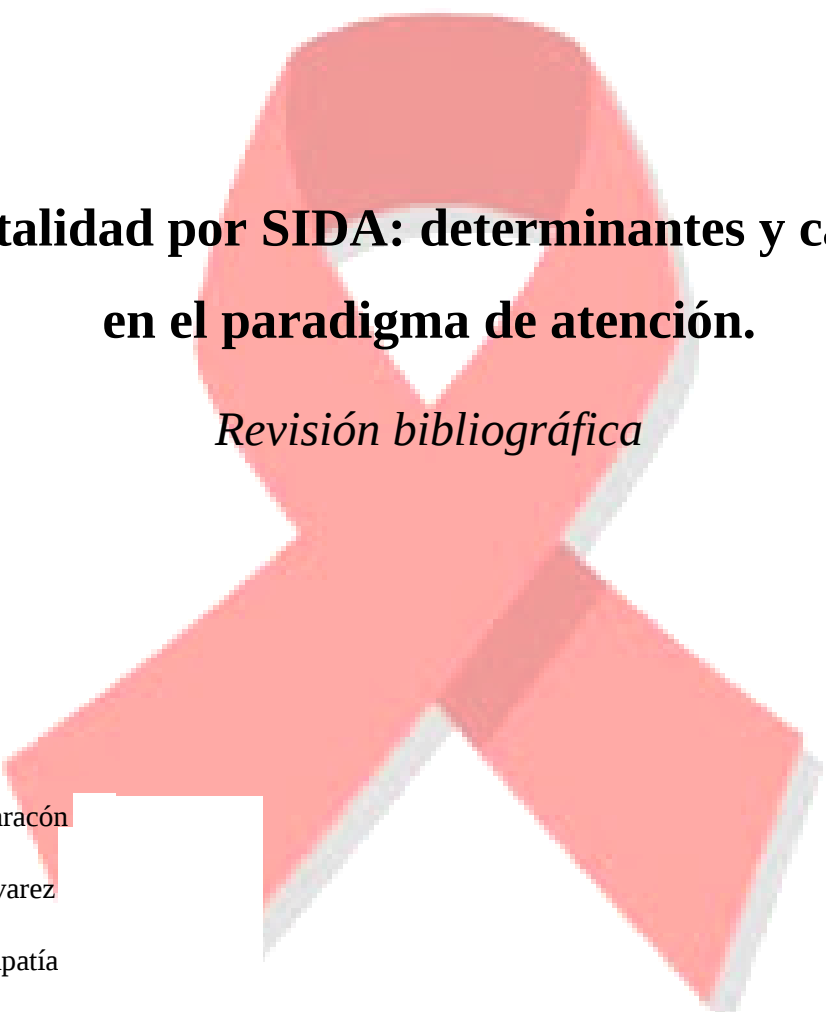




Mortalidad por SIDA: determinantes y cambio en el paradigma de atención.

Revisión bibliográfica

Integrantes

Camila Abaracón

Esteban Alvarez

Florencia Apatía

Agustina Reboiras

Valeria Rodríguez

Tutor: Prof. Adj. Dr. Andrés Bálsamo

Departamento de Medicina Preventiva y Social

2016

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO.....	5
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVO GENERAL.....	17
RESULTADOS	18
DISCUSION	23
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	245
BIBLIOGRAFIA	266

RESUMEN

Introducción: La tasa de mortalidad por VIH – SIDA a nivel global ha ido en ascenso desde el inicio de la pandemia, a principio de los años 80, posteriormente y con la introducción de la TARV en 1996 la tasa fue descendiendo paulatinamente. **Objetivo:** el objetivo del presente estudio es abordar los principales determinantes asociados a la mortalidad por SIDA posiblemente involucrados en la estabilización de la misma. **Resultados:** En Uruguay la tasa de mortalidad por SIDA ha oscilado en el tiempo, presentando la disminución esperable desde el inicio del TARV, hasta el año 2012, donde se observa una estabilización de la misma, llegando a 5,3 por 100.000 h en 2014, fenómeno que aún no tiene una explicación. **Discusión:** La mortalidad por SIDA es un tema complejo que involucra al individuo, la familia, el entorno social en general, el equipo de salud, y el gobierno. Para abordar aspectos causales se propone realizar un estudio con dos abordajes, uno epidemiológico con un diseño de tipo analítico, y otro cualitativo, donde se analicen diferentes representaciones sobre la temática. Para ello es de suma importancia ser flexible y permitir la investigación de la mortalidad, el ministerio de salud debe monitorear las muertes por SIDA y el diagnóstico tardío como problemas de salud que afecta a población joven.

Palabras claves: *Mortalidad, SIDA, TARV, Adherencia.*

INTRODUCCIÓN

La mortalidad de los pacientes VIH ha cambiado desde la introducción del tratamiento antirretroviral (TARV), modificando el perfil epidemiológico, transformándola en una enfermedad crónica y controlable, que con tratamiento apropiado, oportuno y continuo pueden alcanzar similar expectativa de vida a la población sin VIH.

La marcada reducción en mortalidad por SIDA en muchas regiones geográficas se ha vinculado al acceso al diagnóstico en fases tempranas de la infección, vinculación y seguimiento de los diagnosticados en el sistema de salud, acceso temprano al TARV y que éste sea continuo y logre suprimir la replicación del virus. Estos hitos en el proceso asistencial se representan en la denominada “cascada del continuo de atención”. Esta constituye una herramienta fundamental para valorar la magnitud de las brechas en los componentes mencionados, valorando la respuesta del sistema de salud como un proceso, y, enfocando los esfuerzos en necesidades reales.

La tasa de mortalidad por VIH – SIDA a nivel global ha ido en ascenso desde inicio de los años 80, con un pico de incidencia máxima a mediados de la década del 90. Con la introducción de la TARV en 1996 la tasa fue descendiendo paulatinamente.

En Uruguay la tasa de mortalidad por SIDA ha oscilado con el tiempo, presentando la disminución esperable desde el inicio del TARV, hasta el año 2012, donde se observa una estabilización de la misma, llegando a 5,3 por 100.000 h en 2014¹, fenómeno que aún no tiene una explicación.

La morbimortalidad por VIH/SIDA es uno de los 15 problemas críticos priorizados por el Ministerio de Salud (MS) para el presente quinquenio. Disminuir la incidencia de VIH y la tasa de mortalidad por SIDA, aumentar el número de personas con VIH diagnosticadas y la cobertura de TARV, son metas planteadas en el marco de los Objetivos Sanitarios para 2020.

Por lo antes mencionado, se procederá al análisis de la literatura con el objetivo de abordar los principales determinantes asociados a la mortalidad por SIDA, así como también buscar causas que expliquen la estabilización de la tasa de mortalidad.

Las dimensiones seleccionadas para abordar en este estudio son: la oportunidad del diagnóstico /tamizaje, la accesibilidad y adherencia al tratamiento, posibles estigmas sociales que la enfermedad genera, entre otras razones que puedan intentar explicar este comportamiento.

