

## **Modelo de pronóstico para mejorar la efectividad en los medicamentos de los tratamientos antivirales en VIH**

**Mayra Samara Ordóñez-Díaz<sup>1</sup>, Carmen Elisa Rolón<sup>2</sup>**

**Marco Antonio Cárdenas<sup>3</sup>, Flor Nancy Díaz-Piraquive<sup>4</sup>, Javier Leonardo González<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Colombia. msordonez@fucsalud.edu.co

<sup>2</sup>EPS Cruz Blanca. Bogotá, Colombia. crolonj@cruzblanca.com.co

<sup>3</sup>VidaMedical Bogotá IPS SAS. Bogotá, Colombia mcardenas@vidamedicalips.com

<sup>4</sup>Universidad Católica de Colombia. Bogotá, Colombia. fndiaz@ucatolica.edu.co

<sup>5</sup>Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. javier.gonzalez@urosario.edu.co

**Introducción:** En Colombia los tratamientos para el virus de inmunodeficiencia humana, los antiretrovirales, consumen gran parte del presupuesto en salud, debido a que el costo es directamente proporcional al tiempo de supervivencia del paciente, por esto los tratamientos más eficaces no están al alcance de toda la población. Un eventual fracaso virológico implica un detrimento en la salud del paciente y, pérdida de recursos asociado a costos del tratamiento.

**Objetivo:** Mostrar mediante un modelo de pronóstico los sobrecostos que genera la falta de adherencia y las mutaciones del virus de inmunodeficiencia humana, que confiere la resistencia de los tratamientos antivirales, así como la eficiencia del tratamiento a pacientes con infección por el mismo.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, con una muestra de 64 resultados de genotipificación del virus realizada a pacientes en una IPS especializada en atención integral a personas que viven con infección por el virus de inmunodeficiencia, el cual seleccionó los casos que cumplían los criterios del estudio según los resultados del instrumento aplicado.

**Resultados:** Se determinó que el tiempo de tratamiento y el tiempo de atención en la IPS, no ayudan a pronosticar mutaciones que generen resistencia a los medicamentos antirretrovirales. Además, que la exposición al antiretroviral, en cualquier caso, va a generar algún tipo de mutaciones que generan resistencia al mismo, esto indica que, si se desea pronosticar el costo del tratamiento para ésta EPS, las variables predictoras serán X1= tipo de tratamiento recibido, X2= preferencia sexual y X3= edad.

**Conclusiones:** El costo es imprescindible en la Administración en Salud, fue una de las variables más importantes estudiadas. Se encontró que el factor adherencia es inverso al costo del tratamiento, entre más adherente sea el paciente, menor será el costo.

**Palabras clave:** VIH, terapia antirretroviral, pacientes naive, SIDA, tratamiento antirretroviral

### **Prognostic model to improve the effectiveness of anti-viral treatments in HIV drugs**

**Introduction:** Treatments for the human immunodeficiency virus and antiretroviral drugs in Colombia, consume a large part of the health budget, because the cost is directly proportional to the survival time of the patient, so the most effective treatments are within reach of a small part of the population. A possible virological failure implies a detriment in the health of the patient and also, loss of resources associated to the treatment costs.

**Objective:** Using a through a prognostic model, to show the cost overruns caused by lack of adherence and mutations of the HIV virus, which may confer resistance to antiviral treatments to patients with HIV infection.

**Methods:** An observational, descriptive and retrospective study was accomplished with a sample of 64 results of genotyping of the virus carried out on patients at an IPS specialized in comprehensive care for people infected with the immunodeficient virus. It were selected the cases which fulfilled the criteria of the study, according to the results of the instrument applied. Subsequently, the information was analyzed crossing the variables, to describe the behavior.

**Results:** It was determined that the time of treatment and the time of attention in the IPS, do not help to predict mutations that generate resistance to antiretroviral drugs. In addition, it was demonstrated that exposure to ART in any case, will generate some type of mutations that can generate resistance to ART. This indicates that if you want to predict the cost of treatment for this EPS, the predictor variables would be X1= the type of treatment received, X2= Sexual preference and X3= Age.

**Conclusions:** Cost is essential in Health Administration, for which it was one of the most important variables in the study, therefore within the descriptive study it was found that the adherence factor is inverse to the cost of treatment, thereupon, the more adherent be the patient, the lower the cost.

**Key Words:** HIV, antiretroviral therapy, naïve patients, AIDS, antiretroviral treatment.

## 1. INTRODUCCIÓN

El virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) ataca el sistema inmunitario, debilitando los sistemas de vigilancia, de defensa contra las infecciones y algunos tipos de cáncer. Una persona se vuelve gradualmente inmunodeficiente a medida que el virus va destruyendo las células inmunitarias o alterando su función (1). La fase más avanzada del VIH se conoce como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) el cual se percibe cuando aparecen ciertos tipos de cáncer, infecciones oportunistas u otras manifestaciones clínicas graves; tardando hasta 15 años en manifestarse, dependiendo del paciente (1).

La función inmunitaria de los pacientes con VIH se puede determinar y controlar mediante:

a) un examen de recuento de linfocitos T CD4, el cual ayuda a determinar el estadio en que se encuentra la enfermedad (2, 3); y b) un examen de carga viral, el cual ayuda a evaluar la respuesta del virus al tratamiento antirretroviral(4). Para contrarrestar el mal

funcionamiento inmunitario de los pacientes los médicos tratantes recomiendan los Tratamientos Antirretrovirales (TARV). Sin embargo el índice de mortalidad disminuyó en el mundo debido a que las personas que viven y conviven con la infección del virus VIH reciben TARV(5), Profilaxis Previa a la Exposición (PrPE) y la medida preventiva del uso de condón (6, 7).El uso de una combinación de emtricitabina y tenofoviridisoproxilfumarato, es la única PrPE registrada para la prevención del VIH (6).

La Estrategia Mundial del Sector Salud contra el VIH para 2016–2021, tuvo un objetivo para la lucha contra el VIH en el periodo 2011–2015, armonizada con los objetivos de desarrollo sostenible y la estrategia del ONUSIDA para 2016–2021. La estrategia busca reducir las muertes mundiales por SIDA a menos de 500.000 para 2020, y a menos de 200.000 para 2030 (8). Las estadísticas mundiales aparecen en la siguiente tabla.

