

Supervivencia en las personas que viven con VIH en el marco del sistema de salud colombiano 2011-2018

Nathaly Ramírez-García^{1,2*}, Julieth Carolina Castillo-Cañón^{1,3}, Lina Johana Herrera-Parra^{1,4} Bertha Gómez⁵, Ana María Valbuena-García^{1,6}, Lizbeth Alexandra Acuña-Merchán^{1,7}

Resumen

Objetivo: Describir la supervivencia a siete años y los principales factores asociados a esta, en las personas con VIH que fueron atendidas en el sistema de salud colombiano entre 2011 a 2018.

Métodos: Análisis de supervivencia de una cohorte de 64 039 personas diagnosticadas con VIH en Colombia. Se aplicó el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de supervivencia a partir de la fecha del diagnóstico. Se ajustó un modelo de supervivencia paramétrico flexible de Royston Parmar.

Resultados: La estimación de la supervivencia global a 7 años fue de 94,8% (IC 95%: 94,5-95,2). El mayor riesgo de muerte se presentó en los hombres (HR: 1,2; IC 95%: 1,1-1,4; p : 0,010); en personas ≥ 50 años de edad (HR: 3,1; IC 95%: 1,6-6,3; p : 0,002); en el régimen subsidiado (HR: 2,2; IC 95%: 1,9-2,5; p : $<0,001$); en la etapa sida (HR: 2,8; IC 95%: 2,1-3,7; p : $<0,001$); en quienes presentaron la última carga viral detectable (HR: 7,1; IC 95%: 6,0-8,3; p : $<0,001$); y en quienes mostraron conteo de linfocitos T CD4+ <350 células/ μ L (HR: 1,9; IC 95%: 1,4-2,4; p : $<0,001$).

Conclusión: La probabilidad de la supervivencia de las personas que viven con VIH aumenta al ser diagnosticados en edades jóvenes, en quienes presenten un recuento de linfocitos T CD4+ ≥ 350 células/ μ L, una carga viral indetectable (< 50 copias/mL) y no se encuentren en etapa sida.

Palabras clave: Análisis de supervivencia, VIH, Linfocitos T CD4-Positivos, Carga viral (fuente: DeCS).

Survival in people living with HIV in the framework the Colombian health system: 2011-2018

Summary

Objective: to describe the seven-year survival and predictors of mortality among people with HIV who were treated in the Colombian health system between 2011 and 2018.

Methods: 64 039 people diagnosed with HIV in Colombia were included. Kaplan-Meier analysis estimated the probability of survival from the date of diagnosis. A Royston Parmar flexible parametric survival model was fitted.

Results: The overall survival at 7 years was 94.8% (95% CI: 94.5-95.2). Survival was related to sex (men, HR: 1.2; 95% CI: 1.1-1.4; p : 0.010); people ≥ 50 years of age (HR: 3.1; 95% CI: 1.6-6.3; p : 0.002); subsidized regime (HR: 2.2; 95% CI: 1.9-2.5; p : <0.001); AIDS stage (HR: 2.8; 95% CI: 2.1-3.7; p : <0.001); a detectable viral load (HR: 7.1; 95% CI: 6.0-8.3; p : <0.001); and a CD4+ Lymphocyte count <350 cells/ μ L (HR: 1.9; 95% CI: 1.4-2.4; p : <0.001).

Conclusion: The probability of survival of people living with HIV increases when they are diagnosed at a young age, in those with a CD4+ T Lymphocyte count ≥ 350 cells/ μ L, an undetectable viral load (<50 copies/mL) and are not in the AIDS stage.

Keywords: Survival Analysis, HIV, CD4 Lymphocyte Count, Viral load (MeSH).

1 Cuenta de Alto Costo- Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Bogotá, D.C., Colombia

2 <https://orcid.org/0000-0002-1358-619X>

3 <https://orcid.org/0000-0003-2369-3316>

4 <https://orcid.org/0000-0002-2582-3869>

5 Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-4707-6259>

6 <https://orcid.org/0000-0002-3668-311X>

7 <https://orcid.org/0000-0002-7663-6991>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nramirez@cuentadealtocosto.org

nathalyramirezgarcia@gmail.com

Carrera 45 # 103-34 Oficina 802, Bogotá, D.C., Colombia. Cuenta de Alto costo – Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Código postal: 111111 Phone: (57) 1 6021820

Recibido: 27/11/2020; Aceptado: 27/02/2021

Cómo citar este artículo: N. Ramírez-García, et al. Supervivencia en las personas que viven con VIH en el marco del sistema de salud colombiano 2011-2018. Infectio 2021; 25(4): 276-283

Introducción

Los avances tecnológicos en salud han logrado el aumento de la supervivencia de las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (PVV). Tanto es así que estudios recientes han encontrado una probabilidad de supervivencia en PVV con tratamiento antirretroviral (TAR) del 96% durante el primer año después del diagnóstico y hasta del 88% a los 15 años¹. De hecho, algunos estudios exploran los riesgos de morir por enfermedades cardiovasculares, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los cánceres, dado los largos tiempos de supervivencia de esta población². Diferente a lo que ocurría hacia finales de 1985 en EE. UU., cuando se reportó que el 83% falleció durante el primer año y la tasa estimada de supervivencia al tercer año era del 11%³.

Estudios más recientes, realizados en China encontraron un tiempo medio de supervivencia de los casos de VIH/sida mayor de 16 años entre 1997 y 2018⁴ con un mayor riesgo de muerte al aumentar la edad, al detectar la enfermedad durante el ingreso hospitalario en fase sida y no recibir TAR³. En relación con las personas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), se ha estimado que la probabilidad de supervivencia a ocho años desde el inicio del sida es del 78% en quienes reciben TAR. En contraste, la supervivencia a 6 años en pacientes con sida sin TAR es del 26%; concluyendo así que más de la mitad de las PVV que reciben TAR sobrevivieron más de 10 años desde el inicio del sida y más de la mitad de las PVV que no reciben tratamiento mueren dentro de los dos años posteriores al inicio del sida¹.