MARCO TEÓRICO

CADENA EPIDEMIOLÓGICA:

El VIH es un virus perteneciente a la familia de los retrovirus (subfamilia lentivirus), su genoma es de tipo ARN, diploide, monocatenario, de polaridad positiva, compuesta por una cápside proteica que a su vez se encuentra cubierta por una membrana lipídica obtenida de la célula hospedadora, donde se encuentran glicoproteínas de codificación vírica que interactúan con la célula diana. Presenta una transcriptasa inversa (retro transcriptasa) la cual le permite integrarse al genoma de célula hospedadora. El genoma del VIH está compuesto de 9 genes que permiten la compleja interacción virus-célula. El mismo se compone de tres genes estructurales, dos genes que codifican proteínas reguladoras y 4 genes que codifican proteínas accesorias.²

El VIH se caracteriza por afectar el sistema inmune, sobre todo la inmunidad celular. Específicamente deteriora los linfocitos T CD4+, tanto de forma cualitativa como cuantitativa, que a largo plazo en la evolución natural de la enfermedad culmina en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), estadio final de la enfermedad, "donde el sistema inmune es incapaz de controlar aquellos micro-organismos que habitualmente carecen de significado patológico para la población general, conformando así las enfermedades oportunistas".³

MECANISMO DE TRANSMISIÓN

El mecanismo de transmisión para esta enfermedad es directo, esto implica que el agente pasa de la fuente de infección al huésped susceptible. Este puede encontrarse en varios fluidos corporales, pero "el aislamiento del virus a partir de un fluido o secreción no necesariamente implica que sea una fuente de infección".³ Las tres vías de transmisión para este agente son la vía sexual, sanguínea y vertical.

- Transmisión sexual:

Si bien con una única exposición basta la transmisión, el contagio suele ocurrir luego de varias exposiciones, influyendo factores biológicos y de comportamiento. Dentro de la práctica sexual, "el sexo anal es el más riesgoso que el vaginal y éste a su vez lo es más que el sexo oral"³. Esto se explica por los tipos de epitelio que se encuentran en cada tejido y en relación a ello el traumatismo que se puede generar, así también como la superficie de contacto y el tiempo de exposición de la secreción infectante. El riesgo puede encontrarse aumentado con la coexistencia de otras ITS, principalmente en las que se encuentran úlceras genitales ya que aumentan la virulencia del VIH. Esto se debe a una respuesta inflamatoria regional en la que se exponen células

del sistema inmune susceptibles a la infección. La presencia de ITS no ulceradas o de úlceras genitales de etiología no infecciosa también aumentan el riesgo de infección, viremia elevada e inmunodeficiencia avanzada en el sujeto transmisor.³

- **Transmisión sanguínea:**

Dentro de la transmisión sanguínea encontramos a los usuarios de drogas intravenosas, y por otro lado a la transmisión a través de la sangre y/o sus derivados procedentes de personas infectadas con VIH. Para el primer grupo, el riesgo de transmisión se encuentra asociado al tiempo de consumo, frecuencia del mismo, número de personas con que se ha compartido agujas y jeringas. Con respecto a transmisión de sangre y sus derivados, puede transmitirse por medio de sangre completa, componentes celulares, plasma y factores de la coagulación.³

- **Transmisión vertical:**

Se puede generar durante la gestación, durante el parto y después del mismo, influyendo considerablemente la viremia de la gestante, donde se encuentran aquellas mujeres en los extremos del cuadro clínico como lo son la primo infección y enfermedad avanzada y sintomática. Aun así, la mayoría de las infecciones se producen durante el trabajo de parto y el parto (65%), el resto se produce en las últimas semanas de la gestación y a través de la lactancia materna.³

PATOGENIA E INMUNOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VIH

Según Facal *et al* (2009: P.16) “Una vez que el individuo es expuesto al VIH a través de una superficie mucosa, las células dendríticas situadas en ese punto, transportan el VIH a las regiones paracorticales de los tejidos linfoides de drenaje lo que da lugar a la infección de los linfocitos CD4 y a la posterior diseminación del virus a través de la liberación de estos al torrente sanguíneo a nivel de los linfocitos CD4, el VIH produce una disfunción tanto cualitativa como cuantitativa de los mismos, este es un signo característico de la enfermedad por VIH. Estas alteraciones son las responsables de la aparición de enfermedades oportunistas en etapas avanzadas de la infección.

Así como ocurre con los linfocitos CD4, los demás componentes del sistema inmune están afectados, lo que acarrea una intensa inmunodeficiencia.

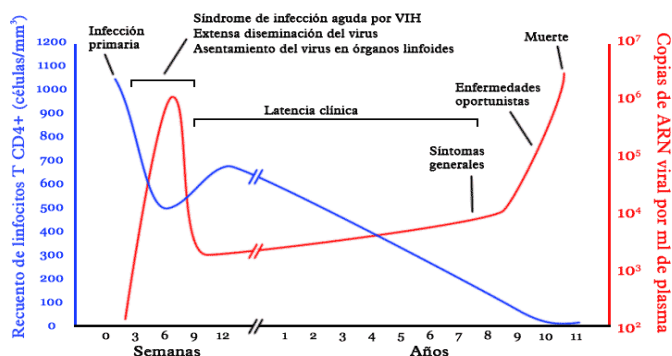
Paradójicamente el VIH se asocia en algunas etapas a una hiperreactividad del sistema inmune. Esto no es más que un mecanismo viral para optimizar el entorno para su propia replicación, generando una activación del sistema inmune que aprovecha en su beneficio”.³

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH:

Durante la primoinfección la concentración sérica de ARN del VIH en el huésped se encuentra elevada, a diferencia de los linfocitos CD4, los cuales disminuyen progresivamente. Luego con el desarrollo de la respuesta inmune la viremia disminuye progresivamente mientras asciende los linfocitos CD4.

Con el transcurso del tiempo la cuantificación de los linfocitos CD4 descienden progresivamente antes que inicie la etapa sintomática, donde la viremia plasmática se encuentra aumentada existiendo una marcada reducción de los linfocitos CD4. Durante este transcurso aumenta el riesgo de las infecciones oportunistas, neoplasias, emaciación, complicaciones neurológicas y muerte. De este modo existe una reciprocidad en el deterioro del sistema inmune (medido por medio del número de linfocitos CD4) y la incidencia de enfermedades oportunistas (ver gráfica 1).

Gráfica 1. Historia natural de la infección ⁴



El nivel de linfocitos CD4 es un marcador sensible del estado inmune del paciente, su descenso lleva a etapas más avanzadas de la enfermedad (ver tabla 1).

La carga viral plasmática es un marcador útil para valorar el curso de la enfermedad a largo plazo, ya que se relaciona con la disminución posterior de los linfocitos CD4.³

Tabla 1. Estadios clínicos:

LT CD4	ASINTOMÁTICO	SINTOMÁTICO- No SIDA	SIDA
Mayor 500/mm3	A1	B1	C1
200 – 499/mm3	A2	B2	C2
Menor 200/mm3	A3	B3	C3

Fuente: Center for Disease Control and Prevention (CDC), 1993.

Nota: las celdas coloreadas corresponden a los pacientes que se encuentran en etapa SIDA.

ETAPA SIDA

Como se mencionó anteriormente, el SIDA es el estado más avanzado de esta infección y corresponde a la etapa en la que el sistema inmune del huésped es incapaz de controlar a aquellos microorganismos que habitualmente carecen de significado patológico para la población general, conformando así las enfermedades oportunistas.

La historia natural de la enfermedad se caracteriza por presentar 3 etapas clínicas (ver anexo 2):

- a) Asintomática, primo infección: síndrome retroviral agudo y linfadenopatía persistente generalizada.
- b) Sintomática, incluye enfermedades relacionadas con el VIH pero no marcador SIDA.
- c) Enfermedades marcadoras de SIDA (enfermedades oportunistas) y/o nivel de linfocitos CD4+ <200; independientemente si es sintomático o no.
 - Infecciosas: Neumocistosis, Neumonía recurrente, Toxoplasmosis encefálica, Tuberculosis, Criptococosis extrapulmonar, enfermedad por CMV, histoplasmosis diseminada.
 - Tumorales: Sarcoma de Kaposi, Linfoma primario del cerebro, Linfoma de Burkitt, Linfoma no Hodgkin (LNH), Carcinoma extenso del cuello uterino.
 - Otros: síndrome de desgaste y encefalopatía por VIH.³

Dentro de las enfermedades marcadoras de estadio SIDA las más frecuentes fueron tuberculosis (40%), síndrome de desgaste por VIH (21%) y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (11%).