*Tabla No.1 Estadísticas del VIH a nivel mundial*

Tipo	Período	Millones	Rango	País	Personas con VIH	Nuevas infecciones		Muertes en relación al VIH	Cobertura del tratamiento
						Adultos	Niños		
Pacientes con acceso a TAR	2015	17	N/A						
No. personas con VIH	2015	36,7	34-39,8						
Nuevos casos de infección de VIH	2015	2,1	1,8-2,4						
	2010	2,2	2,0-2,5						
No. muertes relacionadas con el VIH	2015	1,1	0,94-1,3	Asia y el pacífico	5.100.000	300.000	19.000	180.000	41%
	2005	2	1,7-2,3	África oriental y meridional	19.000.000	960.000	56.000	470.000	59%
No. personas con VIH	Inicio epidemia 2015	78	69,5-87,6	Europa oriental y Asia central	1.500.000	190.000	>1.000	47.000	21%
No. muertes relacionadas con el VIH	Inicio epidemia 2015	35	29,6-40,8	América latina y el caribe	2.000.000	100.000	2.100	50.000	55%
No. casos de infección de VIH en niños	2015	0,15	0,11-0,19	Oriente medio y África Septentrional	230.000	21.000	2.100	12.000	17%
	2010	0,29	0,25-0,35	África occidental y central	6.500.000	1.800.000	66.000	330.000	28%
				América del norte y Europa	2.400.000	91.000	N/A	22.000	N/A

				occidental					
--	--	--	--	------------	--	--	--	--	--

Fuente: Los autores con información de (9)

Los virus predominantes de VIH circulante en Colombia pertenecen al serotipo B (10, 11). De acuerdo a las estadísticas del Ministerio de Salud Colombiano en VIH el contagio generalizado es mayor en los hombres con un 74,6% respecto a las mujeres con un 25,3% (12). Para el año 2012 se registraron un total de 8.196 nuevos casos, nuevamente 5.914 (72,2%) fueron hombres y 2.282 (27,8%) mujeres. Los casos notificados con VIH y SIDA se concentran principalmente entre los 15 a 49 años en un 71%, seguido del grupo de 50 y más años con un 8,4% y los de 0 a 14 años con un 2,3%. (12) La tasa de *mortalidad* por SIDA en el país en el año 2012 calculada según la fuente DANE es de 4,76 por 100.000 habitantes, para el mismo año la mortalidad en los hombres es de 7,3 y en las mujeres 2,2 por 100.000 habitantes (12).

Existe una gran incidencia en el contagio de VIH debido a la preferencia sexual (13-16), al igual para el 2012 el mecanismo de transmisión más frecuente en Colombia fue sexual con un 98,5% (12). En algunos estudios se encontró que el comportamiento de transmisión del VIH más frecuente es el homosexual, respecto a la preferencia heterosexual (4, 17). Pero se puede observar que en Colombia para el 2012 el 45% es debido a relaciones heterosexuales, 17% homosexuales, 6% bisexuales, 2% Perinatal, 0,2% por hemotransfusión, el 0,1% por accidente de trabajo y por uso de drogas endovenosas respectivamente; por otra parte el 29% no reporta ningún mecanismo de transmisión (12).

El mejorar el acceso al diagnóstico y al tratamiento antirretroviral ha permitido lograr disminución del porcentaje de nuevas infecciones y también una reducción importante en la mortalidad por SIDA. En 2014, 36,9 millones de personas vivían con el VIH. El número de personas con el virus sigue aumentando, en gran parte debido a que más personas en el

mundo tienen acceso al tratamiento antirretrovírico y, como resultado de ello, viven más y con más salud. Según datos de junio de 2015, había 15,8 millones de personas en tratamiento. Al mismo tiempo, pese a que las nuevas infecciones por el VIH han disminuido, todavía hay un número inaceptablemente alto de nuevas infecciones por el VIH y de muertes relacionadas con el SIDA cada año. En 2014, alrededor de 2 millones de personas se infectaron con el VIH y 1,2 millones de personas murieron de enfermedades relacionadas con el SIDA (18).

Para el año 2012 se estimó que, a nivel mundial, las personas que tenían VIH habían incrementado respecto años anteriores con 35.3 (32.2-38.8) millones. Así a nivel mundial entre el 2001 y el 2012 se han disminuido las nuevas infecciones, en un 33% en comparación con 3.4 (3,1-3,7) en el 2001. Al igual el número de muertes por SIDA entre el 2005 y 2014 disminuyeron de 2,3 (2,1-2,6) millones a 1,6 (1,4-1,9) millones en el 2012(18).

### **Tratamiento Antirretroviral (TARV)**

La efectividad de los TARV ha transformado el VIH / SIDA de una enfermedad inevitablemente fatal en una condición crónica tratable, aunque los medicamentos antirretrovirales pueden generar reacciones adversas como por ejemplo dislipidemia, la intolerancia gastrointestinal, síndrome anémico, lipodistrofia, pesadillas, reacciones alérgicas, alteración de enzimas hepáticas, depresión, neuropatía periférica, y urolitiasis (14). A pesar de los efectos secundarios un tratamiento precoz puede redundar tanto en la mejora de la salud de las personas que viven con el VIH como en la simplificación de su admisión en los servicios de tratamiento. La disponibilidad de tratamientos precoces puede alentar a más personas a conocer sobre su estado serológico, además de brindar la oportunidad de ampliar el acceso a los servicios de prevención junto con el tratamiento. No

obstante, la expansión de los tratamientos precoces del VIH acarrea un aumento de los recursos necesarios a escala mundial y ejerce una presión aún mayor sobre los sistemas de salud públicos y comunitarios ya de por sí sobrecargados (19). La tuberculosis continúa siendo la principal causa de muerte entre las personas que viven con el VIH; aproximadamente, una de cada tres muertes relacionadas con el SIDA se debe a dicha enfermedad. (9). Para lo cual la estrategia a nivel mundial es el uso de los TARV cada vez en forma más temprana para evitar el riesgo de inmunosupresión. La siguiente tabla muestra un comparativo del acceso al TARV en el año 2010 y 2015:

*Tabla No.2 Estadísticas de acceso a los TARV*

<b>Clasificación</b>	<b>Año</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Rango</b>
Adultos	2015	46%	43% - 50%
	2010	23%	21% - 25%
Niños	2015	49%	42% - 55%
	2010	21%	18% - 23%
Mujeres gestantes como método de prevención para transmisión del virus a sus bebés	2015	77%	69% - 86%

Fuente: Los autores con información de (9)

En el mercado existe una gran variedad de *medicamentos antirretrovirales (ARV)* que sirven para controlar los efectos del virus (20), sin embargo no todos los pacientes responden igual a los TARV ya que la efectividad de estos puede verse comprometida por el desarrollo de mutaciones que le confiere resistencias al virus (21, 22), ésta aparición es inevitable pero es más beneficiosa que no recibir un TARV(23-26). Las mutaciones del virus se deben a la adherencia o al uso frecuente y a largo plazo de los medicamentos (22). Del 20% al 45% de los pacientes que inician un TARV, no logran alcanzar la meta de niveles indetectables de ARN viral, aumentando así las posibilidades de aparición de mutaciones (27-29).

Las mutaciones en la revisión de literatura más frecuentes se encuentran N155H (30, 31), M184V, G190A/S, L90M, (32), K103N, K65R (16) F77L y M46L (15) siendo M184V la

primer mutación que se presenta en pacientes que reciben terapia de supresión triple (33, 34). La persistencia de las mutaciones pueden producir resistencia a las drogas INNTI, que a pesar de la optimización en la adherencia y del tratamiento siguen presentando fallas a la terapia (35).

Los exámenes de diagnóstico más comunes para controlar la respuesta de un paciente a un TARV están en el recuento de CD4 y la carga viral. Para lo cual los TARV se inician cuando el recuento de células CD4 están menor o igual 500, cuando la carga viral es mayor o igual a 100.000, mujeres embarazadas, paciente con infecciones oportunistas categoría B o C según CDC, entre otras indicaciones (14) (36). Sin embargo, para un médico tratante lo más importante es identificar la efectividad de los TARV en varios intervalos de tiempo para lo cual realiza exámenes de seguimiento a los seis (6) meses o a los dos meses después de haber iniciado del tratamiento(37).

