y Limitaciones

Los estudios epidemiológicos de corte retrospectivo se pueden utilizar para evaluar el estado de salud de una población y trazar probabilidades hacia un evento y riesgo de morir, tal y como se realizó en este estudio. De la misma forma, permiten estimar el riesgo de morir, probabilidad de sobrevivir en la población de estudio, identificar posibles factores de riesgo y probar hipótesis.

5.4.1 Fortalezas

Una fortaleza de los estudios de cohorte retrospectiva es que se obtienen resultados menos costosos que a través de un estudio prospectivo e igualmente se puede obtener la variable de tiempo. Esto es importante resaltar, porque a través de los expedientes médicos, los certificados de defunción y las entrevistas que realizan los técnicos de epidemiología; se puede obtener el tiempo desde el momento de diagnóstico y así poder evaluar los efectos luego del mismo. De esta manera poder establecer causalidad.

Otra fortaleza de este estudio es que al ser uno a nivel poblacional permite ver cómo se comporta el VIH/SIDA y no meramente a través de una muestra de una clínica

o estudio como regularmente se presenta en la literatura del tema en Puerto Rico. Además, se alcanza el universo de casos reportados para el periodo de estudio, lo que es una gran fortaleza en términos metodológicos y de evaluación a nivel de salud pública.

Finalmente, evaluar la probabilidad de sobrevida y el riesgo de morir en la población de VIH/SIDA a nivel Puerto Rico, es un trabajo que aún no se había podido realizar. Lo que brinda nueva información sobre la situación de salud de estos pacientes en término de posibles decisiones sobre programas de tratamiento y prevención.

5.4.2 Limitaciones

Todo estudio epidemiológico presenta también limitaciones. Las limitaciones varían de acuerdo al tipo de diseño en el estudio (Gordis, 2004). El reconocer y detallar las limitaciones del estudio es importante porque permite entender y analizar los resultados sobre el efecto que puedan tener estas limitaciones en los resultados. A continuación, se detallan las limitaciones de este estudio de diseño cohorte retrospectiva con una base de datos secundarios. Además, de las limitaciones inherentes al tipo de modelo de imputación realizado para este estudio (Stuart, Azur, Frangaski, & Leaf, 2009).

En cuanto a las limitaciones del diseño, la metodología epidemiológica reconoce que cuando se realizan estudios retrospectivos hay información que pudiera no ser recopilada de manera certera, ya que se le pregunta a los sujetos de salud sobre exposiciones que hayan tenido. De manera que pudiera haber un sesgo de memoria en este proceso. Más aún en este estudio, la información sobre los sujetos de salud que

murieron quedan bajo el juicio de la recopilación que obtenga y reporte el médico encargado de completar el certificado de defunción.

Otros posibles sesgos que pueden estar presentes en este estudio son: el sesgo de información, el sesgo de entrevistador y sesgo de no respuesta. Esto debido a que el sistema de vigilancia, a través de los técnicos de epidemiología se encarga de recopilar información de los expedientes médicos, certificados de defunción y/o por entrevista a los sujetos de salud. De igual manera, si no se recopila sistemáticamente la misma información, puede haber errores sistemáticos en este proceso. Por ejemplo, en este estudio la variable de tratamiento no pudo ser evaluada debido a que no es recopilada obligatoriamente por el sistema de vigilancia.

Por ejemplo, el sesgo de memoria, que aunque para este tipo de estudio no debe pasar, si en aquellos casos cuando los técnicos de epidemiología realizan entrevistas, pudiera estar presente. Principalmente, porque todos son sujetos con una enfermedad crónica que en teoría pueden estar más preocupados por su salud.

De otra parte, el sesgo de información puede ocurrir cuando los métodos de obtener información acerca de los participantes en el estudio son inadecuados y como resultado, parte de la información obtenida acerca de la exposición o enfermedad es incorrecta. Es decir que la calidad de la información obtenida podría ser diferente para las personas de los dos grupos que se querían comparar. Además dentro de esta categoría, se encuentran el sesgo del entrevistador, el mismo consiste en errores que se comentan de parte de los entrevistadores en la manera en que hacen las preguntas a los sujetos de salud. En este estudio este sesgo se puede ver controlado a través del

adiestramiento que recibe el personal técnico de epidemiología sobre el proceso de recopilación de datos y entrevista. Además, como parte de ese adiestramiento, los técnicos de epidemiología deben tener maneras estandarizadas de completar los formularios correspondientes para crear los casos del sistema de vigilancia. Por último, el sesgo de no-respuesta puede estar presente porque las personas enfermos tienden a participar más que los afectados y por ende se sobre estimaría algunas exposiciones. Aunque sea ha establecido así a través de la literatura metodológica, en este estudio no debe ser uno de los mayores sesgos.

Por otra parte, la alta tasa de valores perdidos (hasta de un 70%) en los datos del sistema de vigilancia es un problema para realizar análisis epidemiológicos. En este estudio este problema fue atendido a través del modelo de imputaciones múltiples de Montecarlo que nos permitió realizar los análisis con una eficiencia de >90%. El método de imputaciones múltiples dentro de la epidemiología aún no se considera de uso común para casos de altos valores perdidos. Sin embargo, ha demostrado ser un método flexible y efectivo que facilita el poder realizar análisis estadísticos sin perder poder estadístico (Stuart, Azur, Frangaski, & Leaf, 2009).

Otra limitación del estudio es el alto porcentaje de muertes que no están identificadas dentro de la categoría de “no asociadas a VIH/SIDA”. Fuera de las primeras causas de muertes: enfermedades cardiovasculares, diabetes, malignidades no asociadas y enfermedades cardíacas, no se utilizaron otras causas de muerte. Esto no permite poder discutir de otras causales de muertes como lo serían: muertes violentas y otras morbilidades en la población.

Finalmente, el sistema de clasificación internacional de enfermedades (ICD, por sus siglas en inglés) ha cambiado para este periodo. Lo que implica que de la versión ICD-9 a la ICD-10, no necesariamente refleje los cambios súbitos de la patología de la enfermedad. Principalmente, porque hay enfermedades asociadas con VIH/SIDA que no se encuentran representadas en la nueva versión (The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2009).

Los análisis de mortalidad representan retos metodológicos que deben ser atendidos y evaluados para fortalecer futuros estudios en esta área. Fortalecer la manera en que los certificados de defunción son completados, las maneras de clasificar las diversas causas de muerte, identificar métodos estadísticos que nos ayuden a estimar con mayor precisión la mortalidad son áreas que deben ser prioridad en la metodología epidemiológica.

5.5 Recomendaciones

Este estudio es el primer estudio epidemiológico a nivel poblacional para evaluar muerte y sobrevida en personas con diagnóstico de VIH/SIDA en Puerto Rico. Este estudio sugiere que dentro de esta población el grupo de usuarios de drogas intravenosas debe ser atendido con recomendaciones específicas tanto a nivel de prevención como de tratamiento. Ya que son este grupo los que tienen mayor riesgo de morir a causa relacionada a VIH/SIDA en comparación con los demás grupos a riesgo. Esto de manera estadísticamente significativa, lo que implica nuevas estrategias de salud pública específicamente para este grupo.

5.5.1 Recomendaciones en el área de Salud Pública

5.5.1.1 Generales

Se sugiere realizar esfuerzos conjuntos entre las agencias gubernamentales y organizaciones comunitarias que trabajen con la población de usuarios de drogas intravenosas, de manera que se pueda atender los retos que esta población representa como bien puede ser la adherencia a tratamiento. La literatura apunta a que personas con mayor adherencia a tratamiento logran obtener cargas virales bajas o indetectables y contaje de células CD4 altas que se convierten en factores protectivos para las personas con VIH/SIDA (Abaasa, Todd, Ekoru, Kalyango, Levin, Odeke, & Karamagi, 2008). Se recomienda además expandir este esfuerzo a nivel del Estado, de manera que se establezcan políticas públicas que permitan sobrepasar los retos para atender esta población. Un ejemplo concreto sería, un programa de intercambio de jeringuillas a nivel estatal.