La clasificación paraclínica se basa en el recuento de linfocitos CD4: 1) mayor o igual a 500/mm3, 2) 200 – 499/mm3 y 3) menor igual a 200/mm3.³

INTERRUPCIÓN DE LA CADENA EPIDEMIOLÓGICA:

- **PREVENCIÓN PRIMARIA**

“Medidas orientadas a evitar la aparición de una enfermedad o problema de salud, mediante el control de los factores causales y los factores predisponentes o condicionantes” (OMS, 1998, Colimón, 1978)⁵

El objetivo es reducir la incidencia de la enfermedad: promover el uso de condones, donación de agujas a usuarios de drogas, crear programas educativos para instruir cómo se transmite y cómo se previene la enfermedad como forma de asumir sexualidad madura y responsable.⁵

La profilaxis de pre exposición es una estrategia de prevención primaria de la infección por VIH en individuos con alto riesgo de adquirir dicha patología, es decir aquellos que tienen parejas serodiscordantes o conductas sexuales riesgosas.

Esta estrategia se decidirá en la consulta con el médico infectólogo quien en conjunto con el paciente tomarán la decisión de evaluar si esta forma de prevención es la adecuada. En dicha consulta es necesaria la realización de un test de VIH, serología para VHB, VHC y un estudio de la función renal. El tratamiento consiste en una toma diaria de un fármaco (Tenofovir, entre otros) vía oral. Luego de iniciado el tratamiento es necesario repetir serología para VIH cada tres meses y despistar signos y síntomas de infección aguda, realizar test de embarazo (si corresponde), indagar efectos secundarios, adherencia y comportamientos sexuales seguros.

El éxito de la profilaxis radica en la adherencia del paciente al tratamiento.⁶

- **PREVENCIÓN SECUNDARIA:**

Consiste en la pesquisa de personas aparentemente sanas para lograr un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de la enfermedad, esencial para un adecuado control de la misma. Esto se consigue con un examen médico rutinario y con la búsqueda de casos (Pruebas de Screening).⁵

Algoritmo diagnóstico de la infección:

Según la Guía del Ministerio de Salud Pública (Uruguay) *Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) - Pautas para diagnóstico, monitorización y tratamiento antirretroviral* (2014: P. 12-15). “Se realiza una prueba inmunoenzimática (ELISA). Ante un

resultado reactivo se debe citar al paciente en un plazo menor a una semana para entregar resultado con consejería y completar formulario de notificación epidemiológica. Además se extrae una segunda muestra en dos tubos: un tubo seco en el cual se repite la prueba de tamizaje (Western Blot) para confirmar diagnóstico y un tubo con anticoagulante EDTA que se enviará al Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP).

Existen también las pruebas rápidas de tamizaje PR1 y PR2 (estudio inmunocromatográfico), las cuales se recomiendan en accidentes laborales, período de parto-parto y puerperio en mujeres sin antecedentes de control en el último trimestre del embarazo, en personas con sospecha clínica y difícil captación y seguimiento, y para estimular el diagnóstico precoz y captación de población con factores de riesgo para VIH que difícilmente se acerquen a los sistemas de salud. La prueba consiste en extraer una muestra de sangre de punción dactilar (PR1): si el resultado es no reactivo se le informa a la persona en el momento con el resultado por escrito, en cambio, si es reactivo se debe realizar PR2 con nueva muestra de sangre de punción dactilar. Si éste último es reactivo se deberá obtener una muestra de sangre por punción venosa con anticoagulante EDTA y se envía al DLSP junto con formulario de notificación epidemiológica. Si PR2 es no reactivo estamos frente a un resultado indeterminado. En este caso se deberá tomar una nueva muestra de sangre por punción venosa con anticoagulante EDTA.”⁷

Tratamiento antirretroviral

En 1987 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (US.FDA) aprobó el primer medicamento para tratar a los enfermos de SIDA: la Zidovudina o AZT, en 1991 aprueba la DDI o didanosina, en 1995 se aprueba el primer inhibidor de la proteasa, el saquinavir, en 2007 el raltegravir, el primer fármaco de la familia de los inhibidores de la integrasa.⁸

Hoy en día se cuentan con más de 20 potentes medicamentos antiretrovirales, su mayoría pertenecientes a tres familias :1), los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors), 2) no nucleósidos (NNRTIs, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors) e 3) inhibidores de la proteasa (PIs, Protease Inhibitors), los cuales se combinan de diferentes formas. La combinación de estos fármacos se conoce como terapia antirretroviral altamente activa (TARGA o HAART, *Highly Active Antiretroviral Therapy*).⁹

Desde la implementación de la terapia antirretroviral de alta eficacia, surgió la necesidad de definir el momento de la historia natural de la infección por VIH en el cual sería óptimo iniciar el tratamiento, con el fin de producir un equilibrio entre beneficios, riesgos y costos. Esta terapia ha

convertido el sida en una enfermedad crónica, para la cual no se dispone de un tratamiento curativo ni vacuna efectiva, por lo que la prevención y el diagnóstico precoz siguen siendo las principales herramientas para evitar la transmisión del virus.

El tratamiento antirretroviral tiene como objetivos: mantener la carga viral indetectable (es decir obtener un descenso profundo y mantenido de la carga viral para poder preservar y restaurar el sistema inmune), mejorar la sobrevida, la calidad de vida, disminuir la transmisibilidad del VIH y todos los eventos asociados a la infección por VIH.

El TARV desempeña un papel primordial en la respuesta virológica, la restauración inmunitaria y por lo tanto la mejoría de los síntomas y calidad de vida.

El TARV actúa interfiriendo en el ciclo de replicación del VIH, actuando sobre la entrada del virus a la célula o inhibiendo dos enzimas fundamentales para su reproducción; la transcriptasa reversa y la proteasa vírica. Por lo tanto, la adherencia y acceso del tratamiento antirretroviral (TARV) es un indicador relevante para ver avances en la respuesta de la epidemia.

Las complicaciones del TARV son: anomalías en la distribución de grasas, llamada lipodistrofia, anomalías del metabolismo lipídico, anomalías del metabolismo glucídico, síndrome metabólico, riesgo cardiovascular, alteraciones hematológicas: anemia y neutropenia, neuropatía periférica, pancreatitis, hepatotoxicidad, acidosis láctica, hipersensibilidad y erupciones cutáneas, manifestaciones neuropsíquicas.

El efecto tóxico es dosis dependiente y se mejora suspendiendo el fármaco.¹⁰

- **¿Cuándo empezar el tratamiento?**

Actualmente, el TARV de elección es una combinación de tres fármacos que incluyen dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR) y un inhibidor de la proteasa (IP) o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (INNTR).

Es importante tener en cuenta que la complejidad del tratamiento y las necesidades se adaptan a cada paciente y situación clínica; y que la participación de un infectólogo entrenado es fundamental para el manejo de estos pacientes.¹⁰

Según “90-90-90”, *las nuevas metas 2020 para controlar la epidemia de VIH/sida en América Latina y el Caribe*,¹¹ se indica comenzar el tratamiento al momento del diagnóstico de la enfermedad. Estas son:

- I. Aumentar al 90% la proporción de personas con VIH que conoce su diagnóstico.
- II. Aumentar al 90% la proporción de personas bajo tratamiento antirretroviral.
- III. Aumentar al 90% la proporción de personas bajo tratamiento con carga viral indetectable.