### **La adherencia**

Un *fracaso terapéutico* se dictamina cuando no hay una reducción de al menos dos logaritmos con respecto al nivel de base, por tanto el examen de seguimiento del paciente confirma ha recibido dos cargas virales consecutivas por encima de 400 copias (38), lo que quiere decir que el virus es resistente o ha mutado. La resistencia y mutaciones están dadas por una parte por la *adherencia* sub óptima del paciente al tratamiento, la cual es la principal causa que hace que el virus mute continuamente generando resistencias al medicamento o un fracaso virológico (21, 39-41).

La *adherencia* de un paciente al tratamiento es el efecto que desarrolla el organismo de una persona que está siendo tratada para el VIH, pero que por razones culturales, sociales, o económicas decide no cumplir el tratamiento en términos de horarios, dosificación, etc. (37). La falta de adherencia puede ser debida a los efectos secundarios que producen los

medicamentos, debida a la falta de interés y la disciplina del paciente hacia su esquema terapéutico (42). Cuando no hay adherencia, el médico debe hacer un cambio empírico o bajo los protocolos bibliográficos del TARVs sin realizar una Prueba de Genotipo (PG) (20, 43). La PG, es un examen que identifica el esquema genético específico de cada virus y es utilizado como herramienta para verificar las posibles mutaciones preexistentes o las nuevas que generan resistencias a los medicamentos (20, 43-45), sin embargo algunos protocolos no lo recomiendan al inicio del TARV, debido al alto costo que implica para un tratamiento (15, 46). Los estudios en el país no han demostrado de forma clara una prevalencia de resistencia transmitida suficiente para sustentar la decisión de un genotipo o PG, en todos los casos antes de iniciar el tratamiento esto puede cambiar en corto tiempo si la tendencia de la resistencia de los virus circulantes sigue la de otros países, donde han alcanzado cifras suficientemente elevadas(14, 36).

La genotipificación tiene un papel importante ante el diagnóstico de fracaso virológico. La valoración de la carga viral al segundo y sexto mes después de iniciar el tratamiento antirretroviral permite detectar una posible resistencia primaria y el cambio de esquema debe ser guiado por una prueba de resistencia. La genotipificación requiere una carga viral superior a 1.000 copias/ml de ARN del VIH, ya que una menor cuantificación aumenta la dificultad técnica para hacer la secuenciación, lo cual aumenta los costos de manera innecesaria. El rendimiento de la genotipificación es superior si se realiza cuando el paciente recibe el tratamiento antirretroviral o hasta cuatro semanas después de haberse discontinuado, ya que si se hace después del mes, hay reversión al tipo salvaje y los virus con mutaciones que confieren resistencia pueden disminuir a menos de 20%, siendo difíciles de secuenciar(14, 36).

Además de la PG, dentro de la revisión de literatura se encontraron otras herramientas para evaluar la adherencia del paciente a la prescripción de los TARVs, siendo útiles también para conocer las causas que conllevan al *fracaso terapéutico*(47), éstos son: a) el cuestionario de evaluación de la adhesión al tratamiento antirretroviral (CEAT-VIH), b) auto reporte de la adherencia (SERAD), c) monitor electrónico de medicamento (MEMS) (20, 43-45).

En Colombia se define el VIH/SIDA como una enfermedad de alto costo, declarando esta infección de interés y prioridad nacional para la República de Colombia, así como la atención integral estatal a la lucha contra el VIH -Virus de Inmunodeficiencia Humana- y el SIDA – Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (48). Existe una Guía de atención diseñada para portadores en donde el médico tratante define según las guías de manejo un esquema de TARVs adecuado para cada paciente, pero en éstas no están recomendadas las PG pacientes nunca expuestos (naive) a TARV(14, 15, 36, 46), sin embargo para el médico tratante hay variedad de diferentes tipos de medicamentos ARV (49).

Con lo anterior, en Colombia los tratamientos para el VIH consumen una gran parte del presupuesto en salud debido a que el costo es directamente proporcional al tiempo de supervivencia de un paciente, así que un eventual fracaso virológico implica no solo un detrimento en la salud del paciente, sino la pérdida de recursos asociado a los costos del tratamiento (43). Para el año 2013, se estimó que el gasto de tratamiento a pacientes con VIH/SIDA fue de 113 mil millones de pesos, lo que equivale al 50% aproximadamente del gasto total asociado a la enfermedad que se registró en ese año, éste fenómeno está asociado al incremento de pacientes en tratamiento ARV, así como el tránsito de pacientes a esquemas de tratamiento de segunda y tercera línea. (50).

Con lo anterior, las preguntas de investigación a responder en éste artículo son: ¿Qué porcentaje de los pacientes con PG se determinaron como adherentes o no adherentes? ¿Cómo se afectó el costo mes de tratamiento TARV en los pacientes adherentes y no adherentes después de PG?, ¿Cuáles son las variables que pueden incidir en el costo mes de TARV?

## **2. MÉTODOS**

### **Criterios de inclusión y de recolección de datos**

Este artículo siguió una investigación descriptiva de tipo observacional retrospectiva. La población escogida fueron los pacientes entre los años 2009 al año 2015 en una IPS especializada en la atención de usuarios que portan el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), atendidos en Cúcuta, Bucaramanga y Bogotá. Del total de 97 pacientes con VIH/SIDA a quienes se le realizó el examen de genotipificación por falla virológica, se descartaron 33 por no reportarse una replicación completa por lo cual no se pudo analizar la probabilidad de resistencias a alguna de las dos familias de medicamentos antirretrovirales (inhibidores transcriptasa reversa y los inhibidores de proteasa) o pacientes que no se pudo generar una conducta cuando llegó el resultado del genotipo debido a que el paciente ya había cambiado de IPS y no se cuentan con los datos de la conducta tomada en la IPS a la cual fue cambiado. Todos estaban bajo TARV al momento de la inclusión en el estudio. Los criterios de inclusión fueron pacientes con infección por el virus de VIH/SIDA en tratamiento retro viral prescrito, que presentaran falla virológica. Con lo anterior, la muestra obtenida fue de 64 pacientes. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la IPS.

Para la recolección de los datos y la construcción del instrumento se hizo una revisión de literatura previa, en donde se encontraron las variables que se resumen en la tabla 1. En la primera columna aparecen las variables de éste estudio.