Entre los factores descritos en la literatura que afectan la supervivencia de las PVV están: sexo masculino, edad > 40 años, estadio clínico avanzado⁵, bajo índice de masa corporal⁶, el no uso temprano de la TAR⁷, el diagnóstico tardío de la enfermedad⁸ y la presencia de enfermedades oportunistas como la tuberculosis⁹. En cuanto a los resultados de laboratorio también se han descrito variables pronóstico para mortalidad como: el bajo recuento de células T CD4+, la baja albúmina sérica, el recuento alto de glóbulos blancos, el porcentaje elevado de neutrófilos y la anemia¹⁰.

En Colombia, la Cuenta de Alto Costo (CAC) (organismo técnico no gubernamental que promueve la gestión de riesgos, la generación de resultados en salud y la gestión de conocimiento de las enfermedades de alto costo) ha realizado seguimiento de los pacientes con VIH, gracias a la normatividad vigente del país que obliga a las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios de salud (EAPB) al reporte de todos los casos con VIH¹¹. Estas entidades son las encargadas de la gestión de riesgo de los afiliados independiente si la afiliación es pagada por el trabajador y empleador (régimen contributivo), si es financiada con otros recursos (subsidiado) o si proviene de entidades que tienen su propio financiamiento (universidades, fuerzas militares, policía nacional, me-

dicina prepagada y direcciones territoriales de salud). En un primer acercamiento a los análisis de supervivencia, la CAC encontró en una cohorte de 60 mil pacientes seguida durante siete años una menor supervivencia en las PVV afiliadas al régimen subsidiado, estar en estadio sida y no recibir TAR¹². Este artículo tiene como fin describir la supervivencia a siete años y los principales factores asociados a esta en las PVV que fueron atendidas en el sistema de salud colombiano y reportadas a la CAC entre el 1 de febrero de 2011 al 31 de enero de 2018.

Métodos

Población de estudio

Personas atendidas dentro del marco del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) diagnosticadas con VIH entre el 1 de febrero de 2011 al 31 de enero de 2018 y que fueron reportadas a la CAC en cumplimiento de la obligatoriedad de este reporte^{13,14} por parte de las entidades encargadas de la gestión del riesgo.

Diseño del estudio

Estudio observacional, de tipo cohorte retrospectiva.

Variables

La variable principal es el tiempo de supervivencia o de censura de los pacientes, medida en años y estuvo delimitado por un primer evento el cual correspondió a la fecha de diagnóstico de infección por VIH y por un segundo evento definido como la fecha de muerte. La confirmación diagnóstica fue realizada según el algoritmo de la Guía de Práctica Clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/sida en adolescentes (con 13 años de edad o más)¹⁵ y validada con los soportes de los laboratorios clínicos o el reporte en la historia clínica de la confirmación diagnóstica.

Se definió como censura a la derecha las pérdidas del seguimiento debido al abandono de la atención, muerte por causas externas o por finalización del seguimiento sin la ocurrencia del evento muerte. Los pacientes no censurados fueron quienes presentaron muerte por sida o por otra patología no definitiva de sida.

Covariables

Se seleccionaron de acuerdo con el marco conceptual de la investigación. Estas fueron medidas al momento del diagnóstico de VIH: sexo, edad, régimen de afiliación, región de residencia, conteo de linfocitos T CD4+, diagnóstico temprano (definido como los pacientes diagnosticados con linfocitos T CD4+ ≥ 500 células/ μ L) y estadio clínico según el sistema de clasificación de los CDC 2008 (16). También se midieron las variables: última carga viral para VIH, tiempo entre la fecha de diagnóstico y fecha de inicio de la primera TAR, presencia de enfermedades oportunistas definitorias de sida y comorbilidades durante el periodo de estudio.

Fuentes de datos

Los datos fueron tomados a partir de historias clínicas de personas con diagnóstico de VIH reportados a la CAC entre el 1 de febrero de 2011 al 31 de enero de 2018. La información contiene datos sobre la población afiliada a cualquiera de los regímenes según la ley 100 de 1993¹⁷ o pacientes no afiliados al sistema de salud pero que son atendidos por las Secretarías de Salud de Colombia. Este proceso de reporte estandarizado de variables es obligatorio y se realiza mediante la Resolución 4725 de 2011¹⁴ y la Resolución 783 del 2012¹³, declaradas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Dicha información fue ingresada a un sistema de validación estandarizada que revisó la coherencia entre variables; posteriormente, los datos fueron auditados contrastándolos con los soportes de historia clínica y resultados de laboratorio remitidos a la CAC. En aquellos casos donde no coincidió lo reportado contra lo soportado, se realizó la corrección en la base de datos según la fuente primaria.

Descripción estadística de la población de estudio

Las variables categorizadas fueron presentadas en valores absolutos y relativos.

Análisis de supervivencia

Se realizó la descripción de la información marginal y por categorías de las variables de la muestra de supervivencia. Se aplicó el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de supervivencia para diferentes periodos de tiempo a partir de la fecha de diagnóstico. También se evaluaron las funciones de riesgo, las gráficas de doble logaritmo complementario y se realizó la prueba de hipótesis log-rank para comparar la supervivencia entre las categorías de estudio.