En Uruguay el número total de personas en TARV en diciembre del 2015 era de 6000, 67% varones (4020) y 33% mujeres (1980); 58% en el subsector público y 42% en el privado.¹²

Según la estrategia de OMS, lograr carga viral indetectable reduce la transmisión en parejas serodiscordante. En un estudio aleatorizado multicontinental, *“La iniciación de la TARV en la infección temprana por VIH asintomática”*¹³, se pretendía establecer la seguridad y el beneficio de iniciar TARV en pacientes VIH asintomáticos con un recuento de CD4+ mayor a 500 células/mm³, en comparación con la postergación de la iniciación hasta un recuento igual a 350 células/mm³. En el estudio se incluyeron pacientes VIH positivos mayores de 18 años, sin TARV ni antecedentes de SIDA y en buen estado de salud.

No se observó un aumento de la frecuencia de los efectos adversos asociados con el inicio precoz de TARV. Además el número de hospitalizaciones no programadas, la tasa de infecciones bacterianas y muerte se redujo significativamente en dicho grupo ($p < 0,002$). Sin embargo, no se pudo establecer con un nivel de evidencia estadísticamente significativo si iniciar el TARV en forma inmediata aumenta el riesgo de eventos no SIDA.

Los resultados indicaron que el TARV debe ser recomendado para pacientes con un diagnóstico reciente de VIH, independientemente del recuento de linfocitos CD4+. El inicio del TARV inmediato en todas las regiones del mundo revela que controlar la replicación viral y mejorar la función inmune tiene efectos ampliamente positivos. Esto beneficia tanto a los pacientes como a Salud Pública, ya que se logra disminuir el riesgo de transmisión viral precozmente. Los resultados del estudio refuerzan la necesidad de que los sistemas de salud deben mejorar los programas para diagnosticar la infección por VIH y vincular estos pacientes a la atención.¹³

Analizando diversos estudios y revisiones sistemáticas se observó que lo imprescindible para cortar con la transmisión es mantener la CV (carga viral) indetectable.

Frente a la incógnita sobre el riesgo de transmisión del VIH por vía sexual entre parejas serodiscordantes, la Comisión Nacional del SIDA Suiza emitió un comunicado en enero del 2008 en el cual especifica que las personas VIH positivas podrían considerarse no infecciosas si se cumplen tres condiciones: la adhesión a la TARV combinada, supresión virológica en niveles indetectables por al menos 6 meses consecutivos y ausencia de ITS.¹⁴

En un ensayo de parejas serodiscordantes, se estableció que el comienzo precoz de la TARV se asoció con una reducción del 96% en el número de transmisiones de VIH respecto al retraso del comienzo de la terapia a un nivel de CD4+ <300 cel/mm³. En los estudios analizados se vio que la transmisión del VIH ocurre cuando los individuos no estaban recibiendo la TARV, tenían la CV detectable en plasma, o estaban en el período ventana entre el inicio de la terapia y la confirmación de la supresión de la CV. ^{15, 16}

La carga viral es un determinante clave asociado al riesgo de transmisión sexual, vertical y en el uso compartido de agujas. El uso apropiado del TARGA suprime la replicación del VIH de forma sostenida, conduciendo hacia una carga viral indetectable en el plasma, deteniendo así la progresión de la enfermedad hacia la etapa SIDA y la muerte prematura. Además, como la carga viral disminuye rápidamente en el plasma, y posteriormente en otros fluidos corporales, la probabilidad de transmisión del VIH por evento de exposición se reduce notablemente. ¹⁵

Otras medidas terapéuticas

El pilar del tratamiento del VIH es el TARV, sin embargo es de relevancia implementar otras acciones como: abandono del hábito tabáquico para disminuir los factores de riesgo cardiovasculares y el ejercicio físico regular.

Al tener mayor riesgo a ciertas infecciones se recomienda administrar: vacuna Antitetánica/antidiftérica, vacuna contra Hepatitis B y contra Hepatitis A, vacuna antineumococo y vacuna antigripal.

Las vacunas a virus atenuados no se recomiendan por riesgo de complicaciones. Hay menos respuesta a vacunas en inmunodepresión con LT CD4 menores a 500 cel/mm³, en especial si son menores 200 cel/mm³ y la carga viral está aumentada ¹⁰

- **PREVENCIÓN TERCIARIA**

Está destinada a procesos que contribuyan a mejorar la calidad de vida del paciente y la reinserción social a través del control y seguimiento de la enfermedad empleando estrategias de rehabilitación oportuna. Tiene como objetivo reducir los sufrimientos causados al perder la salud; acompañar al paciente en el proceso de adaptación a la enfermedad crónica y contribuir a reducir al máximo las complicaciones de la enfermedad. ⁵ Es importante estimular al paciente a que continúe con las actividades diarias (trabajo, estudio, afectivas y recreación) y se propongan metas a corto y largo plazo.

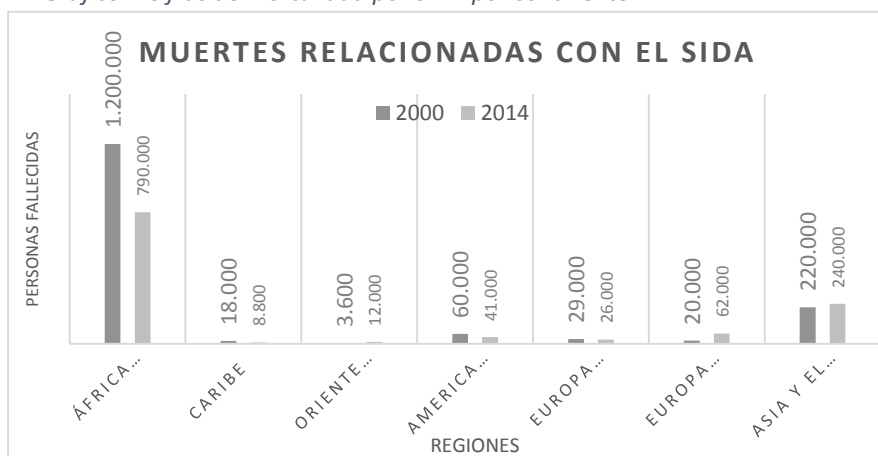
MORTALIDAD POR SIDA

Desde la introducción de la TARV se ha observado una disminución progresiva en la mortalidad global. Las muertes relacionadas con el sida han disminuido en un 42% desde su punto más alto en el 2004 y la tasa de mortalidad global por sida se estima en 1,1 millones al año 2015.

Las nuevas infecciones por el VIH han disminuido en un 35% desde el 2000, actualmente se estiman en 2,1 millones en el 2015.

En 2015, 36,7 millones [34 millones–39,8 millones] de personas vivían con el VIH de las cuales 17 millones (46,3%) accedieron a la TARV. ¹⁷ (ver gráfica 2)

Gráfico 2 Cifras de mortalidad por SIDA por continente ¹⁷



DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE AMÉRICA LATINA

En América latina el acceso a la TARV ha logrado un descenso del 19% de muertes de individuos VIH positivos entre el 2004 y 2009.

La incidencia de nuevos casos se ha mantenido constante con una reducción significativa en el año 1996 y un estancamiento en el año 2000. La cifra se sitúa en 100 mil casos nuevos por año. ¹⁸

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL URUGUAY

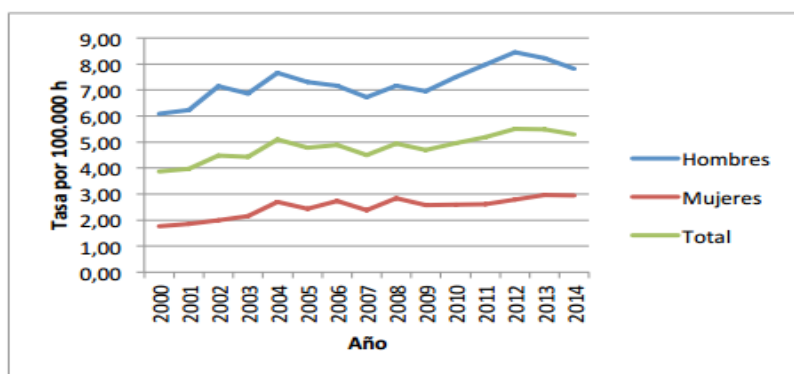
La tasa de notificación del VIH presentó un aumento sostenido durante el período 2000 -2012, seguido de un descenso en ambos sexos, que se ha mantenido durante los años 2013 y 2014 (ver gráfica 3).