Se recomienda también, nuevas políticas administrativas dentro del Departamento de Salud que permitan una mejor calidad de datos recopilados. Específicamente, el adiestramiento sobre el manejo de información y procesos de investigación en:

- personal médico que completa el certificado de defunción,
- personal que recopila datos en campo y,
- personal en el manejo de bases de datos.

En términos específicos al optimizar la calidad de los datos del sistema de Vigilancia SIDA, se recomienda continuar y alcanzar los indicadores de valores obtenidos, según lo establece el CDC.

Todos estos componentes son medulares en el proceso de lograr un sistema con una alta calidad de datos. Es una responsabilidad social dentro de un marco salubrista, utilizar de manera adecuada los datos recopilados de manera que se genere información confiable para la mejor toma de decisiones.

5.5.1.2 Por áreas de prevención

La prevención primaria se refiere a identificación de personas que se encuentran o tienen un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad. Este tipo de prevención se enfoca en personas susceptibles a la enfermedad y va dirigida a modificar los factores de riesgo modificables y a controlar los no modificables que pueden aumentar la ocurrencia de enfermedad. En la prevención primaria de VIH/SIDA debe haber una promoción de salud a la población en general. Además de mantener campañas que eduquen a la población de los modos de contagio.

En términos de la prevención secundaria, la cual se refiere a identificación de personas asintomáticas que se encuentran en un estadio temprano de la historia natural de la enfermedad a través de programas de cernimiento. El racional para la prevención secundaria es que si se puede identificar la enfermedad en una etapa temprana de su historia natural, las medidas de intervención serán más efectivas y se podrá disminuir la prevalencia (Gordis L. 2004). La realización de pruebas rápidas en poblaciones a alto riesgo como en este caso son: los usuarios de drogas intravenosas, hombres sexo con

hombres y población heterosexual. Este tipo de prevención debe ser más activa por parte de las organizaciones y agencias de salud.

La prevención terciaria comprende la rehabilitación física, social y laboral, buscando evitar la permanencia de secuelas, incapacidad y muertes prematuras. El esfuerzo va dirigido a prevenir complicaciones de la enfermedad y mejorar la calidad de vida entre los individuos afectados. Para el VIH/SIDA es tal vez una parte medular en las nuevas maneras de trabajar la reducción de casos de la enfermedad. Principalmente, porque los modelos de prevención de la enfermedad se van moviendo a trabajar con la adherencia a tratamiento de manera que se logre cargas virales bajas y así evitar nuevos contagios en los grupos de riesgo. Este modelo implica nuevas posturas y políticas que deben ser atendidas con prontitud de parte del Estado.

5.6 Reflexión Final

A través de los datos presentados en este trabajo, se observa como la epidemia del VIH/SIDA en Puerto Rico continua con asuntos en agenda. Por ejemplo, aunque los esfuerzos que realizan los programas dirigidos a servicios de VIH/SIDA garantizan el acceso a tratamiento, el lograr adherencia al mismo y lograr cargas indetectables en la población es un punto medular en el quehacer de salud pública. El continuo de cuidado de VIH/SIDA requiere un acercamiento desde una perspectiva estructural, mirar a través de la perspectiva individualista del paciente como responsable de lograr su adherencia no es suficiente para lograr la meta. La epidemia debe contextualizarse a la realidad de la Isla, donde determinantes sociales de la salud como: factores asociados a

la pobreza, poblaciones altamente estigmatizadas y la falta de políticas públicas que faciliten estructuras de apoyo a las personas con VIH/SIDA, deben estar contempladas e insertadas en las estrategias de prevención terciaria. Sin este contexto, no se puede adelantar la causa. Evitar que poblaciones vulnerables, como los UDI que viven con VIH/SIDA en Puerto Rico tengan mejor expectativa de vida no es un asunto para abordarlo a nivel individual. No se puede pensar en lograr supresión virológica a nivel poblacional sin enmarcar las barreras estructurales que esto conlleva. Lograr una adherencia al tratamiento en diversas poblaciones vulnerables es un reto que debe trabajarse bajo el modelo salubrista para garantizar su éxito.

Referencias

Abaasa, A.M., Todd, J., Ekoru, K., Kalyango, J.N., Levin, J., Odeke, E., & Karamagi, C.A. (2008). Good adherence to HAART and improved survival in a community HIV/AIDS treatment and care programme: The experience of The AIDS Support Organization (TASO), Kampala, Uganda. *BMC Health Serv Res., 8: 241*. doi: 10.1186/1472-6963-8-241.

Assefa, T., & Wencheko, E. (2012). Survival analysis of patients under chronic HIV-care and antiretroviral treatment at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Adaba, Ethiopia. *Ethiop J Health Dev*, 26(*1*): 22-29.

ADA. (2003). Screening for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 26: S21-S24.

AHA. (2008). Top things to know. Cardiovascular disease in HIV-infected patients. Recuperado el 4 de febrero de 2011, de: http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3057579

ALA. (2011). Neumonía. Recuperado el 4 de febrero de 2011, de: http://www.lungusa.org/lung-disease/pneumonia/

Allison, P. (2012). Why You Probably Need More Imputations Than You Think. Recuperado el 28 de enero de 2015, de: http://m.statisticalhorizons.com/?url=http%3A%2F%2Fwww.statisticalhorizons.com%2Fmore-imputations

Anglaret, X., Minga, A., Gabillard, D., Ouassa, T., Morris, E., Morris, B., Traore, M., Coulibaly, A., et al. (2011). AIDS and Non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-Infected adults before starting Antiretroviral Theraphy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis*.

Arazoza, et al. (2007). The HIV/AIDS epidemic in Cuba: description and tentative explanation of its low HIV prevalence. *BMC Infectious Diseases*, 7:130.

Báez-Feliciano, D.V., Gómez, M.A., Fernández-Santos, D.M., Quintana, R., Ríos-Olivares, E., & Hunter-Mellado, R.F. (2008). Profile of Puerto Rican HIV/AIDS patients with early and non-early initiation of injection drug use. *Ethicity & Disease*, 18: S2-99, S2-104.

Badler, C., Alsina, S.F., Puigsubirá, C., & Vitelleschi, M.S. (2014). Imputacion múltiple en SAS para estimaciones a partir de bases de datos con información faltante. Afiche presentado en: Instituto de Investigaciones Teóricas y Aplicadas de la Escuela de Estadística. Facultad de Ciencias Económicas y Estadística. Universidad Nacional de Rosario. Argentina. Recuperado el 13de marzo de 2015, de: http://www.fcecon.unr.edu.ar/investigacion/jornadas/afiches/badlerposter02.pdf

Bakari, A.G., Sani-Bello, F., Shehu, M.S., Mai, A., Aliyu, I.S., & Lawal, I.I. (2007). Anti-retroviral therapy induced Diabetes in a Nigerian. *African Health Sciences*, 7 (*3*): 133-135.

Barreto, P. (1994). Cuidados paliativos al enfermo de SIDA en situación terminal: Enfoque multidisciplinario. *Rev. De Psic Gral y Aplic*, 47 (*2*): 201-208.

Beral, V., Peterman, T., Berkelman, R. & Jaffe, H. (1991). AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*; 338 *(8771)*: 884-5.