Se ajustó un modelo de supervivencia paramétrico flexible de Royston Parmar, con una distribución de base modelada por una función del log-tiempo restringida por splines cúbicos¹⁸, debido a que, el modelo de Cox no cumplía con el supuesto de riesgos proporcionales, esto fue probado mediante el uso de los residuos de Schoenfeld y de Schoenfeld escalados. Para determinar la complejidad adecuada del número de nodos para caracterizar la función de base se realizaron pruebas de sensibilidad variando el número de nodos internos de 1 a 8 y se evaluó mediante el criterio de información de Akaike (AIC) para determinar el ajuste óptimo¹⁸. El modelo seleccionado fue un modelo con 3 nodos internos (4 grados de libertad). Se presentaron los resultados en una escala de Hazard ratios (HR) para facilitar la interpretación de los efectos de las covariables.

Se consideró significancia estadística a un valor de p menor que 0,05. Se utilizó STATA 13 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) para todos los análisis estadísticos.

Consideraciones éticas

En Colombia, la legislación permite a la CAC utilizar datos clínicos sobre enfermedades de alto costo, reportados por las aseguradoras de salud, para auditar y generar información

confiable. No se hizo ninguna intervención ni modificación intencionada de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos participantes, por lo cual el estudio se clasificó como investigación sin riesgo según lo establecido en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia. Por lo anterior, no se requirió consentimiento informado o aprobación ética. La CAC, tiene la responsabilidad de velar por la protección de los datos personales y clínicos de acuerdo con lo establecido en el artículo 15 de la Constitución Política de Colombia de 1991 desarrollado en la Ley estatutaria 1581 de 2012 "por el cual se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales".

Resultados

Descripción estadística

Se obtuvo información en 64 907 PVV. De estos, 76,6% correspondieron al sexo masculino. El grupo de edad con mayor número de casos fue entre los 25 a 49 años (60,6%). La mayor proporción de población pertenecía al régimen contributivo. La región colombiana que reportó mayor número de casos fue la Central con el 27,0% de los casos (tabla 1).

Entre las variables clínicas, solo el 16,7% del total de PVV tuvieron un diagnóstico temprano de la enfermedad. Adicionalmente, se evidenció que, del total de pacientes con una clasificación de estadio al momento del diagnóstico, el 39,2% se encontraron en etapa de sida. Con respecto a la última carga viral (CV), el 55,2% de los pacientes se encontraban con cargas virales indetectables (<50 copias/mL).

Con relación al tiempo entre la fecha de diagnóstico y la fecha de inicio de la primera TAR, se evidenció que el tiempo de mayor frecuencia fue menos de 1 a 3 meses (65,6%). La tabla 1 muestra la distribución de las características sociodemográficas y clínicas en hombres y en mujeres.

Las enfermedades oportunistas definitorias de sida que se presentaron con mayor frecuencia en el total de PVV durante el periodo de estudio fueron la tuberculosis y la caquexia asociada a VIH con el 9,3% y 17,1%, respectivamente. Las comorbilidades más frecuentes fueron: la dislipidemia (14,2%), la anemia (8,5%) y otras enfermedades de transmisión sexual (15,5%) (tabla 2).

Análisis de supervivencia

Aproximadamente, entre las personas incluidas en la cohorte, el tiempo de seguimiento fue de mínimo 1 día y máximo 7 años. El 50% de los individuos tuvo seguimiento hasta por 2,7 años y el promedio (3,0 años) estuvo ligeramente por encima de la mediana. La mortalidad ocurrió en 2 940 casos (4,6%), de los cuales 1 766 fueron muertes por sida (1,9%), 589 casos fallecieron por otra patología no definitoria de sida (0,9%) y 1 174 casos por causa externa (1,8%). La estimación de la supervivencia global (SG) a 7 años fue de 94,8% (IC 95%: 94,5-95,2).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio

| Variables | Sexo femenino | Sexo masculino |
|--|---------------|----------------|
| | (n=15 221) | (n=49 686) |
| | n (%) | n (%) |
| Características sociodemográficas* | | |
| Edad (años) | | |
| Menores de 15 | 429 (2,8) | 394 (0,8) |
| 15 a 49 | 12 846 (84,4) | 43 795 (88,1) |
| 50 o más | 1 817 (11,9) | 5 294 (10,7) |
| Régimen de afiliación | | |
| Contributivo | 4 784 (31,4) | 29 324 (59,0) |
| Subsidiado | 10 129 (66,6) | 18 983 (38,2) |
| Otros ^b | 235 (1,5) | 1 300 (2,6) |
| Sin dato | 73 (0,4) | 79 (0,2) |
| Región de residencia^b | | |
| Bogotá D.C. | 1 617 (10,7) | 12 304 (24,8) |
| Caribe | 5 081 (33,4) | 9 733 (19,6) |
| Central | 3 575 (23,5) | 13 969 (28,1) |
| Oriental | 1 945 (12,8) | 5 605 (11,3) |
| Pacífica | 2 587 (17,0) | 7 321 (14,7) |
| Otros departamentos | 343 (2,3) | 675 (1,4) |
| Sin dato | 73 (0,5) | 79 (0,2) |
| Características clínicas | | |
| Conteo de linfocitos T CD4+ (Células/μL)* | | |
| <200 | 3 746 (24,6) | 13 973 (28,1) |
| 200-349 | 2 277 (15,0) | 8 182 (16,5) |
| ≥350 | 4 644 (30,5) | 14 842 (29,9) |
| Sin dato | 4 554 (29,9) | 12 689 (25,5) |
| Diagnóstico temprano de VIH (linfocitos T CD4+ ≥500 Células/μL)* | | |
| Sí | 2 724 (17,9) | 8 084 (16,3) |
| No | 7 943 (52,2) | 28 913 (58,2) |
| Sin dato | 4 554 (29,9) | 12 689 (25,5) |
| Estadio clínico de VIH^c | | |
| VIH (estadio 1 y 2) | 8 978 (59,0) | 27 819 (56,0) |
| Sida (estadio 3) | 5 100 (33,5) | 18 643 (37,5) |
| Sin dato | 1 143 (7,5) | 3 224 (6,5) |
| Última carga viral | | |
| Indetectable (<50 copias/mL) | 8 090 (53,2) | 27 729 (55,8) |
| Detectable | 6 505 (42,7) | 19 683 (39,6) |
| Sin dato | 626 (4,11) | 2 274 (4,58) |
| Tiempo entre la fecha de diagnóstico y la fecha de inicio de la primera TAR (meses) | | |
| <1 | 4 895 (32,2) | 12 034 (24,2) |
| 1 a 3 | 5 355 (35,2) | 20 274 (40,8) |
| 4 a 6 | 1 025 (6,7) | 3 949 (8,0) |
| 7 a 12 | 797 (5,2) | 3 100 (6,2) |
| > 12 | 1 154 (7,6) | 4 237 (8,5) |
| Sin dato | 1 995 (13,1) | 6 092 (12,3) |