Se observa que en todas las franjas etarias la tasa de notificación es mayor en el sexo masculino: 1,9 hombres por cada mujer en el 2014 ($p < 0.05$). El promedio de edad en el momento del diagnóstico es similar para ambos sexos, 38 años para las mujeres y 39 para los hombres.

En el 2014 hubo 987 diagnosticados alcanzando una tasa de 30 por 100.000 h, predominando en varones (65%). Del total de nuevos diagnósticos, el 57% fue notificado desde los servicios públicos. En dicho año murieron 175 personas a causa del SIDA.¹

En Uruguay se estiman 12.000 personas con VIH, de las cuales 10.000 conocen su estado serológico, 6.000 se encuentran bajo TARV. En el 2015 hubo 933 diagnosticados. 1 de cada 200 habitantes del Uruguay presentan VIH. Los departamentos con mayor tasa son los fronterizos y turísticos (Artigas, Salto, Rivera, Montevideo y Maldonado).¹²

Gráfico 3. Evolución de la tasa de mortalidad por sexo en Uruguay. Año 2000-2014 ¹



CAMBIOS EN EL PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LA MORTALIDAD POR VIH

Se constató una modificación de las causas de mortalidad, con una disminución de las muertes por eventos relacionados con la inmunodeficiencia o “eventos SIDA”, aumentando la incidencia de las enfermedades no asociadas directamente con el SIDA (ENOS - eventos no SIDA). Es esperable que al tiempo que envejezcan los pacientes infectados con VIH, las tasas de mortalidad ocasionadas por alguno de estos procesos, especialmente las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, aumenten en los pacientes infectados que en la población general.¹⁹

JUSTIFICACIÓN

Conocer los determinantes en la mortalidad por sida puede aportar indicios sobre los obstáculos que estabilizan la tasa de mortalidad desde 2012 en nuestro país.

En años recientes algunos países han aumentado el porcentaje de personas bajo TARV, lo cual se ha traducido en una importante reducción de la incidencia de la infección por VIH, así como una disminución de los casos de sida y de los fallecimientos asociados a la infección.

En Uruguay, si bien aumentó el número de personas en tratamiento, pasando de 2791 en el año 2010 a 6000 en 2015, aún falta para alcanzar la cobertura de TARV de la meta 90%. Este hecho podría explicar, entre otras variables, la estabilidad en la tasa de mortalidad. A su vez, dentro de los nuevos diagnósticos se observan casos que son diagnosticados tardíamente, con el aumento de la carga de morbilidad que esto implica.

Entender los diferentes factores que intervienen en estos aspectos ligados al acceso a la prevención y tratamiento del VIH, resulta fundamental para diseñar estrategias tendientes a cumplir con la meta 90-90-90. Describir determinantes sociales, económicos y epidemiológicos vinculados a la mortalidad, contribuye a comprender las dinámicas poblacionales, colectivas e individuales del VIH. Esto facilitará a los equipos de salud en la evaluación como en el seguimiento de la atención de pacientes en general, para diagnosticar, tratarlo en forma oportuna y así evitar la progresión a etapa SIDA y muerte.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Porque la tasa de mortalidad por SIDA en Uruguay no ha descendido desde 2012 al igual que en otros países?

OBJETIVO GENERAL

El objetivo del presente estudio es abordar los principales determinantes asociados a la mortalidad por SIDA posiblemente involucrados en la estabilización de la misma.

RESULTADOS

Entre los pilares que contribuyen a mejorar la sobrevivencia se destacan el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno.

CRIBADO

“La OMS, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA y muchas otras organizaciones han avalado el concepto del “acceso universal” al conocimiento del estado serológico con respecto a la infección por el VIH... la visión ONU SIDA busca con ello cero nuevas infecciones por VIH, cero discriminación y cero muertes relacionadas con el sida”²⁰

A partir de estos objetivos surge indagar porqué el screening universal no se ha adaptado a los métodos de tamizaje de la enfermedad a nivel mundial y si es realmente la forma de alcanzar estos objetivos de manera eficaz y económicamente sustentable.

A pesar de las metas propuestas por estas organizaciones mundiales, una revisión exhaustiva de las investigaciones sobre el acceso rutinario o dirigido al screening de VIH demostró criterios dispares sobre el tema. Ciertos trabajos como el realizado por Cayuelas-Redondo et al publicado en la revista *El Sevier*, sostiene que sería lo más indicado realizar un tamizaje dirigido a grupos de alto riesgo de contraer la enfermedad en presencia de condiciones indicadoras como zóster, eccema seborreico, mononucleosis, leucopenia o trombocitopenia. Sin embargo el estudio no realizó el cribado en un 88% de los casos por la falta de habilidades comunicacionales del médico para solicitar el estudio. Esto lleva a plantear que, si el cribado fuese rutinario, si bien generaría un costo más elevado para el ámbito sanitario, se lograría normalizar el estudio e incluir esa población que quedó por fuera del cribado, por lo que al evaluar el coste económico de esa población estaríamos concluyendo que el cribado universal sería relativamente menos costoso.²¹

Cabe destacar otro estudio en España, “¿Se debería realizar cribado universal frente a la infección por VIH en atención primaria?” publicado en la revista *El Sevier*, que se basó en una revisión de artículos científicos, el cual planteaba además del cribado universal la posibilidad que fuera la atención primaria el lugar adecuado para realizar dicho screening, esta revisión llegó a la conclusión que la mayoría de la evidencia encontrada se basaba en consejo de expertos, nivel de evidencia C, los cuales se mostraban a favor de la universalidad de la detección del virus.²²

Es importante destacar que si bien no hay un acuerdo establecido sobre qué estrategia conlleva más beneficios, debido a los pocos estudios encontrados que abarque este tema, la búsqueda realizada sostiene que existe un subdiagnóstico de la enfermedad o un diagnóstico tardío de la misma. Esto conlleva un gran impacto en la morbilidad de la población infectada por el VIH. Así mismo el impacto económico de la asistencia de la enfermedad en los estadios más avanzados sería superior al de los estadios primarios de la misma. Frente a esto se reafirma que sería conveniente, a pesar de su elevado costo, la realización del screening para la detección y abordaje precoz de la enfermedad.

Dado que el VIH cumple actualmente con los criterios de cribado universal se plantea la posibilidad de incluirlo dentro de los programas de salud de detección precoz de enfermedades. Así mismo el screening universal se plantea como forma posible pero poco aplicable dado las características sociales que adquiere la enfermedad. Por lo tanto, se sugiere en este trabajo incluirlo en estudios rutinarios dirigidos que capten poblaciones de riesgo y en aparente buen estado de salud como lo es el carné de salud, tan difundido y aceptado socialmente como un control en salud al que la persona necesita obligatoriamente para diferentes actividades deportivas, educativas y laborales. Con esta estrategia se lograría adjuntar este estudio a una serie de pruebas que la población asimila y adhiere con total normalidad. Se mantiene a su vez el screening por voluntariedad del paciente o en poblaciones de riesgo que asistan a la consulta.

Así mismo es de extrema urgencia capacitar al médico general para poder manejar este problema de salud como una enfermedad crónica más y no así como el estigma social impuesto.