*Tabla No.3 Variables en la Revisión de Literatura*

No	Variable	Autor	Estudio	(López-Rosales and Moral-de la Rubia 2001)	(DíazGranados, Silva et al. 2007)	(DíazGranados, Mantilla et al. 2010)	(Gómez, Olaya et al. 2010)	(Murillo, De Rivera et al. 2010)	(Powers, Ghani et al. 2011)	(Machado-Alba and Vidal 2012)	(Galindo-Orrego, Mueses-Marin et al. 2013)	(Mendizábal-Burastero, Girón-Callejas et al. 2013)	(Germer, Wu et al. 2015)	(Montagna, Mazzuti et al. 2015)
1	Género		X		X	X	X	X						
2	Edad		X			X	X	X						
2	Estado civil			X										
2	Posición/Entorno social (nivel de educativo, estrato social)			X			X				X	X		
3	Ubicación geográfica		X		X								X	
4	Comportamientos sexuales (número de parejas sexuales, relaciones planeadas, preferencia sexual)			X		X			X		X			
4	Uso de preservativo			X										
5	Tiempo de infección		X			X	X			X			X	X
6	Tiempo de duración de TARV		X		X			X						X
6	Exposición a TARV (recibido tratamiento)					X				X	X			
7	Examen de carga viral		X		X	X		X	X	X		X	X	X
7	Examen de conteo de linfocitos (CD4)		X		X	X		X		X		X		
7	Estadio del VIH antes y después de la prueba de genotipo		X		X	X		X		X		X		
8	Nivel de adherencia a TAR		X					X						X
9	Presencia de mutaciones		X								X			
9	Cantidad de mutaciones		X								X			
9	Tipo de mutaciones		X								X			
10	Tipo de falla a TAR (primera, segunda o multiples fallas)		X					X				X		
11	Costos de medicamentos		X							X				

No	Variable	Autor	Estudio	(López-Rosales and Moral-de la Rubia 2001)	(DíazGranados, Silva et al. 2007)	(DíazGranados, Mantilla et al. 2010)	(Gómez, Olaya et al. 2010)	(Murillo, De Rivera et al. 2010)	(Powers, Ghani et al. 2011)	(Machado-Alba and Vidal 2012)	(Galindo-Orrigo, Mueses-Marín et al. 2013)	(Mendizábal-Burastero, Girón-Callejas et al. 2013)	(Germer, Wu et al. 2015)	(Montagna, Mazzuti et al. 2015)
	por cada TARV													
11	Costos del genotipado	X												
11	Ingreso por paciente	X												
11	Utilidad	X												
12	Condiciones habitacionales y laborales						X							
12	Historial de infecciones de transmisión sexual					X								
12	Historial de viajes al extranjero					X								
12	Mecanismos de transmisión (vertical, sexual, sangre, elemento infectado)			X	X			X						
13	Tipos de TARV	X												

Fuente. Los autores

Con las variables en la tercera columna de la tabla 1 se construyó la base de datos de análisis. Las mutaciones son las descritas en “HIV DRUGRESISTANCE DATA BASE” de Stanford University 2015 (51). Los datos se analizaron en el paquete estadístico SPSS, para obtener en la primera fase un estudio descriptivo de la muestra y en la segunda fase un modelo de pronóstico para el costo de los medicamentos antes y después de la PG. En la tabla están todas las variables que se tuvieron en cuenta, pero las más relevantes para el estudio son: la adherencia, la resistencia o mutación, los costos de los medicamentos y de la PG asociados a las mismas. La variable de respuesta es el pronóstico del costo antes y después de la PG.

### 3. RESULTADOS

#### Características de los pacientes de la muestra

Los resultados de éste aparte están en la tabla 1. Las características *socio demográficas* indican que la edad promedio en el momento del estudio genotípico  $37,3 \pm 10,5$  años (rango 11-59). Eran 42 hombres y 22 mujeres, lo que indica que La muestra habían 2 hombres por cada mujer incluida en el estudio. En cuanto a los *comportamientos sexuales*, más de la mitad de los encuestados son personas con prácticas heterosexuales (71,9%), 15 personas se catalogaron como homosexuales (23,4%) y del grupo de menores de edad (4,7%), no se tuvo en cuenta esta variable. Del grupo de los heterosexuales se puede denotar que presenta una resistencia en alto nivel (71.9%) y una resistencia media en el otro grupo (51.6%). Los tiempos se distribuyen como aparecen en la figura 1, por tanto, el tiempo de la muestra con VIH es ( $11,2 \pm 14,4$  años), recibiendo atención en la IPS es ( $8,1 \pm 4,9$  años) y recibiendo un TARV ( $4 \pm 3,9$  años).