a. Incluye: régimen especial, régimen de excepción y no asegurado.

b. División acorde al producto interno bruto definido por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística para el año 2017(19). Las divisiones son: Región Caribe: Atlántico, Bolívar, Cesar, Córdoba, Sucre, Magdalena, La Guajira. Región Central: Caldas, Risaralda, Quindío, Tolima, Huila, Caquetá, Antioquia. Región Oriental: Norte de Santander, Santander, Boyacá, Cundinamarca, Meta. Región Pacífica: Chocó, Cauca, Nariño, Valle. Otros departamentos: Amazonas, Arauca, Casanare, Guainía, Guaviare, Putumayo, San Andrés, Vaupés, Vichada.

c. Clasificación estadio de VIH CDC 2008

* Estas variables fueron medidas al momento del diagnóstico.

Al analizar las curvas de Kaplan-Meier por categorías de las variables, la supervivencia a lo largo del tiempo de seguimiento fue mayor en los menores de 15 años, pero fue disminuyendo a medida que aumentaban los rangos en los grupos de edad. El régimen subsidiado tuvo menor supervivencia (91,8%; IC 95%: 91,0-92,5), al igual que las personas que fueron diagnosticadas en etapa sida (91,2%; IC 95%: 90,5-91,9) (figura 1).

Las PVV con conteo de linfocitos T CD4+ mayor de 350 células/μL tuvieron una supervivencia de 98,6% (IC 95%: 98,1-98,9) mientras que en los de menos de 200 células/μL fue de 92,2% (IC 95%: 91,4-93,0). La supervivencia fue mayor en los pacientes con conteo de linfocitos T CD4+ mayores o iguales a 350 células/μL, pero fue menor a medida que disminuyeron los valores del conteo (figura 1).

El grupo que presentó la última carga viral indetectable tuvo una probabilidad de supervivencia a los 7 años de 98,3% (IC 95%: 98,0-98,6) mientras que en los detectable fue menor (90,4%; IC 95%: 89,4-91,3).

La prueba de hipótesis de log-rank realizada a las características sociodemográficas y clínicas (listadas en la tabla 1), evidenció diferencias estadísticamente significativas entre las categorías de las variables excepto entre hombres y mujeres ($p=0,1$). En la figura 1 se presentan las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, junto con los resultados de la prueba de hipótesis de log-rank para las variables sociodemográficas y clínicas incluidas en el modelo de supervivencia realizado.

Modelo de supervivencia paramétrico flexible

Los resultados en la tabla 3 reflejan el modelo final ajustado por las variables detectadas como estadísticamente significativas mediante la prueba Log-rank y las variables clínicamente relevantes encontradas en la literatura. Al ajustar por las variables incluidas en el modelo, el riesgo de muerte fue mayor en las personas de sexo masculino comparadas con las de sexo femenino (Valor $p=0,010$). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en las personas de 50 años o más a comparación de los menores de 15 años. El riesgo de muerte también se presentó mayor en las personas con un régimen de afiliación al sistema de salud subsidiado con respecto al contributivo. Igualmente, en pacientes con diagnóstico de sida a comparación con VIH. Llama la atención el alto riesgo que representa la última medición de carga viral detectable a comparación con las personas que presentan una carga viral indetectable (valor $p<0,001$). Finalmente, en los pacientes con conteo de linfocitos T CD4+ menores a 200 y entre 200 a 349 células/μL, se presentó un mayor riesgo de muerte a comparación de los pacientes con un conteo mayor o igual a 350 células/μL (valor $p<0,001$).

Tabla 2. Enfermedades oportunistas definitorias de sida y comorbilidades en la población de estudio