Biggar, R. J., et al. (2005). Survival after Cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 39 (*3*): 293–299.

Bishop, D.B., Zimmerman, B.R., & Roesler, J.S. (1998). Diabetes. En Brownson, R.C., et al. Chronic disease epidemiology and control, 2da edición. American Public Health Association: Washington, DC.

Bowel, M. et al. (2005). A Prognostic Index for Systemic AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphoma Treated in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med*, 143: 265-273.

Butt, A.A., Fultz, S.L., Kwoh, C.K., Kellye, D., Skanderson, M., & Justice, A.C. (2004). Risk of Diabetes in HIV infected veterans pre- and post-HAART and the role if HCV infection. *Hepatology*, 40 (*1*): 115-119.

Cain, K.P., Anekthanamon, T., & Burapat, C. (2009). Causes of death in HIV infected persons who have Tuberculosis, Thailand. *Emerg Infect Dis*, 15: 258-264.

Campbell C., & Cornish, F. (2003). Understading behaviour change and health promotion. En Ellison, G., Parker, M., & Campbell, C. *Learning fron HIV and AIDS*. UK: Cambridge University Press.

CDC. (2014). HIV in the United States: At a glance. Recuperado el 17 enero de 2015, de: www.cdc.gov/hiv/statistics/basics/ataglance.html

CDC. (2011). Preguntas frecuentes información básica sobre diabetes. Recuperado el 28 noviembre de 2011, de: http://www.cdc.gov/diabetes?spanish/faqs.htm

CDCb. (2011). Mortality slides series. Recuperado el 28 de febrero de 2012, de: http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/slides/mortality/index.htm

CDC. (2010). Epidemiology of HIV infection. Recuperado el 2 de febrero de 2011, de: http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/slides/general/slides/general.ppt#

CDCb (2010). Mortality among patients with Tuberculosis and associations with HIV status- United States, 1993-2008. *MMWR*, 59 (*46*): 1509-1517.

CDC (2009). 1 in 5 men who have sex with men in 21 U.S. cities has HIV; nearly half unaware. Recuperado el 2 de febrero de 2011, de: http://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/ngmHAAD2010PressRelease.html

CDCb. (2009). Health, United Status, 2009. Recuperado el 4 de febrero de 2011, en: http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus09.pdf#067

CDC. (2008). HIV among gay, bisexual and other men who have sex with men (MSM). Recuperado el 2 de febrero de 2011, de: http://www.cdc.gov/hiv/topics/msm/pdf/msm.pdf

CDCb. (2008). Prevalence and Awareness of HIV Infection Among Men Who Have Sex With Men — 21 Cities, United States, 2008. Recuperado el 2 de febrero de 2011, de: http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5937.pdf

CDCc.(2008). Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years. United States, 2008. Recuperado el 2 de febrero de 2011, de: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a1.htm

CDC. (2007). Prevalence of heart disease —United States, 2005. *Morbility and Mortality Weekly Report*, 56*(6)*: 113-118. Recuperado el 4 de febrero de 2011, de: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5606a2.htm

CDC. (1996). Update: Mortality attributable to HIV infection among persons aged 25–44 years—United States, 1994. *MMWR*, 45:121–125.

CDC. (1987). Revision of the CDC surveillance case definition for Acquired ImmunodeficiencySyndrome. MMWR, 36: 1S-15S.

CDC. (1981). *Pneumocystis* Pneumonia, Los Angeles. Recuperado el 30 de diciembre de 2010, de: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm

Centro de Diabetes para Puerto Rico. (2014). Diabetes en Puerto Rico. Recuperado el 11 de mayo de 2015, disponible en: http://www2.pr.gov/agencias/diabetes /Documents/Diabetes/DIABETES%20EN%20PUERTO%20RICO.pdf

Crum, N. F., Riffernburgh, R. H., Wegner, S., Agan, B. K., Tasker, S. A., Spooner, K. M., et al. (2006). Comparison of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: Analysis of the pre-early, and late HAART eras. *Acquir Immune Defic Syndr*, 41: 194-200.

Cunningham, Ineke & Ramos-Bellido, Carlos (1991). VIH/SIDA: Mitos y desmitificación. En Ineke Cunnigham, Carlos G. Ramos-Bellido & Reinaldo Ortiz-Colón (Eds.), *El SIDA en Puerto Rico: Acercamientos multidisciplinarios* (pp.71-84). Río Piedras, Puerto Rico: Editorial de la Universidad de Puerto Rico.

Currier, J. S., Lundgren, J. D., Carr, A., Klein, D., Sabin, C. A., Sax, P. E., et al. (2008). Epidemiological evidence for Cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Circulation*, 118; 229-e35.

DAD. (2003). Combination Antiretroviral Therapy and the risk of Myocardial Infaction. *N Engl J Med*, 349: 1993-2003.

Departamento de Salud del Estado Libre de Asociado de Puerto Rico (2015). *Reporte de Estadísticas de la Oficina de Vigilancia de SIDA*. San Juan, Puerto Rico: Departamento de Salud del Estado Libre Asociado de Puerto Rico.

Departamento de Salud (2014). Informe de la salud en Puerto Rico. Recuperado el 11 de mayo de 2015, de http://www.salud.gov.pr/Estadisticas-Registros-y-Publicaciones/Estadisticas%20Vitales/Informe%20de%20la%20Salud%20en%20PUerto%20Rico%202014.pdf

Departamento de Salud del Estado Libre de Asociado de Puerto Ricob. (2011). Programa de control de Tuberculosis. Recuperado el 4 de abril de 2011, de http://www.salud.gov.pr/Programas/ProgramaTuberculosis/Datos%20Estadisticos%20Tuberculosis/2-CasosTasaIncidenciaTuberculosisPR2002-2006.pdf

Departamento de Salud del Estado Libre de Asociado de Puerto Ricoc. (2011). Programa de control de Tuberculosis. Recuperado el 4 de abril de 2011, de http://www.salud.gov.pr/Programas/ProgramaTuberculosis/Datos%20Estadisticos%20Tuberculosis/3-TasaIncidenciaTuberculosisPR2002-2006.pdf

Departamento de Salud del Estado Libre de Asociado de Puerto Ricod. (2011). Programa de control de Tuberculosis. Recuperado el 4 de abril de 2011, de http://www.salud.gov.pr/Programas/ProgramaTuberculosis/Datos%20Estadisticos%20Tuberculosis/16-CasosTByCasosTB-VIHPR1992-2006.pdf

Departamento de Salud del Estado Libre de Asociado de Puerto Ricoe. (2011). Programa de control de Tuberculosis. Recuperado el 4 de abril de 2011, de http://www.salud.gov.pr/Programas/ProgramaTuberculosis/Datos%20Estadisticos%20Tuberculosis/19-PorCientoCasosTBconResultadosPruebaVIHporGrupoEdad15+PR2002-2006.pdf

Departamento de Salud de PR. (2008). Estadísticas de Diabetes. Recuperado el 8 de febrero de 2011, de: http://www.salud.gov.pr/Services/PrevencionControlDiabetes/Pages/DatosEstadisticosdeDiabetesenPuertoRico.aspx

d'Arminio Monforte, et. al. (2005). The changing incidence of AIDS events in patients receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Arch Intern Med*, 165: 416-423.

de Aguiar-Perreira, C., Jorge-Machado, C., & do Nascimento-Rodrigues, R. (2007). Perfis de causas múltiples de morte relacionadas ao HIV/AIDS nos municipios de Sao Paulo e Santos, Brasil, 2001. *Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 23 (*3*): 645-655.

De Santis, J. (2008). Exploring the concepts of vulnerability and resilience in the context of HIV infection. *Research and Theory for Nursing Practice: An International Journal*, 22*(4):* 273-287.