*Figura 1 Distribución de probabilidad de la muestra (64 pacientes)*

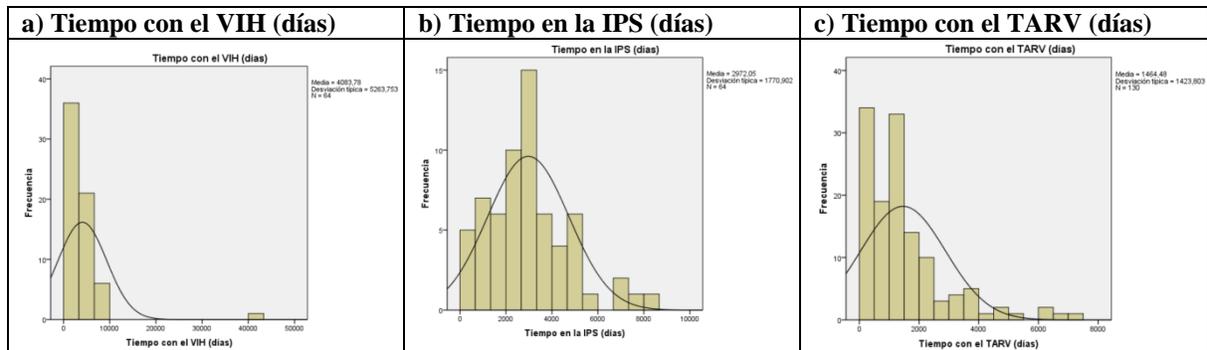


Tabla No. 4 Tabla de contingencia para variables de respuesta

	Mutaciones producidas por:				Adherencia				Cambio farmacológico para facilitar adherencia				Resistencia				Cambio de TARV por resistencia				Costo tratamiento (mes)	
	ITI	%	IP	%	No	%	Si	%	No	%	Si	%	No	%	Si	%	No	%	Si	%	Total	%
<b>Total por categoría</b>	173	68	83	32	7	11	57	89	55	86	9	14	####	8,58	47	73	30	47	34	53		
<b>Género</b>																						
Femenino	77	30%	36	14%	5	7,8	17	26,6	20	31,3	2	3,1	6	9,4	16	25,0	9	14,1	13	20,3	707.889.747,17	29%
Masculino	96	38%	47	18%	2	3,1	40	62,5	35	54,7	7	10,9	11	17,2	31	48,4	21	32,8	21	32,8	1.696.376.703,84	71%
<b>Edad</b>																						
11-17	6	2%	0	0%	0	0,0	3	4,7	3	4,7	0	0,0	1	1,6	2	3,1	3	4,7	0	0,0	33.748.959,20	1%
18-29	29	11%	10	4%	1	1,6	7	10,9	8	12,5	0	0,0	1	1,6	7	10,9	5	7,8	3	4,7	181.709.912,04	8%
30-39	87	34%	26	10%	4	6,3	25	39,1	24	37,5	5	7,8	8	12,5	21	32,8	11	17,2	18	28,1	824.771.017,29	34%
40-49	21	8%	18	7%	0	0,0	15	23,4	12	18,8	3	4,7	6	9,4	9	14,1	8	12,5	7	10,9	818.102.474,27	34%
≥ 50	30	12%	29	11%	2	3,1	7	10,9	8	12,5	1	1,6	1	1,6	8	12,5	3	4,7	6	9,4	545.934.088,21	23%
<b>Preferencia Sexual</b>																						
Heterosexuales	117	46%	77	30%	5	7,8	41	64,1	39	60,9	7	10,9	13	20,3	33	51,6	21	32,8	25	39,1	1.973.030.455,36	82%
Homosexual	50	20%	15	6%	2	3,1	13	20,3	13	20,3	2	3,1	3	4,7	12	18,8	6	9,4	9	14,1	412.350.042,05	17%
Menores de edad	6	2%	0	0%	0	0,0	3	4,7	3	4,7	0	0,0	1	1,6	2	3,1	3	4,7	0	0,0	18.885.953,60	1%
<b>Tiempo con VIH</b>																						
1-1999	15	6%	9	4%	3	4,7	12	18,8	15	23,4	0	0,0	3	4,7	12	18,8	3	4,7	12	18,8	182.544.070,39	8%
2000-3999	63	25%	27	11%	0	0,0	24	37,5	20	31,3	4	6,3	6	9,4	18	28,1	14	21,9	10	15,6	788.223.616,69	33%
4000-5999	21	8%	22	9%	2	3,1	15	23,4	14	21,9	3	4,7	5	7,8	12	18,8	10	15,6	7	10,9	883.190.274,05	37%
6000-7999	19	7%	16	6%	2	3,1	3	4,7	4	6,3	1	1,6	2	3,1	3	4,7	2	3,1	3	4,7	422.622.721,60	18%
8000-8999	10	4%	9	4%	0	0,0	3	4,7	2	3,1	1	1,6	1	1,6	2	3,1	1	1,6	2	3,1	127.685.768,28	5%
<b>Tiempo con TAR</b>																						
0-1999	118	46%	32	13%	3	4,7	34	53,1	32	50,0	5	7,8	9	14,1	28	43,8	17	26,6	20	31,3	856.787.124,13	36%
2000-3999	5	2%	3	1%	0	0,0	19	29,7	16	25,0	3	4,7	7	10,9	12	18,8	11	17,2	8	12,5	796.283.195,00	33%
≥ 4000	1	0%	0	0%	4	6,3	4	6,3	7	10,9	1	1,6	1	1,6	7	10,9	2	3,1	6	9,4	751.196.132,00	31%

Fuente. Los autores

Del 89,1% que presentó *falla en la adherencia* a TARV (57 personas), el 26,6% perteneciente al género femenino y 62,5% al género masculino. En cuanto a la edad el rango que presentó una mayor falla en adherencia fue entre 30-39 años (45,3%), seguido de 40-49 años (23,4%), <50 años (14,1%), 18-29 años (12,5%) y por último 11-17 (4,7%). Los rangos de edad 11-17 y 40-49 años no presentaron falla en adherencia. Las fallas de adherencia se dan en la preferencia sexual heterosexual (64,1%), principalmente en personas con un tiempo de infección entre 2000 y 5999 días. Es importante resaltar que se realizaron los cambios farmacológicos por adherencia en un 14% respecto al 53% de los cambios por resistencia.

El mayor nivel de *resistencia* lo presentan los hombres con un 48,4%, las edades con mayor porcentaje de resistencia son los pacientes están entre 30-39 años (32,8%) y de preferencia heterosexual (51,6%), cuyo tiempo de infección está entre 2000 a 3999 días (37,5%) del

total de la muestra. Asimismo, la mayor resistencia a TARV (57.8%) se da en los pacientes entre los 0 a 1999 días con éste tratamiento.

En cuanto al *cambio de TARV debido a la resistencia* se da en los rangos de edad de 30-39 años (28,1 %). El tiempo con el tratamiento es entre 0 y 1999 días (31,3%). El mayor número de casos de cambio de TARV fue en de grupo de pacientes con comportamiento heterosexual (39.1%).

Con respecto al costo mensual, los tratamientos más costosos están en los pacientes entre las edades de 30-49 años (60%). El costo mensual de los TARV está en el 71% para el género masculino y en preferencia heterosexual con un 82%. El 70% del costo mensual de los TARV están en los tiempos de infección con el VIH desde 2000-5999 días. Los mayores costos de los TARV mensuales se dan entre el día 0 y 1999 días con un 42%.

Las edades con mayor frecuencia son entre 30 y 39 años (34%). La preferencia sexual heterosexual (46%). Los tiempos con VIH entre 2000 y 3999 días, y con un tiempo de tratamiento entre 0-1999 días (46%).

*Tabla 5 Fallas y cambios farmacológicos debido a la adherencia y a la resistencia*

Falla farmacológica	Por adherencia				Pos resistencia			
	IP	%	ITI	%	IP	%	ITI	%
Sí	59	23,0%	125	48,8%	83	32,4%	173	67,6%
No	24	9,4%	48	18,8%	0	0,0%	0	0,0%
Total general	83	32,4%	173	67,6%	83	32,4%	173	67,6%
	Cambio por adherencia				Cambio por resistencia			
Sí	6	2,3%	0	0,0%	72	28,1%	153	59,8%
No	77	30,1%	173	67,6%	11	4,3%	20	7,8%
Total general	83	32,4%	173	67,6%	83	32,4%	173	67,6%

Fuente. Los autores.

#### 4. Mutaciones INTI/IP

La mayor cantidad de mutaciones se dan debido a los Inhibidores de Transcriptasa Inversa (ITI) con un 68% respecto a los Inhibidores de Proteasa (IP) con un 32% (ver tabla 1). Las mutaciones ITI se dan en un 38% en hombres.

Después de finalizada la muestra se denota que los inhibidores de transcriptasa inversa (ITI) generan más del doble de mutaciones que las generadas por los inhibidores de proteasa. De los 64 genotipos revisados se evidenciaron 17 *casos sin mutaciones* de los cuales corresponden a pacientes con fallas asociadas a la mala adherencia al tratamiento, se realizó cambio de TARV para favorecer adherencia al 35% de los 17 pacientes representando una disminución en el costo del medicamento del 54 %.

En cuanto a los cambios en los conteos de CD4 se encontró que los pacientes adherentes 10,07% (7 casos), 6 tenían conteos de CD4 inferiores a 200, después del cambio de tratamiento antirretroviral se encontró que en 3 casos los CD4 se ubicaron en un rango entre 200 y 499, en 1 caso aumentaron por encima de 499 CD4, en 2 casos permanecieron con menos de 200 CD4. Uno de los casos se encontraba antes del cambio de TAR en un rango de CD4 entre 200 y 499, este permaneció en el mismo rango, por lo tanto 4 (57,14%) casos de 7 aumentaron en forma importante su conteos de CD4.

*Tabla No. 6 Niveles de adherencia y resistencia antes y después de genotipo*

Adherencia	Estadio antes de PG				Estadio después de PG			
	Sí	%	No	%	Sí	%	No	%
1	0	0,0%	0	0%	2	3%	1	2%
2	18	28,1%	1	2%	20	31%	4	6%
3	39	60,9%	6	9%	35	55%	2	3%
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>89,1%</b>	<b>7</b>	<b>11%</b>	<b>57</b>	<b>89%</b>	<b>7</b>	<b>11%</b>
Resistencia								
1	0	0,0%	0	0%	2	3%	1	2%
2	14	21,9%	5	8%	18	28%	6	9%
3	33	51,6%	12	19%	27	42%	10	16%
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>73,4%</b>	<b>17</b>	<b>27%</b>	<b>47</b>	<b>73%</b>	<b>17</b>	<b>27%</b>

Características	Muestra n (64)
Pacientes con falla de adherencia	58
Cambio de tratamiento	9 para favorecer adherencia 28 se les cambio tratamiento por evidenciar mutaciones que evidenciaban resistencias.
Sin cambio de tratamiento	21 no se les realizo cambio 11 de ellos no se evidenciaron mutaciones, y 10 de ellos el médico tratante considero no cambiar el TAR.