| Variables | Sexo femenino | Sexo masculino |
|--|---------------|----------------|
| | (n=15 221) | (n=49 686) |
| | n (%) | n (%) |
| Presencia de enfermedades oportunistas definitorias de sida durante el periodo de estudio | | |
| Tuberculosis en cualquier localización | | |
| Sí | 1 157 (7,6) | 4 878 (9,8) |
| No | 580 (3,8) | 1 545 (3,1) |
| Sin dato | 13 484 (88,6) | 43 263 (87,1) |
| Infección por citomegalovirus | | |
| Sí | 202 (1,3) | 972 (2,0) |
| No | 637 (4,2) | 1 739 (3,5) |
| Sin dato | 14 382 (94,5) | 46 975 (94,5) |
| Histoplasmosis diseminada o extra pulmonar | | |
| Sí | 146 (1,0) | 668 (1,3) |
| No | 638 (4,2) | 1 758 (3,5) |
| Sin dato | 14 437 (94,9) | 47 260 (95,1) |
| Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> | | |
| Sí | 501 (3,3) | 1 878 (3,8) |
| No | 608 (4,0) | 1 705 (3,4) |
| Sin dato | 14 112 (92,7) | 46 103 (92,8) |
| Septicemia por salmonella recurrente | | |
| Sí | 31 (0,2) | 88 (0,2) |
| No | 644 (4,2) | 1 788 (3,6) |
| Sin dato | 14 546 (95,6) | 47 810 (96,2) |
| Sarcoma de Kaposi | | |
| Sí | 91 (0,6) | 1 067 (2,2) |
| No | 643 (4,2) | 1 740 (3,5) |
| Sin dato | 14 487 (95,2) | 46 879 (94,4) |
| Síndrome de desgaste o caquexia asociada a VIH | | |
| Sí | 2 368 (15,6) | 8 749 (17,7) |
| No | 508 (3,3) | 1 299 (2,6) |
| Sin dato | 12 345 (81,1) | 39 638 (79,8) |
| Toxoplasmosis cerebral en mayores de un mes de edad | | |
| Sí | 797 (5,2) | 2 389 (4,8) |
| No | 599 (3,9) | 1 668 (3,4) |
| Sin dato | 13 825 (90,8) | 45 629 (91,8) |
| Presencia de comorbilidades en el periodo de estudio | | |
| Dislipidemia | | |
| Sí | 2 251 (14,8) | 6 992 (14,1) |
| No | 442 (2,9) | 1 165 (2,3) |
| Sin dato | 12 528 (82,3) | 41 529 (83,6) |
| Coinfección con Hepatitis B crónica (VHB) | | |
| Sí | 259 (1,7) | 2 989 (6,0) |
| No | 648 (4,3) | 1 607 (3,2) |
| Sin dato | 14 314 (94,0) | 45 090 (90,8) |
| Coinfección con Hepatitis C crónica (VHC) | | |
| Sí | 64 (0,4) | 422 (0,9) |
| No | 655 (4,3) | 1 795 (3,6) |
| Sin dato | 14 502 (95,3) | 47 469 (95,5) |
| Anemia | | |
| Sí | 2 439 (16,0) | 3 056 (6,2) |
| No | 494 (3,3) | 1 634 (3,3) |
| Sin dato | 12 288 (80,7) | 44 996 (90,6) |
| Cirrosis hepática | | |
| Sí | 20 (0,1) | 68 (0,1) |
| No | 667 (4,4) | 1 820 (3,7) |
| Sin dato | 14 534 (95,5) | 47 798 (96,2) |
| Enfermedad renal crónica | | |
| Sí | 213 (1,4) | 1 039 (2,1) |
| No | 652 (4,3) | 1 740 (3,5) |
| Sin dato | 14 356 (94,3) | 46 907 (94,4) |
| Otras enfermedades de transmisión sexual | | |
| Sí | 1 131 (7,4) | 8 916 (17,9) |
| No | 589 (3,9) | 1 375 (2,8) |
| Sin dato | 13 501 (88,7) | 39 395 (79,3) |

Discusión

El VIH es una enfermedad que según la literatura, menos del 7% de las PVV se pueden comportar como no progresores a largo plazo y controladores de élite, manteniendo un recuento alto de células CD4 (≥ 500 células/mm³) y una carga viral baja o indetectable por un largo tiempo²⁰. Por lo tanto, un gran porcentaje de PVV tienen un deterioro de su sistema inmunológico facilitando la aparición de enfermedades definitorias de sida y por ende un mayor riesgo de mortalidad. Este estudio es el primer análisis publicado que describe la probabilidad de supervivencia de las personas que viven con VIH que han sido reportadas a la Cuenta de Alto Costo y son atendidos en el sistema de salud colombiano; así como los factores de riesgo que están relacionados con una mayor mortalidad.

En el presente estudio, el sexo no tuvo un efecto significativo sobre el riesgo de muerte en el modelo sin ajustar; no obstante, al ajustarse se encontró que el sexo masculino presenta un mayor riesgo de mortalidad. En países como Brasil⁷ e Irán²¹ se ha demostrado que las PVV de sexo masculino tienen un mayor riesgo de muerte, lo cual puede estar explicado por diferencias genéticas²² y condiciones socioculturales como una mayor percepción de cuidado y adherencia de las mujeres a los programas de salud; y una búsqueda más temprana de los servicios de salud en las mujeres, especialmente por la oferta de la prueba diagnóstica durante el embarazo²³. Por otro lado, el régimen subsidiado mostró un HR dos veces mayor que el contributivo, lo que podría ser una aproximación de las brechas de desigualdad en las poblaciones, así también lo muestra un estudio en Reino Unido el cual describe que las desventajas socioeconómicas están fuertemente asociadas con peores resultados en salud aún en un entorno con atención médica universal²⁴.

En cuanto a la edad, nuestros resultados también son consistentes con la literatura que muestra una menor probabilidad de sobrevivir a edades más avanzadas (25). Por ejemplo, un metanálisis²⁶ realizado con PVV antes del TAR, identificaron la edad ≥ 45 años como un factor explicativo de la mortalidad tanto en pacientes con VIH-1 y VIH-2, concluyendo que la edad avanzada está asociada con la progresión clínica especialmente en aquellos que no han recibido TAR, por lo cual es importante el diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento²⁷. Otro estudio⁴ realizado a través de un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox mostró que los pacientes con más de 51 años tienen un HR de 1,90 (1,35-2,68) comparado con las PVV ≤ 25 años.