De Wit, S., et al. (2008). Incidence and risk factors for new-onset Diabetes in HIV-infected patients. *Diabetes Care*, 31 (*6*): 1224-1228.

Dubé, M. P., Lipshultz, S. E., Fichtenbaum, C. J., Greenberg, R., Schecter, A. D., Fisher, S. D., & Working group 3. (2008). Effeects of HIV infection and Antiretroviral Therapy on the heart and vasculature. Circulation, 118: e36-e40.

Egger, M., May, M., Chene, G., Phillips, A.N., Ledergerber. B, et al. (2002). Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*; 360: 119–129.

Engels, E. A. et al. (2006). US trends in cancer risk with AIDS. *AIDS*, 20 (*12*): 1645–1654.

Estadísticas Vitales (2005). Defunciones por enfermedades cerebrovasculares-2005. Recuperado el 4 de febrero de 2011, de: http://tendenciaspr.uprrp.edu/Poblacion/Mortalidad_PR/Defunciones_por_enfermedades_cerebrovasculares_evolucion_anual_2004.htm

Fei, M.W., Kim, E.J., Sant,C.A., Jarlsberg, L.G., Davis, L., Swartzman, A., & Huang, L. (2009). Predicting mortality from HIV-associated *Pneumocystis Penumonia* at illness presentation: An observational cohort study. *Thorax*, 64(*12*): 1070-1076.

Figueroa-Rodríguez, R. (2014). Mortalidad en Puerto Rico. Recuperado el 28 de abril de 2015, de: http://www.estadisticas.gobierno.pr/iepr/LinkClick.aspx?fileticket=I5V5v_XRxj0%3D&tabid=104

Fondo de Población de las Naciones Unidas [UNFPA]. (2011). Preguntas Frecuentes sobre Derechos Humanos. Recuperado el 4 de diciembre de 2011, de: http://www.unfpa.org/derechos/preguntas.htm#faq2

Fregonese, F., et al. (2012). Predictiors of 5 years mortality in HIV-Infected adults stating HAART in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*., [In print].

Friis-Moller, N., Sabin, C. A., Weber, R., d'Arminio Monforte, A., El-Sadr, W. M., Reiss, P., et al. (2004). Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*., 350:955.

Frisch, M., Biggar , R. J., Engels, E. A., & Goedert, J. J. (2001). Association of cancer with AIDS-Related immunosuppression in adults. *JAMA*, 285, (*13*): 1736-1745.

Gordis, L. (2004). Epidemiology. 3rd edition. Elsevier Saunders. Philadelphia: Pennsylvania.

Graham, J.W., Olchowski, A.E., & Gilreath, T.D. (2007). "How many imputations are really needed? Some practical clarifications of multiple imputation theory. *Prevention Science*, 8: 206–213.

Grinspoon, S. T., Grunfeld, C., Kotler, D. P., Currier, J. S., Lundgren, J. D., Dubé, M. P., et al. (2008). *Circulataion*, 118: 198-210.

Grunfeld, C. (2002). HIV protease inhibitors and glucose metabolism. *AIDS*, 16: 925-926.

Grundfeld, C., Kotler, D. P., Arnett, D. K., Falutz, J. M., Haffner, S. M., Masur, H., et al. (2008). Contribution of metabolic and anthropometric abnormalities to Cardiovascular disease risk factors. *Circulation*, 118: e20-e28.

Grunfeld, C., & Feingold, K. R. (1992). Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med., 327: 329-337.

Grunfeld C., Pang, M., Doerrler, W., et al. (1992). Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency syndrome. *L Clin Endocrinol Metab*., 74: 1045-1052.

Grundfeld, C., Kotler, D. P., Shigenaga, J. K., et al. (1991). Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*., 90: 154-162.

Herek, Gregory M. & Glunt, Eric K. (1988). An epidemic of stigma: Public reactions to AIDS. *American Psychologist*; 43, 886-891.

Heymann, D. L. (2004). AIDS. Control of communicable diseases manual. 18th edition. USA :American Public Health Association.

Ho, D. D. (1995). Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med*, 333: 450-451.

Hutchinson, J. F. (2003). HIV and the evolution of infectious diseases. En Ellison, G, Parker, M., & Campbell, C. (*Eds*), *Learning from HIV and AIDS* (pp. 32-58). UK: Cambridge Press.

Informe Anual de Cáncer, Puerto Rico (2011).Recuperado el 11 de mayo de 2015, de http://www.rcpr.org:85/Portals/0/Reporte%20Anual/Cancer%20in%20Puerto%20Rico%202006-2010.pdf

International Collaboration on HIV and Cancer. (2000). Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst*, 92 (*22*): 1823-30.

Irene Hall, H., Song, R., Rhodes, P., Prejean, J., An, Q., Lee, L.M., Karon, J., Brookmeyer, R., Kaplan, E.H., McKenna, M.T., & Janssen, R.S. (2008). Estimation of HIV Incidence in the United States. *JAMA*, 300(*5*): 520–529.

Jiang, H., et al. (2013). Determinants of progression to AIDS and death following HIV diagnosis: A retrospective cohort study in Wuhan, China. *PLoS ONE*; 8(*12*): e83078. doi:10.1371/journal.pone.0083078

Jones, P.W., Quirk, F. H., Baveystock, C. M., & Littlejohns, P. (1992). A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. American Review Respiratory Disease, 145, 1321–1327.

Kelsey, J.L., Whittemore, A.S., Evans, A.S., & Thompson, W.D. (1996). Methods in observational epidemiology. 2nd edition. Capítulo 10: Cross Sectional and other types of studies. Oxford University Press: New York: New York.

Klein, D., Hurley, L.B., Quensenberry, C. P., & Sidney, S. (2002). Do Protease Inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *Acquir Immune Defic Synd*, 30: 471-477

Knowles, D.M., Chamulak, G. A., Subar, M., & et al. (1988). Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center experience with 105 patients (1981-1986). *Ann Intern Med*, 108 (*5*): 744-53.

Lee, K.J. & Carlin, J.B. (2012). Recovery of information from multiple imputation: A simulation study. *Emerging Themes in Epidemiology*, 9: 3.

Lesko, C.R., et al. (2015). Ten-year survival by race/ethnicity and sex among treated, HIV-infected adults in the United States. *Clin Infect Dis. doi: 10.1093/cid/civ183*

Lewden, C., Bouteloup, V., De Wit, S., Sabin, C., Mocroft, A., et al. (2012). All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4./ = 500/mm3 compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol;* 41: 433–445.

Lima, V. D., Lepik, K. J., Zhang, W., Muldoon, K. A., Hogg, R. S., & Montaner, J. S. G. Regional and temporal changes in HIV-related mortality in British Columbia, 1987-2006. *Can J Public Health*, 101 (*5*): 415-419.

Lohse, N., Hansen, A. B., Pedersen, G., Kronborg, G., Gerstoft, J., Sorensen, H.T., Vaeth, M., & Obel, N. (2007). Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005. *Ann Intern Med*., 146: 87–95.

Malta, M., Bastos, F.I., da Silva, C.M., Pereira, G.F., Lucena, F.F., et al. (2009). Differential survival benefit of universal HAART access in Brazil: a nation-wide comparison of injecting drug users versus men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr;* 52: 629–635.

Manosuthi, W., Choottanapand, S., Thongyen, S., Chaovavanich, A., & Sungkanuparph, S. (2006). Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis co-infected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquired Immune Defic Syndr*, 43: 42-46.

Marchenko, Y. (2007). Power analysis and sample-size determination in survival models with the new stpower command. Recuperado el 28 de febrero de 2012, de: http://www.stata.com/meeting/6nasug/marchenko_boston07.pdf Power

Mausner, J. S., & Kramer, S. (1985). Epidemiology: An introductory text, 2nd edn. Philadelphia, Penn.: WB Saunders.