### **Análisis de los costos**

A continuación, se muestran el análisis de los costos descriptivos de la terapia junto al medicamento para las personas que tienen TARV. Este costo se encuentra en dólares.

*Tabla No. 8 Costos de TAR*

Descripción	Costo del tratamiento (mes)	Costo del Tratamiento (Total)	Costo total	Costo adherencia	Costo resistencia
	Total	Total	Total	Total	Total
<b>Género</b>					
Femenino	3.456.680,4	283.724.654,0	707.889.747,2	66.255.595,0	161.222.936,0
Masculino	12.732.844,0	1.090.411.055,7	1.696.376.703,8	289.281.576,4	476.394.048,4
<b>Edad</b>					
11-17	320.520,0	29.486.988,0	33.748.959,2	0,0	0,0
18-29	1.048.380,0	68.898.036,0	181.709.912,0	0,0	31.475.115,0
30-39	7.115.991,6	506.024.343,0	824.771.017,3	184.721.169,9	161.171.860,3
40-49	5.366.272,4	524.748.861,0	818.102.474,3	164.141.007,5	232.679.141,4
≥ 50	2.338.360,4	244.977.481,8	545.934.088,2	6.674.994,0	212.290.867,8
<b>Preferencia Sexual</b>					
Heterosexuales	11.578.732,8	1.046.466.100,3	1.973.030.455,3	246.634.636,4	551.305.560,1
Homosexual	4.414.471,2	311.790.801,4	412.350.042,1	108.902.535,0	86.311.424,3
Menores de edad	196.320,0	15.878.808,0	18.885.953,6	0,0	0,0

Fuente: Los autores

Y complementando la información anterior a continuación se analizan los TARV sin genotipo y con genotipo.

*Tabla No. 9 Costos de adherencia y resistencia en TAR antes/después de genotipo*

Costos por medio promedio		Adherencia		Cambio farmacológico para facilitar adherencia		Resistencia	
		NO	SI	SI	NO	SI	NO
<b>Sin genotipo</b>	Costo del tratamiento (mes)	15.276.744	912.780	3.685.321	12.504.203	9.971.193	6.218.332
	Costo del Tratamiento (Total)	1.252.630.501	121.505.209	355.537.171	1.018.598.538	841.178.030	532.957.679
	Costo total	2.031.678.737	372.587.714	470.048.950	1.934.217.501	1.749.353.917	654.912.534
	Costo adherencia	355.537.171	0	355.537.171	0	26.767.602	328.769.569
	Costo resistencia	516.111.775	121.505.209	0	637.616.984	637.616.984	0
<b>Con genotipo</b>	Costo del tratamiento (mes)	31.246.619	8.814.482	2.720.562	37.340.539	35.566.530	4.494.571
	Costo del Tratamiento (Total)	771.444.539	251.082.505	114.511.779	908.015.265	900.572.189	121.954.855
	Costo total	2.031.678.737	372.587.714	470.048.950	1.934.217.501	1.749.353.917	654.912.534
	Costo adherencia	114.511.779	0	114.511.779	0	61.625.504	52.886.274

Costo resistencia	485.864.692	251.082.505	0	736.947.197	736.947.197	0
-------------------	-------------	-------------	---	-------------	-------------	---

Fuente: Los autores. Valores dados en dólares

### **Análisis inferencial de la muestra**

Para el análisis inferencial se hizo en varias fases. La primera probada hipótesis fue: Si el paciente en el momento 2 tiene un estadio menor respecto al momento 1 (después de la PG). La mejora del estadio antes y después del genotipo se validó por medio de una prueba T-student con el fin de identificar el impacto del TARV. Para lo cual se validó el supuesto de normalidad para las dos variables.

### **Modelo de pronóstico**

El modelo propuesto busca predecir el costo del tratamiento por paciente sujeto a unas variables de entrada, para lo cual este modelo fue construido bajo datos de la IPS durante un periodo comprendido entre 2009 y 2015, en los cuales la muestra fue seleccionada con base en unos criterios de inclusión.

El modelo de pronóstico que se planteó para la IPS, busca predecir el costo de los medicamentos para un paciente al ingreso a la IPS, antes y después de la prueba genotípica. Inicialmente se hizo un análisis de componentes principales con el fin de reducir las dimensiones del modelo, luego se plantearon dos modelos de regresión lineal múltiple y se validaron sus supuestos.

Análisis de componentes principales, para lo cual se tomaron las variables nominales: Tratamiento con prueba de genotipo, género, preferencia sexual, estadio CD4 antes y después de la prueba de genotipo. Variables dicotómicas como: Falla en la adherencia, falla en la resistencia, cambio farmacológico debido a la adherencia y a la resistencia. Variables escalares: edad, tiempo con VIH, tiempo de atención en la IPS, tiempo con el TARV,

tiempo entre el inicio del TARV y la prueba de genotipo, cantidad de fallas virológicas antes del genotipo, cantidad de mutaciones ITI y IP, tipo de tratamiento.

El KMO y a la prueba de Bartlett que son dos estadísticos que permiten valorar la bondad de ajuste o adecuación de los datos analizados a un modelo factorial, además mide la idoneidad de los datos para realizar un análisis factorial, comparando los valores de los coeficientes de correlación observados con los coeficientes de correlación parcial(52). La prueba KMO del modelo incluyendo todas las variables ya descritas fue es 0,639, debido a que todas las communalidades son mayores a 0,4 el ajuste del modelo factorial es adecuado y explica el 76% de la varianza explicada, indicando que se deben resumir los factores en 5 nuevos factores como se muestra en la tabla 3.

*Tabla No. 10 KMO y Prueba de Barlett*

<b>Matriz de componentes rotados*</b>					
<b>Descripción</b>	<b>Componente</b>				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
REQUIERE CAMBIO DE TARPORRESISTENCIA	-,686		-,199		
Mutaciones	-,792				
ITI	-,728		,183		-,465
Tipo de tratamiento	-,630	-,116	-,234	,272	,266
IP	-,568	,509	-,143	-,234	
Tiempo en la IPS			-,103		,136
Tiempo entre el inicio del TARV a la prueba de genotipo		,919			
Tiempo con el TARV	-,129	,782			
Estudio CD4 antes GENO	,113		,919		-,152
Estado CD4 después GENO		-,166	,901	,110	,183
Género			,169	,821	,233
Preferencia sexual		-,206		,796	-,315
Edad	,171	,317		-,144	,741
Falla Adherencia	,396	,289		-,184	-,617
Método de extracción: Análisis de componentes principales.					
Método de rotación: Normalización Varimax con Kaiser.					
a. La iteración ha convergido a 7 iteraciones.					

Fuente: Los autores

Con lo anterior, se tomaron los pronósticos y se guardaron éstos valores como nuevas variables, con el nombre que aparece en la tercera columna de la siguiente tabla.