Como mencionamos anteriormente, el tratamiento oportuno es otro pilar importante para mejorar la sobrevida y entre los problemas presentes en este punto, diversos autores describen los problemas de adherencia como un factor predictor de progresión a sida y muerte.

FACTORES Y RECOMENDACIONES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA AL TARGA

La enfermedad por VIH es considerada una enfermedad crónica, desde la llegada de los nuevos fármacos TARV y las combinaciones de terapias, con lo cual es indispensable la adherencia al tratamiento.

Según las recomendaciones *GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento* (2008:p.4) se define la adherencia como “capacidad del paciente de implicarse correctamente en

la elección, inicio y control del TARV, que permita mantener el cumplimiento riguroso del mismo con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral”.²³

Ésta es considerada un problema multidimensional, por lo cual la implementación de un tratamiento simplificado cumple un rol importante, sin embargo es preciso implementar otras estrategias enfocadas al propio paciente y al equipo asistencial para que se cumpla el objetivo de que la TARV sea efectiva a largo plazo.

Es frecuente ver una mala adhesión al tratamiento sobre todo en aquellos de carácter crónico o en enfermedades de curso asintomático y en aquellos tratamientos que requieren administración de los fármacos.²⁴

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) requiere un cumplimiento estricto, debido a que la transgresión del mismo favorece el desarrollo de cepas resistentes comprometiendo el futuro del paciente y de la comunidad.

La adherencia constituye el principal predictor de efectividad del TARGA. El porcentaje de adherencia es el número de dosis tomadas dividido el número de dosis prescritas. En el caso de la infección por VIH, se considera que la adherencia es adecuada cuando es del 90-95%.²⁵

El paciente debe tener un rol activo en la adherencia, cuya actitud positiva y compromiso con el inicio y mantenimiento del TARV es indispensable. Es obligación del Sistema de Salud Pública evaluar aquellas variables que impidan que el individuo adhiera correctamente al tratamiento abordando la problemática desde un enfoque multidisciplinario e individualizado.²³

FACTORES FACILITADORES Y BARRERAS PARA UNA ADHERENCIA CORRECTA

La adherencia implica un proceso de adaptación que implica diferentes etapas: aceptar el diagnóstico, la necesidad de realizar un tratamiento correcto y la motivación y disposición para hacerlo, y el mantenimiento de los logros alcanzados con el tiempo.²⁶

Conforma una conducta engorrosa y depende de múltiples factores, destacándose (ver cuadro 1):

1. Factores relacionados con el paciente pueden actuar como barrera para el cumplimiento del tratamiento. Los síntomas que afectan la esfera emocional del paciente pueden jugar rol en contra con la disposición para seguir el consejo médico. Es importante contar con la colaboración de los psicólogos en esta etapa para sortear estas dificultades. Existen estudios que establecen que a mayor edad hay más probabilidad de ser adherente, considerando el ser joven como un factor de riesgo para ser no adherente.^{24, 27, 28}

2. Los factores que influyen favorablemente que se establece en el equipo de salud con el paciente, siendo la confianza, continuidad, accesibilidad, flexibilidad y confidencialidad. Es prudente transmitir la información detallada, al nivel cultural del paciente.^{23,28}
3. Factores relacionados al tratamiento, los aspectos que dificultan la adherencia son la complejidad del tratamiento, la vía de administración, número de tomas al día y requerimientos alimenticios. Al ser un tratamiento crónico se visualizan diferentes efectos adversos que constituyen una barrera más.^{23,24,25} La simplificación de la terapia, con por ejemplo la reducción de número de comprimidos, es un factor facilitador, también es necesario realizar intervenciones personalizadas para lograr el objetivo del tratamiento.^{24,25}

MÉTODOS PARA VALORAR LA ADHERENCIA

Éstos deben ser rápidos, de bajo costo, fiables, reproducibles, tener la mayor sensibilidad y especificidad posible y permitir una medida cuantitativa y continua, aplicable en diferentes situaciones.

Los métodos para la valorarla se pueden clasificar en directos (se utilizan el ámbito de la investigación) e indirectos (valoración por parte de los profesionales sanitarios).²³

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TARV (ver cuadro 1)

Estrategias de apoyo y ayuda: dirigidas al paciente, centradas en la educación sanitaria, comunicación y apoyo psicosocial. Es indispensable contar con un equipo multidisciplinario de atención al paciente VIH: médicos, farmacéuticos, y, cuando sea posible, psicólogos y psiquiatras.

Estrategias de intervención: son llevadas a cabo por médicos, psicología y psiquiatría.

El papel del médico es llevar a cabo el inicio de la terapia. Esta puede ser llevada a cabo como una emergencia, como los casos de profilaxis pos exposición o profilaxis de transmisión vertical en el parto en donde el tratamiento debe iniciarse rápidamente. En el enfermo sintomático se inicia tratamiento rápidamente y junto a él se trata las comorbilidades.

Según GESIDA/SEFH/PNS (2008:P.20) los psicólogos y/o psiquiatras son importantes porque la “falta de adherencia en muchos pacientes puede atribuirse a problemas emocionales, directa o indirectamente relacionados con la enfermedad en sí misma. El manejo de los efectos adversos de la medicación y su repercusión en el estado emocional y calidad de vida de los pacientes, la incorporación de los hábitos de salud a la vida cotidiana, la relación con familia y entorno, entre otras, son áreas susceptibles de intervención psicológica. Una correcta adaptación a la enfermedad y una adecuada conciencia de ésta repercutirá sin duda en un mejor cuidado global de la salud, en el que se incluye de forma natural la toma de medicación.”²³

Al tratarse de una enfermedad asintomática durante largos períodos, algunas personas infectadas presentan una escasa percepción de su condición de enfermos y esto puede manifestarse en un control inadecuado de su salud.

Otras manifestaciones que pueden presentarse son ansiedad y depresión en el paciente recién diagnosticado y los que llevan largo tiempo en tratamiento y que pueden presentar un lógico cansancio y abatimiento.

Estrategias en la pauta terapéutica: El TARV debe individualizarse y adaptarse a las necesidades y preferencias de cada paciente. ²³

Cuadro 1. Factores que influyen sobre la adherencia al tratamiento para la infección por el VIH/SIDA e intervenciones para mejorarla. ²⁹