Mayor, A. M., Gómez, M. A., Ríos-Oliveras, E., & Hunter-Mellado, R. F. (2008). AIDS- defining neoplasm prevalence in a cohort of HIV-infected patients, before and after HAART. *Ethn Dis*, 18 (*2*): 189-194.

Mayor, A. M., Gómez, M. A., Ríos-Oliveras, E., & Hunter-Mellado, R. F. (2005). Mortality trends of HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy: Analysis of a cohort of 3,332 HIV-infected persons. *Ethn Dis*, 15 (*5*): 57-62.

Mayor, A., Gómez, M., Otero, J., Vilá, S., & Hunter, R. (2001). Pulmonary Tuberculosis mortality risk in a cohort. *Cellular and molecular biology*, 47(*7*): 1143-1148.

Mayor-Becerra, A.M., Suárez, E., & Morales-Beyoda, A. (1996). Pneumocystis Carinii Pneumonia versus Wasting Syndrome among AIDS cases in Puerto Rico: A survival analysis. *PRHSJ*, 15(*4*): 257-260.

Mee-Kyung, K., Jih Hee, L., Jiae, L., Jeong-Gu, N., Byung-hee, Y., & Sung Soon, K. (2009). Improvement in survival among HIV-infected individuals in the Republic of Korea: Need for an early HIV diagnosis. BMC Infect Dis; 9:128. Doi: :10.1186/1471-2334-9-128.

MMWR (2008). Subpopulation Estimates from the HIV Incidence Surveillance System, United States, 2006. 57(*36*); 985-989.

Monge, S., Jarrín, I., Pérez-Hoyos, S., Ferreros, I., García-Olalla, P., et al. (2011). Educational level and HIV disease progression before and after the introduction of HAART: A cohort study in 989 HIV seroconverters in Spain. *Sexually transmitted infections;* 87: 571–576.

Mukadi, Y.D., Maher, D., & Harries, A. (2001). Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence population in sub-Saharan Africa. *AIDS*, 15: 143-152.

Naidoo, K., Naidoo, K., Padayatchi, N., & Karim, Q.A. (2011). Review article: HIV-associated Tuberculosis. *Clinical and Developmental Immunology*, 2011, article ID 585919: 1-8.

NCI. (2011). Cáncer de la Piel. Recuperado el 4 de febrero de 2011, de: http://www.cancer.gov/Templates/db_alpha.aspx?CdrID=445084&lang=spanish

NCI. (2008). El LNH y el VIH/SIDA. Recuperado el 2 de febrero de 2011, de: http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/linfoma-y-SIDA/HealthProfessional/page2

NIH (2011). MedlinePlus-VIH e infecciones oportunistas. Recuperado el 8 de febrero de 2011, de: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/hivaidsandinfections.html

NIHb (2011). MedlinePlus-Infecciones por pneumicystis. Recuperado el 8 de febrero de 2011, de: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/pneumocystisinfections.html

NIHc (2011). La neumonía. Recuperado el 3 de febrero de 2011, de http://xpedio02.childrenshc.org/stellent/groups/public/@Manuals/@PFS/@CondIll/documents/PolicyReferenceProcedure/018669.pdf

NIHd (2011). MedlinePlus-Diabetes. Recuperado el 9 de febrero de 2011, de: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001214.htm

NIHe (2011). Tuberculosis. MedlinePlus. Recuperado el 2 de abril de 2011, de http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/tuberculosis.html

Nelson, K. E., Chitale, R., & Celentano, D. D. (2007). Human Immunodeficiency Virus infections and the Acquired Immune Deficiency Syndrome. En Nelson, K. E., & Master Williams, C. (*Eds*), *Infectious disease epidemiology. Theory and practice 2th edition* (pp. 789-894). USA: Jones and Bartlett Publishers.

Noor, M.A., et al. (2002). Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: A randomized, placebo-controlled study. *AIDS*, 16: 1-8.

OMS (1946). Conferencia Internacional de Salud. Recuperado el 9 de abril de 2012, de http://whqlibdoc.who.int/hist/official_records/2e.pdf

ONUSIDA (2014). Global data. Recuperado el 17 de enero de 2015, de: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/20140716_FactSheet_en.pdf

ONUSIDA (2014b). Regional data. Recuperado el 17 de enero de 2015, de: http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/document/2014/2014gapreportslides/02_Regional_Data_slides_2014July.pdf

OMS (2011). Datos y cifras. Recuperado el 2 de abril de 2011, de http://www.who.int/features/factfiles/tuberculosis/es/index.html

ONUSIDA (2011). Tuberculosis y VIH. Recuperado el 2 de abril de 2011, de http://www.unaids.org/es/strategygoalsby2015/tuberculosisandhiv/

ONUSIDAb (2011). 30 años del SIDA: Las Naciones Unidas en la encrucijada. Recuperado el 22 de septiembre de 2011, de http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/AIDS30_KEY_FINDINGS_es.pdf

ONUSIDA (2010). 2009 AIDS epidemic update. Recuperado el 24 de enero de 2011, de: http://www.unaids.org/en/dataanalysis/epidemiology/2009aidsepidemicupdate/

ONUSIDAb (2010). Sub Sahara África. Epidemiological Sheet Fact. Recuperado el 24 de enero de 2011, de: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/factsheet/2009/20091124_fs_ssa_en.pdf

ONUSIDAc (2010). Caribe. Epidemiological Sheet Fact. Recuperado el 2 de febrero de 2011, de: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/report/2009/20091124_FS_caribbean_en.pdf

ONUSIDAd (2010). Asia. Epidemiological Sheet Fact. Recuperado el 2 de febrero de 2011, de: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/ dataimport/pub/report/2009/20091124_FS_asiaen.pdf

ONUSIDAe (2010). Centro y Latinoamérica. Epidemiological Sheet Fact. Recuperado el 3 de febrero de 2011, de:

ONUSIDA (2001). Migración y VIH. Recuperado el 2 de febrero de 2011, de: http://data.unaids.org/pub/Manual/2008/jc1513_policy_brief_labour_migration_en.pdf

Organista, K. C., Carrillo, H., & Ayala, G. (2004). HIV prevention with Mexican migrants: Review, critique and recommendations. *Journal of Acquire Immune Deficiency Syndromes*, 37: s227-s251.

Orenstein, J. M. (2007). Replication of HIV 1 in vivo and in vitro. *Ultrastruct Pathol*, 31: 151-167.

Pacheco, A. G., et al. (2009). Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 51: 624-630.

Palella, F. J. jr, Baker, R. K., Moorman, A. C., Chmiel, J. S., Wood, K. C., Brooks, J. T., et al. (2006). Mortality in the HAART era: Changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *Acquir Immune Defic Syndr*, 43: 27-34.

Perelson, A. S., Neumann, A. U., Markowitz, M., Leonard, J. M., & Ho, D. D. (1996). HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life span and viral generation time. *Science*, 271: 1582-1586.

Pérez, R., & Pérez, C. (2000). An epidemiological review of Tuberculosis in Puerto Rico population. *Biomedicine*, 3: S10-S13.

Piggott, D.A., & Karakousis, P.C. (2011). Review article: Timing of antiretroviral therapy for HIV in setting of TB treatment. *Clinical and Developmental Immunology*, 2011, #103917: 1-10.

Pfizer (2006). Control de enfermedades infecciosas- Estudio de casos. En Milestones in Public Health. Accomplishments in Public Health over the last 100 years (pp. 59-82). NY: Pfizer.