El diagnóstico de la infección por el VIH es prioritario, pues es la entrada de los pacientes a la cascada del continuo de la atención para VIH y un indicador clave para el monitoreo de las estrategias en salud pública²⁸ es así que nuestro estudio mostró que el diagnóstico temprano de VIH (linfocitos T CD4+ ≥ 500 células/ μ L) mejora la supervivencia, información similar a otros estudios^{20,34}. Este hallazgo debe permitir el fortalecimiento de acciones que minimicen las barreras para

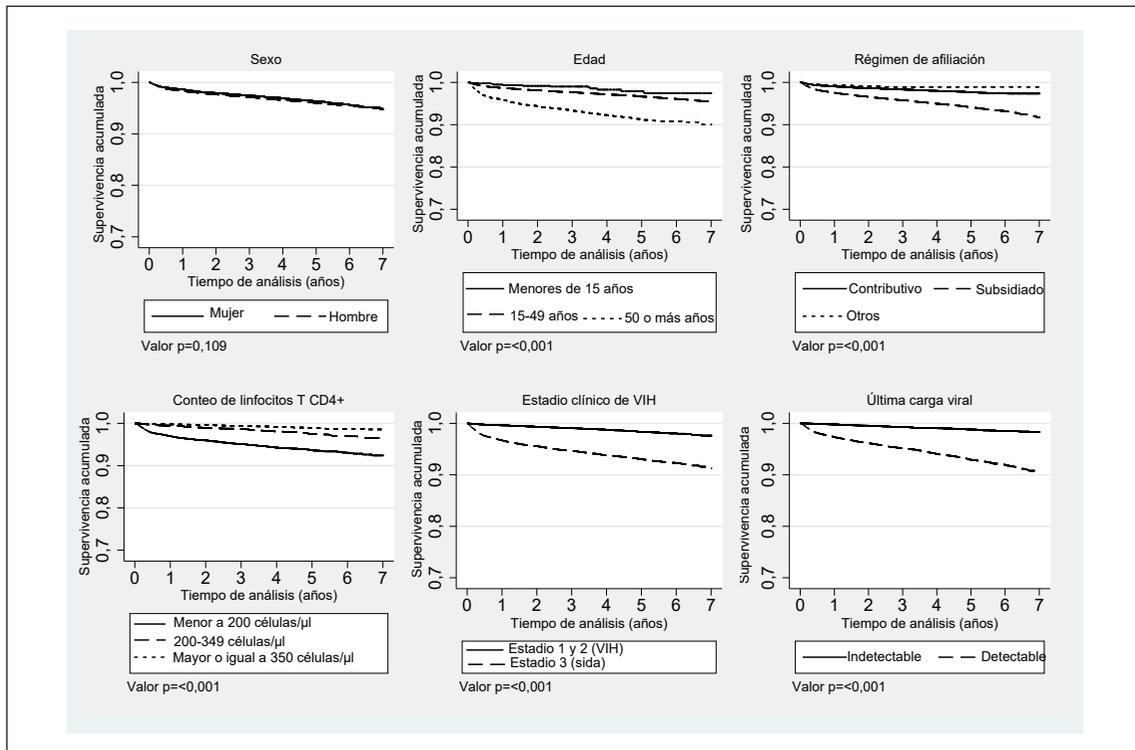


Figura 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de variables sociodemográficas y clínicas en las PVV

Tabla 3. Modelo de supervivencia paramétrico flexible, ajustado con 3 nodos internos y 4 grados de libertad

| Variable | HR | 95% IC | | Valor p |
|--|-----|----------|----------|---------|
| | | Inferior | Superior | |
| Sexo | | | | |
| Femenino* | | | | |
| Masculino | 1,2 | 1,1 | 1,4 | 0,010 |
| Edad | | | | |
| < de 15 años* | | | | |
| 15 a 49 años | 1,2 | 0,6 | 2,4 | 0,637 |
| 50 o más años | 3,1 | 1,5 | 6,3 | 0,002 |
| Régimen de afiliación al sistema de salud | | | | |
| Contributivo* | | | | |
| Subsidiado | 2,2 | 1,9 | 2,5 | <0,001 |
| Otros | 0,3 | 0,1 | 1 | 0,050 |
| Conteo de linfocitos T CD4+ (células/μL) | | | | |
| ≥350* | | | | |
| <200 | 2,3 | 1,7 | 3,2 | <0,001 |
| 200-349 | 1,9 | 1,4 | 2,4 | <0,001 |
| Estado clínico | | | | |
| VIH (estadio1 y 2)* | | | | |
| Sida (estadio 3) | 2,8 | 2,1 | 3,7 | <0,001 |
| Última carga viral | | | | |
| Indetectable* | | | | |
| Detectable | 7,1 | 6 | 8,3 | <0,001 |

HR: Hazard ratio. IC: intervalo de confianza. *Categoría de referencia. A excepción de la última carga viral, las variables incluidas en el modelo fueron medidas al momento del diagnóstico de VIH.

el diagnóstico temprano como la optimización del uso de diversas herramientas de diagnóstico aumentando el acceso a la prueba²⁸.

El conteo bajo de linfocitos T CD4+ también ha documentado una relación inversamente proporcional entre el estado inmunológico y la mortalidad; un estudio en España mostró que por cada incremento de 50 linfocitos T CD4+ en el momento del diagnóstico, el riesgo de muerte disminuyó en un 83% (IC 95%: 82,0-84,0)²⁹. Resultados recientes también evidencian que las PVV con recuentos de CD4 más bajos se relacionaban con mayor riesgo de mortalidad y morbilidad. Países como Perú, por ejemplo, mostraron una supervivencia de 68% a 8 años de seguimiento en PVV con menos de 100 células/mL, mostrando que la mortalidad va reduciéndose conforme incrementa el recuento de CD4²¹.