*Tabla No. 11 Nuevas variables resultantes*

Componente	Variables	Nuevos Factores
1	IP, Tiempo en la IPS y del TARV antes de la prueba de genotipo	Mutaciones IP durante el tratamiento recibido en la EPS
2*	ITI, Requiere cambio por resistencia, Mutaciones	Requerimiento del cambio de TARV por Mutaciones e ITI
3	Estadio antes y después del genotipo	Estadio real
4	Género y preferencia sexual	Preferencia por género
5	Edad	Factor predictor edad

Fuente: Los autores

Para el modelo de pronóstico del costo se utilizó una regresión lineal múltiple en SPSS. El coeficiente de correlación corregido fue 0,885 utilizando como variables predictoras: Tipo de tratamiento, tiempo con el TARV, mutaciones, ITI, IP. A lo cual después de testear con todas las variables la hipótesis  $Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n$ , por tanto con un nivel de confianza del 95% rechazo la hipótesis nula (ver tabla).

*Tabla No. 12 Coeficientes de correlación usando regresión lineal múltiple*

Coeficientesa						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	357406,682	115432,811		3,096	,002
	X1 Tipodetratamiento	24533,661	2850,016	,668	8,608	,000
	X2 PreferenciaSexual	-259599,130	92796,327	-,221	-2,798	,006
	X3 Factor predictor edad	-73764,499	40303,144	-,147	-1,830	,040

Fuente: Los autores

Con lo anterior, el modelo de pronóstico queda:

$$Y = 237.407 + 24534X_1 - 259599X_2 - 73764X_3.$$

## 5. DISCUSIÓN

Debido a que la IPS está ubicada en Bucaramanga, Cúcuta y Bogotá y de acuerdo a las cifras del 2016, Bogotá es la ciudad con más casos de VIH en Colombia, SIDA y muertes

debido al virus. Santander y Norte de Santander están en el puesto séptimo y octavo respectivamente. Sin embargo, debido a la población probable que podría estar más infectada gracias a la densidad poblacional está Quindío en primer lugar con 317 personas por cada millón de personas, luego sigue Barranquilla y finalmente Casanare (Ver tabla 12)

*Tabla No. 12 Datos estadísticos de infección/muerte por VIH/SIDA a nivel nacional*

Entidad Territorial	Casos de VIH (2016)	%	Casos de SIDA	%	Muertes por SIDA	%	Población (DANE)	VIH / millón personas
Bogotá	1687	19,8	355	23,3	133	21,6	7.878.783	215
Antioquia	1337	15,7	156	10,2	43	7,0	6.456.763	208
Valle del Cauca	976	11,5	131	8,6	72	11,7	4.613.377	212
Barranquilla	769	9,0	75	4,9	51	8,3	2.461.001	313
Córdoba	319	3,7	83	5,4	25	4,1	1.709.047	187
Cartagena	418	4,9	150	9,8	43	7,0	2.097.086	200
Santander	263	3,1	58	3,8	13	2,1	2.061.095	128
Norte de Santander	241	2,8	46	3,0	8	1,3	1.355.723	178
Risaralda	226	2,7	50	3,3	19	3,1	951.945	238
Cundinamarca	227	2,7	43	2,8	20	3,3	2.680.041	85
Quindío	179	2,1	78	5,1	21	3,4	565.266	317
Cesar	207	2,4	13	0,9	10	1,6	1.028.880	202
Caldas	179	2,1	15	1,0	16	2,6	988.003	182
Tolima	151	1,8	33	2,2	15	2,4	1.408.274	108
Meta	163	1,9	15	1,0	19	3,1	961.292	170
Nariño	140	1,6	27	1,8	13	2,1	1.744.275	81
Sucre	131	1,5	35	2,3	14	2,3	851.526	154
Magdalena	241	2,8	56	3,7	20	3,3	1.259.667	192
Cauca	115	1,3	19	1,2	12	2,0	1.379.070	84
Huila	112	1,3	21	1,4	11	1,8	1.154.804	97
La Guajira	102	1,2	15	1,0	5	0,8	957.814	107
Casanare	92	1,1	7	0,5	9	1,5	356.438	259
Boyacá	77	0,9	11	0,7	11	1,8	1.276.367	61
Caquetá	61	0,7	9	0,6	1	0,2	477.619	128
Chocó	24	0,3	8	0,5	1	0,2	500.076	48
Putumayo	24	0,3	4	0,3	4	0,7	345.204	70
Arauca	26	0,3	2	0,1	3	0,5	262.315	100
Grupo Amazonía	30	0,4	6	0,4	3	0,5	344.424	88
San Andrés	3	0,0	2	0,1	0	0,0	76.442	40
<b>Total</b>	<b>8520</b>	<b>100,0</b>	<b>1523</b>	<b>100</b>	<b>615</b>	<b>100,0</b>	<b>48.202.617</b>	

Fuente. Los autores con información de (53) y (54)

Las PG y pruebas de fenotipo han sido desarrolladas para detectar la resistencia a los ARV(22), las primeras son las más usadas y se basan en la secuenciación de los genes virales de la transcriptasa y la proteasa determinando las mutaciones (55, 56), mientras que las de fenotipo detectan el nivel de las resistencia de las mutaciones del virus causante de la infección (57) y las cargas virales elevadas (58-61). Sin embargo, la PG es costosa para el Sistema de Seguridad Social (SSS) colombiano, una IPS recibe por tratamiento mensual un

promedio de 215,67 dólares por paciente con VIH. La IPS debe garantizar la atención médica, psicológica, nutrición, trabajo social, odontología, exámenes para clínicos y medicamentos retro virales. Sin embargo, después de haber analizado el esquema actual de la IPS a estudio, cada TARV después de la prueba de genotipo tiene un costo promedio mensual de 208,53 dólares, sin incluir citas médicas de cualquier especialista y otros exámenes de diagnóstico, mientras que un TARV sin prueba de genotipo cuesta un promedio de \$84,32 dólares.

El mayor obstáculo para el éxito los TARV son la baja disponibilidad y acceso a ellos y de las mutaciones la falta de adherencia del paciente (62, 63), el suministro irregular de medicamentos (13). La prevención a fallas a TAR y el monitoreo contingente sirve no únicamente para garantizar un mejor resultado sino también para minimizar costos (35), por tanto, las pruebas de resistencia podrían impactar favorablemente en la modificación de la terapia en aproximadamente el 5% y el 10% de los pacientes *naive* y con tratamiento previo, respectivamente (32).

El PG tiene amplios beneficios para el paciente como la certificación del estadio de la enfermedad y las mutaciones presentadas que generan resistencias al medicamento. Adicionalmente un examen sirve para identificar si el paciente es adherente; por tanto, si el paciente no tiene una resistencia que corresponda a los medicamentos que está tomando; quiere decir que realmente tuvo una falla virológica por no ser adherente (64). El genotipo es un examen que permite identificar las mutaciones que presenta el virus del VIH en un paciente, con esta información el médico puede definir si el tratamiento antirretroviral que se le está suministrando al paciente es el óptimo. sin embargo, al analizar la información obtenida de genotipos en 64 pacientes podemos decir que el 89,23 % de los casos son clasificados como pacientes con deficiencias en adherencia al tratamiento de estos en

29,31% no se encontraron mutaciones en los genotipos, un 22,41% de los casos la mutaciones reportadas no interfieren con el tratamiento antirretroviral que el paciente tenia prescrito, por lo tanto en un 51,72% de los casos con problemas de adherencia no requieren cambio de TAR por mutaciones que generen probables resistencias a los medicamentos antirretrovirales prescritos.