VIH/SIDA	Factores que influyen sobre la adherencia terapéutica	Intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica
Factores socioeconómicos	(-) Mujeres: estrés por el cuidado infantil (36); Ingresos bajos (49); hombres afroestadounidenses (63); falta de apoyo social (6) (+) Apoyo de la familia y los amigos (6); hombres caucásicos (63)	Estado de preparación de la familia (6); movilización de organizaciones comunitarias; educación intensiva en el uso de los medicamentos para pacientes con bajo grado de alfabetismo; evaluación de las necesidades sociales
Factores relacionados con el sistema y el equipo de atención sanitaria	(-) Falta de instrucciones claras de los profesionales de la salud; ejecución deficiente de las intervenciones educativas (61) (+) Buena relación entre el paciente y el médico; apoyo de las enfermeras y farmacéuticos (61)	Buena relación médico-paciente (61, 68); atención multidisciplinaria; adiestramiento del personal sanitario en la adherencia; adiestramiento del personal sanitario en la educación sobre adherencia; adiestramiento en el monitoreo de la adherencia; adiestramiento de los prestadores de asistencia; identificación de metas de tratamiento y elaboración de estrategias para alcanzarlos (68); tratamiento de la enfermedad y el tratamiento conjuntamente con los pacientes; disponibilidad ininterrumpida y pronta de la información; consultas regulares con enfermeras/médicos; actitud y asistencia moralmente neutras; selección racional de los medicamentos (62)
Factores relacionados con la enfermedad	(-) Pacientes asintomáticos (32) (+) Pacientes sintomáticos (32); comprensión de la relación entre adherencia y carga viral (53)	Educación en el uso de medicamentos (53, 62); consulta médica de apoyo; tamizaje para las comorbilidades; atención de las enfermedades mentales, así como el abuso del alcohol y las drogas de otro tipo
Factores relacionados con el tratamiento	(-) Regímenes de tratamiento complejos (28); vigilancia minuciosa; alteraciones graves de los modos de vida (36); fenómenos adversos (36); efectos adversos del tratamiento (27); falta de instrucciones claras acerca de cómo tomar los medicamentos (30, 38, 40-43, 53) (+) Dosis menos frecuentes (6, 33); menos comprimidos por día; menos restricciones alimentarias (36); medicación adecuada al modo de vida del individuo (35); creencia de que la medicación es eficaz (35)	Simplificación de los regímenes; educación en el uso de los medicamentos; evaluación y tratamiento de los efectos colaterales (37, 38); prescripciones adaptadas a los pacientes (41, 68); medicamentos para los síntomas (27); educación en la adherencia (68); monitoreo y reevaluación continuos del tratamiento (70); tratamiento de los efectos colaterales (69)
Factores relacionados con el paciente	(-) Olvido (53); estrés (6, 49); consumo de alcohol; uso de medicamentos (53); depresión (6); desesperanza y sentimientos negativos; creencias de que el consumo de alcohol y otras drogas interfieren con los medicamentos (6, 64) (+) Creencias positivas con respecto a la efectividad de los medicamentos antiretrovirales (35)	Vigilar el uso de drogas + alcohol; consulta psiquiátrica; intervención comportamental y motivacional (68); orientación/psicoterapia; orientación telefónica; ayudas de memoria y recordatorios; autocuidado de la enfermedad y tratamiento (68)

NOTA: (+)

Factores con un efecto positivo sobre la adherencia terapéutica; (-) factores con un efecto negativo sobre la adherencia terapéutica.

DISCUSION

Teniendo en cuenta el estudio *“El impacto de ampliar la terapia antiretroviral combinada en patrones de mortalidad de personas HIV positivas en British Columbia, Canadá”*³⁰ surge la interrogante de que, a pesar de existir importantes avances en la mejora de la sobrevivencia de los pacientes VIH positivos, algunos grupos continuaban teniendo bajas tasas de la misma con respecto al resto de los pacientes.

En los países de altos ingresos como EE.UU, Canadá y algunos de la Unión europea, el VIH es considerado una infección crónica. Las personas que viven con dicha condición actualmente tienen una expectativa de vida similar a la observada en la población general, por lo que obtener una explicación sobre este fenómeno epidemiológico era de suma importancia. Causas como las condiciones socio-económicas, la adherencia al tratamiento y la ausencia de acceso al sistema de salud podrían ser algunos factores que inciden en esta problemática.

Las tasas de mortalidad mejoraron sustancialmente acorde a la TARV desde 33.76 en 2003-2005 a 18.22 que corresponde a un aumento en la expectativa de vida de 28.82 años a 49.81 años, respectivamente.

A modo de conclusión, los resultados de mortalidad de los pacientes VIH positivos que iniciaron la TARV demuestran una mejora sustancial durante la última década. Sin embargo todavía hay aspectos a fortalecer y abordajes multilaterales que ofrecer para continuar promoviendo una mayor adherencia al tratamiento en estos pacientes.²⁸

Si extrapolamos la situación de Canadá previo al estudio a la de nuestro país hoy en día nos encontramos con una situación muy similar y con la urgencia de realizar un estudio de las mismas características para poder reconocer esta población y elaborar estrategias que permitan continuar con el descenso de la tasa de mortalidad por SIDA.

Según las metas de OMS, las personas deberían acceder a las pruebas de tamizaje, siendo ofrecidas a todos los usuarios como una prueba de rutina, en primer nivel de atención. A su vez, tienen el derecho a recibir consejería que le permita al paciente evaluar el riesgo que implica padecer la infección. Informar sobre la importancia del inicio del tratamiento en forma precoz así como la adherencia completa al tratamiento para reducir el riesgo de transmisión y prevenir complicaciones que impliquen la progresión de la enfermedad. También se debe garantizar el acceso tanto a la prescripción médica como al tratamiento. Todos los servicios de salud, tanto

público como privados, deben contar con un equipo biopsicosocial que evalúe la adherencia al mismo. Se aconseja categorizar a los individuos infectados en tres grupos teniendo en cuenta el riesgo de abandono en alto, mediano y bajo riesgo. Ofrecer una pauta de seguimiento, como por ejemplo una vez al año a los de bajo riesgo y cada 45 días a los de alto riesgo, hasta que incorporen la toma de la medicación como parte de su rutina.

Se aconseja comenzar a utilizar un cuestionario que evalúe la adherencia en pacientes crónicos, pudiéndose utilizar como ejemplo el cuestionario SMAQ ²³(ver cuadro 2).

El grupo de trabajo propone la realización de un estudio analítico de revisión de historias clínicas sobre mortalidad por VIH/SIDA tanto nacional como regional, para hallar una respuesta que permita explicar la causa del estancamiento de la tasa de mortalidad por SIDA en Uruguay pese a la existencia de un tratamiento.

*Cuadro 2. Cuestionario SMAQ: evalúa el grado de adherencia al tratamiento en pacientes crónicos.*²³

1. ¿Alguna vez olvida tomar la medicación?
☐ Sí ☐ No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?
☐ Sí ☐ No
3. ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal?
☐ Sí ☐ No
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?
☐ Sí ☐ No
5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?
☐ A: ninguna
☐ B: 1-2
☐ C: 3-5
☐ D: 6-10
☐ E: Más de 10
6. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?
Días: _____

1. Se considera *no adherente*: 1: sí, 2: no, 3: sí, 4: sí, 5: C, D o E, 6: más de 2 días. El cuestionario es dicotómico; *cualquier respuesta* en el sentido de no adherente se considera no adherente.
2. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa:
A: 95-100% adhesión.
B: 85-94%.
C: 65-84%.
D: 30-64%.
E: < 30%.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La mortalidad por SIDA es un tema complejo que involucra al individuo, la familia, el entorno social, los equipos de salud, y el gobierno. Es de suma importancia realizar un screening de rutina en el primer nivel de atención y garantizar un acceso precoz y sostenido al tratamiento a toda la población VIH positiva de todo el país. Procurar que el sistema de salud garantice la atención y seguimiento del individuo en todo el proceso salud-enfermedad desde la prevención primaria hasta la prevención secundaria y terciaria. Dado la complejidad de los determinantes en la red multicausal, el equipo de trabajo propone realizar un estudio con dos abordajes, uno epidemiológico con un diseño de tipo analítico, y otro cualitativo, donde se analicen las diferentes representaciones sobre la temática abordada. Se buscará que el abordaje cualitativo complemente la evaluación e interpretación de los resultados cuantitativos. Este tipo de diseño que implica triangulación metodológica permite confrontar los datos de forma sincrónica. Para ello es necesario entre otras fuentes, recurrir a la revisión de historias clínicas de fallecidos, para ello es necesario replantear el artículo 14 de la ley 18331, en el que actualmente se amparan los comités de ética, no autorizando la investigación de mortalidad que involucra la revisión de historias clínicas para analizar los procesos asistenciales en las instituciones. Por último el ministerio de salud debe asegurar la información necesaria a toda la población, profilácticos, tratamientos a todos los nuevos diagnósticos, monitoreo del diagnóstico tardío y de la mortalidad por SIDA, dado que son problemas de salud y actualmente afecta a población joven.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Departamento de Vigilancia en Salud – Programa ITS-VIH/SIDA. Día mundial del VIH/SIDA. Ministerio de Salud Pública. Uruguay, diciembre 2015. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Informe%20VIH%201o%20diciembre%202015_0.pdf
- (2) Farreras P, Rozman C. Infecciones causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2. En: *Medicina Interna*. 17ª ed. España: Elsevier: 2012. p 2298-2309.
- (3) Pereira S, Facal J. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana. En: *Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enfoque clínico-práctico*. Montevideo: FEFMUR: 2009. p 9-25.
- (4) Pérez, Bayón, Esquitino. Historia natural de la infección. 2003: 85-91.
- (5) Vignolo J, Vacarezza M, Alvarez C, Sosa A. Niveles de atención, prevención y atención primaria de la salud. *Scielo Uruguay* 2011; 33(1): 11-14. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2011000100003
- (6) Antelo V, Arteta Z. Prevención de la Infección por VIH: Profilaxis Pre Exposición. Cátedra de Enfermedades Infecciosas, julio 2014. http://www.infectologia.edu.uy/index.php?option=com_k2&Itemid=302&id=117_36c11758979221e2f89934a50b8e513c&lang=es&task=download&view=item.
- (7) Ministerio de Salud Pública. Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Pautas para diagnóstico, monitorización y tratamiento antirretroviral. Uruguay, julio 2014. Disponible en: <http://www.infectologia.edu.uy/publicaciones/guias-clinicas/agente-causal/tarv/guias-de-tratamiento-antirretroviral-tarv-uruguay-2014>
- (8) Franquet X, Hernández J. *Breve historia del tratamiento del VIH (I)*. Disponible en: <http://gtt-vih.org/book/print/6815>
- (9) Ribera E, Tuset M, del Cacho E, Martin M. Características de los fármacos antirretrovirales. *Elsevier* 2011. 29(5):362–391. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X11000309-S300>
- (10) Pereira S, Facal J. Principios generales del tratamiento. En: *Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enfoque clínico-práctico*. Montevideo: FEFMUR; 2009. p 159-171