Quinn, T. C. (2008). HIV epidemiology and the effects of antiviral theraphy on long-term consequences. *AIDS*, 22 (*3*): s7-s12.

Rabkin, C. S., & Yellin, F. (1994). Cancer incidence in a population with a high prevalence of infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Natl Cancer Inst*, 86 (*22*): 1711-6.

Rajagopalan, N., Suchitra, J. B., Shet, A., Khan, Z. K., Martín-García, J., Nonnemacher, M. R., Jacobson, J. M., & Wigdahl, B. (2009). Mortality anmong HIV-Infected patients in resourcelimited settings: A case controlled analysis of inpatients ar a community care center. *Am J Infect Dis*, 5(*3*): 219-224.

Registro de Cáncer de Puerto Rico [RCPR]. (2008). Incidencia ajustada del LNH. Departamento de Salud, Estado Libre Asociado de Puerto Rico.

RCPRb. (2008). Mortalidad ajustada del LNH. Departamento de Salud, Estado Libre Asociado de Puerto Rico.

Riddler, S. A., Smit, E., Cole, S. R., Li, R., et al. (2003). Impact of HIV infection and HAART on serum lipids men. *JAMA*, 289 (22): 2978-2982.

Rosner, B. (2006). Fundamentals of biostatistics. Thompson: Belmont: California.

Rubin, D.B. (1976) Inference and missing data. *Biometrika*, 63, 581-592.

Rubin, M.C., Colen, C. G., & Link, B. G. (2009). Mortality in the United States from a Fundamental Cause perspective. *American Journal of Public Health*, 100 (*6*): 1053-1059.

Santana, S. (1997). AIDS prevention, treatment, and care in Cuba. En Bond, G. C., Kreniske, J., Susser, I., & Vincent, J. (*Eds*), *AIDS in Africa and the Caribbean* (p. 69). Boulder, Colorado: Westview Press.

Saraceni, V., King, B.S., Calvalcante, C., Golub, J.E., Lauria, L.M., Moulton, L.H., Cahisson, R.E., & Durovni, B. (2008). Tuberculosis as primary cause of death among AIDS cases in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*, 12(*7*):769-772.

Serfaty, L., Costagliola, D., Wendum, D., et al. (2001). Impact of early-untreated HIV infection on chronic hepatitis C in intravenous drug users: a case-control study. *AIDS*; 15(*15*): 2011-2016.

Shor-posner, G., Basit, A., Lu, Y., et al. (1993). Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *AM J Med*., 84: 515-519.

Smith, C., Sabin, C. A., Lundgren, J. D., Thiebaut, R., Weber, R., Law, M., Monforte, A., et al. (2010). Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS*, 24 (*10*): 1537-1548.

Stattools (2012). Sample size for 2 hazard ratio in a survival analysis. Recuperado el 3 de febrero de 2012, de: http://www.stattools.net/SSizSurvival_Tab.php#FTable

Stebbing, J., Gazzard, B., & Mandalia, S., et al. (2004). Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 22 (*11*): 2177-83.

Stuart, E.A., Azur, M., Frangaski, C. & Leaf, P. (2009). Multiple imputation with large data sets: A case study of the children's mental health initiative. *Am. J. Epidemiol*, 169 *(9):* 1133-1139.

Surrat, H. (2007). Sex work in the Caribbean Basin: Patterns of substance use and HIV risk among migrants sex workers in the US Virgin Island. *AIDS Care*, 19(*10*): 1274-1282.

Tabarsi, P., Saber-Tehrani, S.A., Baghaei, P., et al. (2009). Early initiation of antiretroviral therapy results decreased morbility and mortability among patients with Tb and HIV. J AIDS Int Society, 12(1): e46988.

THI. (2011). How healthy is your heart? Recuperado el 4 de febrero de 2011, de: http://hht.texasheartinstitute.org

The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (2010). Causes of death in HIV-1–infected patients treated with Antiretroviral Therapy, 1996–2006: Collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clinical Infectious Diseases*; 50(*10*): 1387–1396.

Tien, P.C., Schneider, M.F., Cole, S.R., Levine, A.M., Cohen, M., DeHovitz, J., Young, M., & Justman, J.E. (2007). Antiretroviral therapy exposure and incidence of Diabetes Mellitus in the women's interagency HIV study. *AIDS*, 21: 1739-1745.

Velasco, M., Castilla, V., Sanz, J., et al. (2009). Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with Tuberculosis. *J Acquired Immune Defic Syndr*, 50(*2*): 148-152.

UNAIDS. (2002). *Report on the global HIV/AIDS epidemic 2. Recuperado el 4 de diciembre de 2011, de:* http://data.unaids.org/pub/Report/2002/brglobal_aids_report_en_pdf_red_en.pdf

Wand, et al. (2007). Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS*, 21:2445–2453.

White, I.R., Royston, P., & Wood, A.M. (2011) "Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice." *Statistics in Medicine*, 30: 377-399.

WHO (2011). Enfermedades cardiovasculares. Recuperado el 3 de febrero de 2011, de: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html

WHO (2011b). Tuberculosis. Recuperado el 2 de abril de 2011, de http://www.who.int/topics/tuberculosis/es/index.html

Wilson, S. M. (1997). The indigenous people of the Caribbean. Gainesville, FL: University Press of Florida.

Wood, E., Hogg, R. S., Yip, B., Moore, D., Harrigan, P. R., & Montaner, J. S. G. (2006). Impact of the baseline viral load and adherence on survival of HIV-infected adults with baseline CD4 cell counts ≥200, cell/µl. *AIDS*, 20: 1117-1123.

Yang, C. H., Huang, Y. F., Hsiao, C. F., Yeh, Y. L., Liou, H. R., Hung, C. C., & Yang, S. Y. (2008). Trends of mortality and causes of death among HIV-infected patients in Taiwan, 1984–2005. *HIV Medicine*, 9: 535-543.

Yao, S.T., Duan, S., Xiang, L.F., Ye, R.H., Yang, Y.C., Li, Y.L., Wang, J.B., et. al. (2010). Survival analysis on 3103 HIV/AIDS patients receiving antiretroviral treatment in Dehong prefecture, Yunnan province. *Chinese Journal of Epidemiology*, 31(*11*): 1215-1218.

Zhang, F., Dou, Z., Yu, L., Xu, J., Jiao, J.H., et al. (2008). The effect of highly active antiretroviral therapy on mortality among HIV-infected former plasma donors in China. *Clin Infect Dis;* 47: 825–833.

Ziegler, J. L., Beckstead, J. A., Volberding, P. A., et al. (1984). Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*, 311 (*9*): 565-7.

Anejos

Anejo A

Carta Aprobación IRB

Ponce School of Medicine & Health Sciences
PO Box 7004, Ponce, PR 00732-7004

Tel: (787) 840-2575 Ext. 2158
Fax: (787)841-1040

Institutional Review
Board (IRB)

April 9, 2014

Dr. Diego Zavala
Mr. Melissa Marzan
Public Health Program
Ponce School of Medicine & Health Sciences
Ponce, PR 00732

RE: Protocol No. 140403-DZ

Dear Dr. Zavala:

This is to acknowledge that IRB received and reviewed your protocol titled "HIV Mortality and Survival Analysis in Puerto for the period 2003-2011".

This protocol meets the exemption criteria 6-4.

This approval is valid only one year maximum, and if any information arises that IRB should know regarding the modification or event, please inform us as soon as possible.

We wish you luck in your study.