Por otra parte, nuestro estudio también mostró que las personas en estadio sida (estadio 3) presentaron una menor supervivencia comparada con las PVV en estadio clínico VIH (estadio 1 y 2); los estudios también respaldan este hallazgo, encontrando por ejemplo que en un estudio en Puerto Rico³⁰ la probabilidad de supervivencia a 6 años fue menor en el grupo de estadio sida (0,57; IC 95%: 0,55-0,60, p<0,001) en comparación con las personas en estadio de VIH (0,87; IC 95%: 0,09-0,72). Un metanálisis que incluyó 57 estudios también concluyó que la mayoría de los pacientes que reciben TAR sobrevivirán más de 10 años después de la aparición del sida, mientras que la mayoría de los pacientes que no reciben TAR mueren dentro de los 2 años siguientes a la etapa final de la enfermedad¹.

La detectabilidad de la carga viral, en el transcurso del seguimiento también evidenció mayor riesgo de mortalidad, información congruente con un estudio³¹ que mostró que tener una alta carga viral alcanzaba un HR de 1,17 (IC 95%: 1,07-1,48) para mortalidad. El seguimiento de la carga viral ha sido considerado un mejor predictor de muerte en PVV comparado con el recuento de linfocitos T CD4+, pues los pacientes tardan más en alcanzar un recuento de células CD4 normal y menos tiempo en alcanzar una carga viral indetectable.

Fortalezas y debilidades

Las fortalezas de nuestro estudio se traducen en la veracidad de la información, pues son datos que provienen de un registro nacional que surten un proceso de auditoría estandarizado para garantizar la validez de los datos, así como la obligatoriedad en el registro, que hace que un gran porcentaje de las PVV sean reportadas, por ser atendidos en el sistema de salud (Alrededor del 96% de la población colombiana se encuentra afiliada al SGSSS³²) mejorando la validez externa de los hallazgos y limitando el sesgo de selección. Por otro lado, al ser un registro anual se pudo hacer la trazabilidad histórica del seguimiento del paciente. No obstante, es un registro pasivo que cuenta con sus propias limitaciones.

Existieron limitaciones que están relacionadas con el alto porcentaje de registros faltantes especialmente en las variables de enfermedades oportunistas definitorias de sida y comorbilidad, pues en el proceso de auditoría no pudieron ser verificables, lo que condiciona la descripción estadística (tabla 2) solo a la población con la información reportada y verificada. Este dato no reportado pudo ser por omisión, por sesgo de recuerdo o falta de soportes en el momento de validar el dato. Tampoco pudo ser incluida la variable relacionada con el tipo de esquema usado al inicio de la TAR, dado que en un gran porcentaje de casos solo se validó uno o dos medicamentos cuando los esquemas están conformados con más de dos medicamentos. Por lo anterior, el análisis múltiple realizado está sujeto al sesgo de confusión residual dado por la imposibilidad de ajustar por estas variables. Además, no se pudieron describir los diagnósticos específicos de muerte de la población dado que el registro solo captura la causa de muerte agrupada como: muerte por VIH/sida, por otra patología no definitoria de Sida y muerte por causa externa, lo cual impide realizar un análisis por causa específica de muerte.

Conclusiones

Nuestro estudio describió que un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno puede cambiar el curso de la enfermedad en términos de supervivencia. Además estimó que la probabilidad de la supervivencia de las PVV aumenta en quienes al ser diagnosticados se encuentran en edades jóvenes, presenten un recuento mayor o igual a 350 células/ μ L de linfocitos T CD4+, mantengan una carga viral indetectable y no se encuentren en etapa sida. Estos hallazgos

pueden orientar las acciones en el fortalecimiento de estrategias y reorientación de los recursos en actividades dirigidas a la detección oportuna de los casos, a la tamización del VIH especialmente en menores de 50 años y a la integración inmediata de las PVV a los programas de VIH para garantizar el manejo adecuado de la enfermedad y el inicio temprano de la terapia antirretroviral. Por otro lado, se sugiere evaluar las debilidades en la gestión de la población masculina y en el régimen de salud subsidiado que limitan la supervivencia de estas subpoblaciones. Futuros estudios pueden ir encaminados a la exploración de posibles interacciones entre las variables de estudio, así como el análisis de nuevas variables que puedan determinar la supervivencia en las PVV.

Agradecimientos

Agradecemos a las coordinaciones de gestión de la tecnología y de la información; y auditoría de la Cuenta de Alto por su valiosa contribución a la integridad de los datos analizados. Así como las entidades aseguradoras y entidades prescriptoras de salud por disponer la información de los usuarios según la normatividad vigente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que en este artículo no se hicieron experimentos con humanos o animales.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación: Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación.

Referencias

1. Poorolajal J, Hooshmand E, Mahjub H, Esmailnasab N, Jenabi E. Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis. Vol. 139, Public Health. 2016. p. 3-12.
2. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. Lancet Public Heal. enero de 2017;2(1):e35-46.
3. Bacchetti P, Osmond D, Chaisson RE, Dritz S, Rutherford GW, Swig L, et al. Survival patterns of the first 500 patients with aids in san francisco. J Infect Dis. 1988;157(5):1044-7.
4. Li J, Li H, Yu AL, Wang B, Wang XR. Survival time of HIV/AIDS cases and influencing factors in Gansu province, 1997-2018. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. noviembre de 2019;40(11):1398-402.
5. Angdembe MR, Rai A, Bam K, Pandey SR. Predictors of mortality in adult people living with HIV on antiretroviral therapy in Nepal: A