- (11) Organización Panamericana de la Salud. “90-90-90”, las nuevas metas 2020 para controlar la epidemia del VIH/sida en América Latina y el Caribe. Abril 2015. Disponible en: http://www.paho.org/uru/index.php?option=com_content&view=article&id=848:90-90-90-las-nuevas-metas-2020-para-controlar-la-epidemia-de-vihsida-en-america-latina-y-el-caribe&Itemid=239
- (12) Departamento de Vigilancia en Salud – Área programática ITS/SIDA. *Informe de la Situación Nacional del VIH*. Ministerio de Salud Pública, agosto 2016. Disponible en: https://medios.presidencia.gub.uy/tav_portal/2016/noticias/NO_U311/Informe.pdf
- (13) Lundgren J, Babiker A, Gordin F, Emery S, Grund, B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England Journal of Medicine* 2015; 373(9):795-807. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506816#t=article>
- (14) Loutfy M, Wu W, Letchumanan M, Bondy L, Antoniou T, Margolese S, et al. Systematic Review of HIV Transmission between Heterosexual Serodiscordant Couples where the HIV-Positive Partner Is Fully Suppressed on Antiretroviral Therapy. *PLOS ONE* 2013; 9(2). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0055747>
- (15) Montaner J, Lima V, Harrigan R, Lourenco L, Yip B, Nosyk B, et al. Expansion of HAART Coverage Is Associated with Sustained decreases in HIV/AIDS Morbidity, Mortality and HIV Transmission: The “HIV Treatment as Prevention” Experience in a Canadian Setting. *PLOS ONE* 2014; 9(2):1-10. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0087872>
- (16) Cohen M, Chen Y, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour M, Kumarasamy N, et al. *Prevention of HIV-1 Infection With Early Antiretroviral Therapy*. The New England Journal of Medicine [Revista en Internet] Agosto 2011 [Acceso 17 de agosto 2016]. 365(6); 493-505. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1105243#t=article>
- (17) ONUSIDA. El SIDA en cifras. 2015. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_es.pdf
- (18) Zapata R, González J, Rangel M. Mortalidad por vih/sida en la frontera norte de México: niveles y tendencias recientes. *Redalyc* 2014; 20(79): 39-71. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/112/11230198003.pdf>
- (19) López C, Masiá M, Padilla S, Aquilino A, Bas C, Gutiérrez F. Muertes por enfermedades no asociadas directamente con el sida en pacientes con infección por el VIH: un estudio de 14 años (1998-2011). *Elsevier* 2015; 34(4): 222-227. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es->

revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-muertes-por-enfermedades-no-asociadas-90451755

- (20) Documento normativo sobre las pruebas del VIH y la orientación: La OMS y el ONUSIDA reiteran su oposición a las pruebas obligatorias del VIH. *Organización Mundial de la Salud*, diciembre 2012. Disponible en: http://www.who.int/hiv/events/2012/world_aids_day/hiv_testing_counselling/es
- (21) Cayuelas Redondo L, León A, García F. Cribado de VIH en atención primaria: ¿rutinario o dirigido? *Elsevier* 2015. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-avance-resumen-en-respuesta-a-cribado-vih-S0213005X16300866> [revisado 20 de julio 2016].
- (22) Ausín Rodríguez E, ¿Se debería realizar cribado universal frente a la infección por VIH en atención primaria? *Elsevier* 2010; 17(3):176-200. Disponible en: http://ac.els-cdn.com.proxy.timbo.org.uy:443/S1134207210700712/1-s2.0-S1134207210700712-main.pdf?_tid=3f948a2e-5dce-11e6-af63-00000aacb360&acdnat=1470705289_b8c750a04dd771380062e474ff1b3cea
- (23) Konobel Freud D, Polo Rodriguez R, Escobar Rodriguez I. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (Actualización Junio de 2008). Disponible en: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:5qH8zid8G-YJ:www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/recomendacionesAdherenciaTrtoAntirretroviral062008.pdf+&cd=1&hl=es&ct=clnk&client=firefox-b>
- (24) Konobel H, Guelar A. Estrategias para optimizar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Intervenciones en la pauta terapéutica. *Elsevier* 2004 22 (2): 106-12. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-estrategias-optimizar-adherencia-al-tratamiento-S0213005X0473044X?redirectNew=true>
- (25) Alvis O, De Coll L, Chumbimune L, Díaz C, Díaz J, Reyes M. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en adultos infectados con el VIH-sida. *Revistas de investigación UNMSM* 2009; 70(4):266-72. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/927>
- (26) Morales G, Aragón M, Lara B. Factores asociados con la no adherencia a la terapia antirretroviral en personas con síndrome de la inmunodeficiencia adquirida. *Revista médica Honduras* 2009; 77(2):63-66. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2009/pdf/Vol77-2-2009-3.pdf>

- (27) Gordillo V, Del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *Official Journal of the International AIDS Society* 1999;13:1763-9. Disponible en: http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/1999/09100/Sociodemographic_and_psychological_variables.21.aspx
- (28) Metha S, Moore RD, Graham NHM. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *Official Journal of the International AIDS Society* 1997; 11(14):1665-70. Disponible en: http://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/1997/14000/potential_factors_affecting_adherence_with_hiv.2.aspx
- (29) OMS. Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. En: *Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción*. Washington: OPS. 2004. p 99-110. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjgpvaZi9PPAhWIEZAKHSGwD1cQFggeMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.paho.org%2Fhq%2Findex.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D18722%26Itemid%3D%2520g%2Fhq&usg=AFQjCNGFI3THpsmbFdAfSO1HdES1Yta4gQ
- (30) Díaz Lima V, Eyawol O, Ma H, Lourenc L, Chau W, Hogg R, et al. The impact of scaling-up combination antiretroviral therapy on patterns of mortality among HIV-positive persons in British Columbia, Canada. *Journal of the International AIDS Society* 2015; 18(1). Disponible en: <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/20261>