Cordially,

Simón E. Carlo, M.D.
IRB Chairman

mcs

Anejo B

Carta de Autorización de la Oficina de Vigilancia SIDA

ESTADO LIBRE ASOCIADO DE
PUERTO RICO
Departamento de Salud

February 4, 2014

Internal Review Board
Ponce School of Medicine and
Health Sciences

Dear Chair:

We are certifying that Melissa Marzán Rodríguez will be conducting an analysis using aggregate data from the PR HIV Surveillance Program for her doctoral thesis **"Mortality analysis and survival rate in people with HIV and AIDS in Puerto Rico for the years 2003-2011"**. To conduct such analysis Ms. Marzán will be provided access to the unidentified database and will agree and sign the HIV Surveillance Program Security and Confidentiality Agreement.

If you should have any question please feel free to contact me at 787-763-0240 or at smiranda@salud.gov.pr

Sandra Miranda De León, MPH
HIV Surveillance Director
Office of Epidemiology and Investigation
Puerto Rico Department of Health

Dirección: Centro Comercial 65 de Infantería,
65 Infantería 049 Oficina 32, Río Piedras, PR, 00923.
Teléfono: 787-763-0204 Fax: 787-763-0399

Anejo C

Hoja de Reporte de Casos- Oficina Vigilancia SIDA

Reporte Confidencial Casos Adultos VIH/SIDA (para pacientes ≥ 13 años de edad al momento de diagnóstico)

Entregar formacompletada al Departamento de Salud

_____ Fecha en que se recibe el reporte en el Departamento de Salud (entre todas las fechas en formato mm/dd/aaaa) **SS:**_____

I. Nombre del paciente (apellidos, nombre, e inicial) y Dirección

Nombre del Paciente	Alias	Núm. Tel.

Dirección	Municipio	Ciudad	Estado	Cód. Postal

_____ Fecha Hoja Completada | Fuente del Doc. _____ o código de fuente: **A** ___ ___ . ___ ___ . ___ ___

II. Uso del Departamento de Salud Solamente

Soundex:	¿Este reporte inicia una investigación de un caso nuevo? ☐ Sí ☐ No	Departamento de Salud que reporta	Núm de Paciente Estatal
		Estado	
Método de Vigilancia		Muni/Ciudad	Muni/Ciudad del Núm del Paciente

A	F	P	R	U	Modo Reporte	Visita a Facilidad	Correo	Reporte vía fax	Telefónico	Transf. Electrónica	Diskette

Nota: Anote identificadores adicionales en el cuadro de comentarios (Sección IX). Anote el número y tipo de ID.

III. Información Demográfica

Status del Dx al momento de reporte	Edad al momento de DX	Fecha de Nacimiento			Fecha de Nacimiento Alias			Sexo al Nacer	Lugar de Nacimiento
		Mes	Día	Año	Mes	Día	Año		
☐ VIH, infección (no SIDA)	Años (VIH)							☐ Hombre	☐ E.U.A. _____
☐ SIDA	Años (SIDA							☐ Mujer	☐ Otro
								☐ Desconocido	Si es otro esp:

Estado Marital	Educación	Sexo Actual	Género	Estado Vital	Fecha de Muerte			Estado/Territor. Muerte
☐ Casado y Separado	☐ 8th grado o menos	☐ Hombre	☐ Hombre	☐ Vivo	Mes	Día	Año	
☐ Divorciado	☐ Alguna Escuela superior	☐ Mujer	☐ Mujer	☐ Muerto				
☐ Casado	☐ Graduado de escuela Superior o GEDI		☐ Hombre a Mujer	☐ Desconocido				
☐ Soltero y nunca casado	☐ Algo de univ o colegio		☐ Mujer a Hombre					
☐ Viudo	☐ Grado universitario o Colegio técnico		☐ Ambos sexos					
☐ Desconocido	☐ Post-grado		☐ Mujer viste como hombre					
☐ Otro	☐ Alguna escuela, nivel desconocido		☐ Travesti					
☐ No especificado	☐ Desconocido							

¿Esta persona trabaja en una industria relacionada con el cuidado de la salud?
_____ SI _____ NO

Si es SI, entre la Ocupación: _____

Etnia	Etnia Extendida	Raza		Raza Extendida
☐ Hispano/Latino		☐ Indio Americano o Nativo de Alaska	☐ Nativo de Hawai	
☐ No Hispano/Latino		☐ Asiático	☐ Blanco	
☐ Desconocido		☐ Negro o Afro Americano	☐ Desconocido	

Residencia al momento Dx ☐ La misma que la indicada en "dirección del paciente"

Dirección:	Muni:	Ciudad:	Estado/Ciudad	Código Postal

IV. Facilidad y Proveedor de Diagnóstico / Facilidad de Cuidado de Salud

☐ SIDA, diagnóstico ☐ Facilidad/Proveedor servicios de Salud
☐ VIH, diagnóstico

Nombre de Facilidad

Dirección	Muni	Ciudad	Estado/Ciudad	Código Postal

Local de la Facilidad	Si es **Federal**, especifique:	Tipo de Facilidad	Si es otro, especifique el tipo de facilidad:	Recibe fondos de HRSA
☐ Público	☐ Federal, VA	☐ 1. Facilidad Admite Pacientes		☐ No ☐ Título IV
☐ Federal	☐ Federal, IHS	☐ 2. Facilidad No Adm. Pacientes		☐ Título I ☐ SPNS (patrocinador)
☐ Estatal	☐ Federal, Correccional	☐ 3. Sala Emergencia		☐ Título II ☐ Otro
☐ Municipal	☐ Federal otro	☐ 4. Agencia ofrece Cernimiento, Diagnóstico, referido		☐ Título III ☐ Desconocid
☐ Privado		☐ 5. Laboratorio		
		☐ 6. Otro		
		☐ Desconocido		

Nombre del Proveedor (Médico):		Especialidad del Proveedor (Méd.)
Núm Tel. del Proveedor: _____ - _____ - _____	Núm Expediente Médico:	

Persona que Completa la Hoja de Reporte : Núm Tel.: _____ - _____ - _____

V. Historial Del Paciente

Antes de la primera prueba de anticuerpos VIH positiva o el Dx SIDA, este paciente ha tenido... (responda todas las categorías):	Sí	NO	DESC
• Sexo con hombre			
• Sexo con mujer			
• Usuario de drogas Inyectables (no recetada)			
• Recibido factor de coagulación para hemofilia/desorden de coagulación			
Espec. factor coagulación: Fecha recibido (mm/dd/aaaa)			
• HETEROSEXUAL - ***relaciones con*** alguno de los siguientes:			
o Con Usuario de Drogas Intravenosa / Inyectable			
o Con Hombre Bisexual			
o Con persona con Hemofilia/desorden de coagulación			
o Con persona que recibió Transfusión infectada con VIH, documentada (anote la razón en la sección de Comentarios)			
o Con persona que recibió Transplante infectado con VIH, documentado (anote la razón en la sección de Comentarios)			
o Con persona con infección VIH o SIDA documentada, riesgo no especificado			
• Recibió transfusión de sangre/componentes de sangre (no factor coagulación) (documente razón en sección Comentarios)			
Primera Fecha recibida Última Fecha Recibida			
• Recibió transplante o tejido / órganos o inseminación artificial			
• Trabajador en cuidado de salud o laboratorio clínico			
Si la exposición ocupacional es investigada o considerada como modo de exposición primario, espec. ocupación y escenario:			
• Otro Riesgo documentado			
• Factor de Riesgo no Identificado (NIR)			