- retrospective cohort study, 2004-2013. *PLoS One* [Internet]. 23 de abril de 2019;14(4):e0215776-e0215776. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31013320>.
6. Gupta A, Nadkarni G, Yang W-T, Chandrasekhar A, Gupte N, Bisson GP, et al. Early mortality in adults initiating antiretroviral therapy (ART) in low- and middle-income countries (LMIC): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(12):e28691.
 7. Mangal TD, Meireles MV, Pascom ARP, de Almeida Coelho R, Benzaken AS, Hallett TB. Determinants of survival of people living with HIV/AIDS on antiretroviral therapy in Brazil 2006-2015. *BMC Infect Dis* [Internet]. 28 de febrero de 2019;19(1):206. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30819120>.
 8. Liu ZQ, Zhou N, Bai JY, Guo Y, Yu MH. Analysis of survival and influencing factors of HIV/AIDS patients in Tianjin, 2004-2014. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. marzo de 2017;38(3):369-73.
 9. Sidamo NB, Debere MK, Enderis B AD. Incidence and Predictors of Mortality among Children on Anti-Retroviral Therapy in Public Health Facilities of Arba Minch Town, Gamo Gofa Zone, Southern Ethiopia; Retrospective Cohort Study. *Clin Mother Child Heal*. 2017;14(267).
 10. Bisson GP, Ramchandani R, Miyahara S, Mngqibisa R, Matoga M, Ngongondo M, et al. Risk factors for early mortality on antiretroviral therapy in advanced HIV-infected adults. *AIDS*. octubre de 2017;31(16):2217-25.
 11. Ministerio de Salud y la Protección Social. Resolución 0273 de 2019 [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Forms/DispForm.aspx?ID=5515.
 12. Cuenta de Alto Costo. Boletín de información técnica especializada. Día mundial de la lucha contra el VIH [Internet]. Bogotá, Colombia; 2018. Report No.: 4, 19. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/images/CAC.Co_2018_11_30_BolTec_V4N19_DM_VIH_v.0.0.pdf.
 13. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución Número 0783 de 2012 [Internet]. 2012 [citado 12 de junio de 2018]. p. 1-7. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/images/RESOLUCION_783_2012_-_VIH.pdf.
 14. Ministerio de la Protección social. Resolución 4725 de 2011 [Internet]. 2011. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Resolución_4725_de_2011.pdf.
 15. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. [Internet]. 2014 [citado 5 de mayo de 2018]. 500 p. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/GPC-cortaviih-ADOLESCENTES-ADULTOS-final.pdf>.
 16. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports*. abril de 2014;63(RR-03):1-10.
 17. Republica de Colombia. Ley 100 del 1993. Diario Oficial No. 41.148 de 23 de diciembre de 1993. 1993.
 18. Royston P, Lambert PC. Flexible Parametric Survival Analysis Using Stata: Beyond the Cox Model. *Stata Journal*. 2011.
 19. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Boletín técnico Cuentas Departamentales Producto Interno Bruto, 2016 Preliminar. 2017.
 20. Navarrete-Muñoz MA, Restrepo C, Benito JM, Rallón N. Elite controllers: A heterogeneous group of HIV-infected patients. *Virulence*. diciembre de 2020;11(1):889-97.
 21. Akbari M, Fararouei M, Haghdoost AA, Gouya MM, Kazerooni PA. Survival and associated factors among people living with HIV/AIDS: A 30-year national survey in Iran. *J Res Med Sci*. 2019;24(1).
 22. Poropatich K, Sullivan DJ. Human immunodeficiency virus type 1 long-term non-progressors: The viral, genetic and immunological basis for disease non-progression. *Journal of General Virology*. 2011.
 23. Carriquiry G, Fink V, Koethe JR, Giganti MJ, Jayathilake K, Blevins M, Cahn P, Grinsztejn B, Wolff M, Pape JW, Padgett D, Madero JS, Gotuzzo E, McGowan CC, Shepherd BE. Mortality and loss to follow-up among HIV-infected persons on long-term antiretroviral therapy in Latin America and the Caribbean. *J Int AIDS Soc*. 2015 Jul 10;18(1):20016. doi: 10.7448/IAS.18.1.20016. PMID: 26165322; PMCID: PMC4499577.
 24. Burch LS, Smith CJ, Anderson J, Sherr L, Rodger AJ, O'Connell R, et al. Socioeconomic status and treatment outcomes for individuals with HIV on antiretroviral treatment in the UK: cross-sectional and longitudinal analyses. *Lancet Public Heal*. 2016;1(1):e26-36.
 25. Mangal TD, Meireles MV, Pascom ARP, De Almeida Coelho R, Benzaken AS, Hallett TB. Determinants of survival of people living with HIV/AIDS on antiretroviral therapy in Brazil 2006-2015. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1-9.
 26. Prince PD, Matser A, Van Tienen C, Whittle HC, Schim Van Der Loeff MF. Mortality rates in people dually infected with HIV-1/2 and those infected with either HIV-1 or HIV-2: A systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014.
 27. Tchounga B, Ekouevi DK, Balestre E, Dabis F. Mortality and survival patterns of people living with HIV-2. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. septiembre de 2016;11(5):537-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27254747>.
 28. Parekh BS, Ou CY, Fonjongo PN, Kalou MB, Rottinghaus E, Puren A, et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2019.
 29. San Andrés F. Análisis de la morbimortalidad en una cohorte de 1.115 pacientes con infección VIH. Universidad Complutense de Madrid; 2001.
 30. Marzan-Rodríguez M, Zavala Segarra DE, Valverde JCO, Varas-Díaz N, De Leon SM, Acevedo-Díaz E. [Survival analysis in people diagnosed with HIV/AIDS in Puerto Rico]. *Rev Puertorriqueña Med y salud pública*. 2018;66:8-14.
 31. Montalvo R, Mejía J, Ramírez P, Rojas E, Serpa H GM. Mortalidad en pacientes con infección por VIH/ SIDA en tratamiento antiretroviral en Huancayo. *Acta Med Peru*. 2016;33(2):119-25.
 32. Ministerio de Salud y la Protección Social. Cifras del aseguramiento en salud con corte julio de 2020 [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/cifras-aseguramiento-salud.aspx>.