VI. Datos Laboratorio

Pruebas Anticuerpo VIH al momento Dx (1ra prueba:fecha mm/dd/aaaa)			Anote pruebas de anticuerpo al VIH adicionales			Fecha toma muestra (mm/dd/aaaa)
HIV-1 IFA	☐ Positivo	☐ Negativo	HIV-1 IFA	☐ Positivo	☐ Negativo	
HIV-1 Western Blot	☐ Positivo	☐ Negativo	HIV-1 Western Blot	☐ Positivo	☐ Negativo	
Rápida	☐ Positivo	☐ Negativo	Rápida	☐ Positivo	☐ Negativo	
HIV-1 EIA	☐ Positivo	☐ Negativo	HIV-1 EIA	☐ Positivo	☐ Negativo	
HIV-1/2 EIA	☐ Positivo	☐ Negativo	HIV-1/2 EIA	☐ Positivo	☐ Negativo	
HIV-2 EIA	☐ Positivo	☐ Negativo	HIV-2 EIA	☐ Positivo	☐ Negativo	
HIV-2 Western Blot	☐ Positivo	☐ Negativo	HIV-2 Western Blot	☐ Positivo	☐ Negativo	

Pruebas de Detección de VIH (anote todas las pruebas—fecha mm/dd/aaaa)

HIV-1 P24 Antígeno	☐ Pos	☐ Neg	HIV-1 P24 Antígeno	☐ Pos	☐ Neg
HIV-1 RNA PCR (Qual)	☐ Pos	☐ Neg	HIV-1 RNA PCR (Qual)	☐ Pos	☐ Neg
HIV-1 Cultivo	☐ Pos	☐ Neg	HIV-1 Cultivo	☐ Pos	☐ Neg
HIV-1 Proviral DNA (Qual)	☐ Pos	☐ Neg	HIV-1 Proviral DNA (Qual)	☐ Pos	☐ Neg
HIV-2 Cultivo	☐ Pos	☐ Neg	HIV-2 Cultivo	☐ Pos	☐ Neg

Pruebas de Lab. Inmunológicas (anote pruebas CD4 adicionales en Comentarios) Fecha toma de muestra (mm/dd/aaaa)

CD4 en o cerca del diagnóstico actual:	CD4 contaje	cells/µL	
	CD4 porciento	%	
Primer CD4 <200µL o <14% :	CD4 contaje	cells/µL	
	CD4 porciento	%	

Pruebas de Carga Viral (Viral Load) (anote las más recientes; anotar pruebas de viral load adicionales en la Sección de Comentarios)

	Copias/µL	Log	Fecha toma de muestra (mm/dd/aaaa)
HIV-1 RNA NASBA			
HIV-1 RNA RT-PCR			
HIV-1 RNA bDNA			
HIV-1 RNA Otra			

Fecha de la última prueba neg. de VIH doc. (m/d/a) Especifique tipo de prueba:

¿El diagnóstico de VIH es documentado por un médico? ☐ SI ☐ No ☐ Desconoce

Si es SI, entre fecha de diagnóstico (mm/dd/aaaa):

VII. Status Clínico

¿El **Expediente** clínico fue **revisado**?	☐ Sí ☐ No	Entre Fecha en que paciente fue diagnosticado como…:	**Asintomático** (no síntomas) (incluye síndrome retroviral agudo y linfoadenopatía generalizada persistente)	mm/dd/aaaa	**Sintomático** (no SIDA)	mm/dd/aaaa

Indicadores Enfermedad SIDA	Dx Inicial Def.	Dx Inicial Pres	Fecha Inicial mm/dd/aaaa	***Indicadores de enfermedad SIDA***	Dx Inicial Def.	Dx Inicial Pres.	Fecha Inicial mm/dd/aaaa
Candidiasis, bronquios, tráquea, o pulmones				Linfoma, de Burkitt (o equivalente)			
Candidiasis esofageal				Linfoma, inmunoblástico (o equivalente)			
Carcinoma, cervical invasivo				Linfoma, primario en cerebro			
Coccidiomicosis, diseminada o extrapulmonar				*Micobacterium avium* complex or *M. kansasii*, diseminado o extrapulmonar			
Criptococcosis, extrapulmonar				*M. tuberculosis*, pulmonar			
Criptosporidiosis, intestinal crónica (>1 mes duración)				*M. tuberculosis*, diseminado o extrapulmonar			
Citomegalovirus, enfermedad (otra que no sea en hígado, vaso o nódulos)				*Micobacterium*, de especie otra/no identificada, diseminada o extrapulmonar			
Citomegalovirus, retinitis (con pérdida de visión)				*Pneumocistis carinii*, pulmonía por			
HIV encefalopatía				Pulmonía recurrente, en un período de 12 meses			
Herpes simplex: úlceras crónicas (>1 mes de duración), bronquitis, pneumonitis o esofagitis				Leukoencefalopatía Progresiva Multifocal			
Histoplasmosis, diseminado o extrapulmonar				*Salmonella*, septicemia recurrente			
Isosporiasis, crónica intestinal (>1 mes de duración)				Toxoplasmosis de cerebro, comenzando >1 mes de edad			
Sarcoma de Kaposi				Síndrome de Adelgazamiento debido al VIH			
Linfoide intersticial y/o linfoide pulmonar, pulmonía				Def. = diagnóstico definitivo		Pres. = diagnóstico presuntivo	

RVCT: Núm. caso ☐☐☐☐☐☐☐☐☐ Si las pruebas VIH no fueron positivas o no realizadas, tuvo este paciente una inmunodeficiencia que pudiera descalificarlo (el/ella) de la definición de caso SIDA: ☐ Sí ☐ No ☐ Desconoce

VIII. Tratamiento/Referido de Servicios

Este paciente ha sido informado sobre su infección VIH?:		☐ Sí ☐ No ☐ Desconoce	Las parejas de este paciente serán notificadas acerca de su exposición al VIH y recibirán consejería por:		☐ Departamento de Salu ☐ Médico/Proveedor ☐ Paciente ☐ Desconoce
Este paciente esta recibiendo o ha sido referido a…:	Servicios médicos relacionados al VIH	☐ Sí ☐ No ☐ Desconoce	Este paciente recibe o ha recibido…:	Terapia Antiretroviral	☐ Sí ☐ No ☐ Desconoce
	Servicios Tratamiento para abuso de substancias	☐ Sí ☐ No ☐ No Aplica ☐ Desconoce		Profilaxis para la PCP	☐ Sí ☐ No ☐ Desconoce
Este paciente ha sido inscrito en estudios clínicos:	☐ NIH, auspiciado ☐ Otro	☐ Ninguno ☐ Desconoce	Este paciente asiste a alguna clínica :	☐ HRSA, recibe fondos ☐ Otro	☐ No ☐ Desconoce
Al momento del diagnostico de ***VIH***, el tratamiento médico primario fue reembolsado por:			Al momento de diagnóstico de ***SIDA***, el tratamiento médico primario fue reembolsado por :		

Para Paciente femenina

Esta paciente, está recibiendo o ha sido referida a servicios OB/GYN:	☐ Sí	☐ No	☐ Desconocido
Esta paciente, está embarazada actualmente?	☐ Sí	☐ No	☐ Desconocido
Esta paciente, ha tenido partos de infantes vivos?	☐ Sí	☐ No	☐ Desconocido

Para hijos del paciente (anote el nacimiento más reciente en los recuadros; anote nacimientos adicionales o múltiples en la sección de Comentarios)

Nombre del Niño		Fecha de Nac. del Niño	
1er Soundex del Niño ☐☐☐☐	Último Soundex de Niño ☐☐☐☐	"Stateno" del Niño	
Código ID del Niño			

Hospital de Nacimiento (si el niño nació en la casa (o con partera), entre el hogar de nacimiento por el nombre del hospital)

Nombre del Hospital			
Dirección			
Municipio	Ciudad	Estado/País	Cód. Postal

IX. Comentarios

X. Variables Locales

Medicamentos Antiretrovirales