Las cuatro substituciones más frecuentes se dan la proteasa, las cuales han generado mutaciones menores u otras no asociadas claramente a la resistencia, sin embargo es necesario evaluar esto muy bien (22), por lo general en un paciente se dan por lo general alrededor de tres resistencias (21), pero las mutaciones de resistencia transmitida tienden a revertirse con el tiempo (65-67). Los nuevos medicamentos en el mercado, las nuevas combinación de TARV y los cambios en la adherencia de la población infectadas con VIH-1 han producido una evolución en la resistencia a los medicamentos en los países en desarrollo (68).

El estudio muestra el comportamiento de la población a nivel nacional para la 2016, como se muestra en la siguiente tabla de los casos en Colombia para VIH, a lo cual lo más probable es encontrar hombres con VIH, y la población es entre los 20 a los 40 años (53).

*Tabla No. 13 Número de casos de infección con VIH según género*

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>
<b>Género</b>	Femenino	2298	21,5
	Masculino	8398	78,5

Fuente. (53)

Dentro de las cifras del año 2016, se encontró que la edad con más contagio está entre los 20 a los 40 años (53), para lo cual después, a lo cual la muestra de la IPS cumple con los criterios colombianos.

*Tabla No. 14 Número de casos de infección con VIH según rango de edad*

<b>Grupo de edad</b>	Menor de un año	15	0,1
	1 a 4 años	20	0,2
	5 a 9 años	13	0,1
	10 a 14 años	22	0,2
	15 a 19 años	560	5,2
	20 a 24 años	1919	17,9
	25 a 29 años	2088	19,5
	30 a 34 años	1616	15,1
	35 a 39 años	1254	11,7
	40 a 44 años	864	8,1
	45 a 49 años	808	7,6
	50 a 54 años	578	5,4
	55 a 59 años	424	4,0
	60 a 64 años	238	2,2
	65 o más años	277	2,6

La combinación de zidovudina/lamivudinamas un inhibidor de proteasa fue la combinación más usada durante los años noventa y principios del siglo XXI en Colombia (32, 69)

El tratamiento TARGA consiste en la combinación de tres o más medicamentos, clasificados en cinco grupos: INTI, INNTI, IP, IE e II (70). Sus beneficios están limitados por el alto costo de los fármacos, sus frecuentes efectos secundarios y el fenómeno de la RA, como la capacidad del virus del multiplicarse en presencia de un ARV (15, 55). La carga viral baja podría explicarse por un efecto mortífero de algunas de las mutaciones de resistencia sobre la capacidad de replicación viral (71).

## **6. CONCLUSIONES**

El modelo presentado para el pronóstico del costo permite que previamente una IPS que atienda pacientes con VIH pueda estimar el costo del tratamiento antirretroviral. El modelo demostró que el tiempo con VIH, el tiempo con el tratamiento y el tiempo siendo atendido en la IPS no son predictores para mutaciones que generen resistencia a los medicamentos antirretrovirales. La edad, la preferencia sexual y el tipo de tratamiento si son factores predictores para el costo de los medicamentos TARV incluyendo una PG para mejorar la efectividad.

El costo es imprescindible en la Administración en Salud, para lo cual fue una de las variables más importantes en el estudio, por tanto, dentro del estudio descriptivo se encontró que el factor adherencia es inverso al costo del tratamiento, por tanto, entre más adherente sea el paciente, menor será el costo. En 17 casos se reportaron genotipos sin mutaciones, en 47 de los genotipos reportados se evidenciaron mutaciones que conferían resistencia a algunos de los TAR prescritos, lo que puede concluir que la exposición a los TARV y las fallas de adherencia siempre generan algún tipo de resistencia y por consiguiente un aumento costo.

El modelo sirve para que el médico tratante y especialmente el administrador en salud, puedan pronosticar el costo a largo plazo del tratamiento con una PG anticipada y la efectividad de acuerdo con los factores de cada uno de los pacientes.

La efectividad de los TARV ha transformado el VIH / SIDA de una enfermedad inevitablemente fatal en una condición crónica tratable. Sin embargo, los problemas de adherencia afectan la efectividad de los tratamientos TARV y al realizar cambios de los principios activos sin la orientación del resultado de una PG, se puede estar favoreciendo la exposición a más principios activos en pacientes inadherentes que no necesariamente requieren cambios en la TAR, si no concientización de su mala adherencia, por el contrario

entre más se expongan estos pacientes inadherentes a más principios activos, mayor posibilidad de generar mutaciones que confieran resistencias a los antirretrovirales previamente prescritos. La mala adherencia es un factor que genera altos costos, sobrecostos de TARV y exámenes de diagnóstico, o probablemente nuevas resistencias.

## **7. RECOMENDACIONES**

Se recomienda validar el modelo de costo que incluye el costo de la PG en el servicio tomando el valor pronosticado y el valor real de los medicamentos más la PG.

Validar además de la adherencia, el tiempo de exposición a los TARV con resultados de supresión óptima del virus antes de la generación de resistencias demostrada por la aparición de mutaciones en la PG.

Se recomienda que las siguientes investigaciones incluyan un estudio experimental para mirar la efectividad de los TARV pudiendo controlar la adherencia.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍA**

1. Manchado P. Historia natural de la infección por VIH. Clasificación. Definición de SIDA. In: Cobo F, editor. Aspectos clínicos y microbiológicos de la infección por VIH Nuevos avances en el tratamiento del SIDA. 3ª ed. Andalucía: Formación Andalucía; 2005. p. 61-82.
2. Salud OPdl. Definición de la OMS de caso e infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños. OPS Washington, DC; 2009.
3. social Fpilyddlsy, infectología Acd. Guía y modelo de atención del VIH/SIDA. Colombia: Scripto Ltda; 2006.
4. Murillo W, De Rivera I, Parham L, Jovel E, Palou E, Karlsson A, et al. Prevalence of drug resistance and importance of viral load measurements in Honduran HIV-infected patients failing antiretroviral treatment. *HIV medicine*. 2010;11(2):95-103.
5. Palella F, Delaney K, Moorman A. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J med*. 1998;338:853-60.
6. Rossotti R, Borghi V, Callegaro AP, Micheli V, Bruzzone B, Colao G, et al. Impact of circulating resistance-associated mutations on HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) efficacy: Modeling from antiretroviral resistance cohort analysis (ARCA) national database. *Journal of Clinical Virology*. 2016;83:48-53.
7. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(27):2587-99.
8. OMS. Proyecto de Estrategia Mundial del Sector Salud contra el VIH para 2016-2021 2015 [cited 2016 Nov 9]. Available from: [http://www.who.int/hiv/draft-hiv-strategy-2016-2021\\_es.pdf?ua=1](http://www.who.int/hiv/draft-hiv-strategy-2016-2021_es.pdf?ua=1).

9. ONUSIDA. Recursos - Estadística mundiales 2015 2016 [cited 2016 Nov 9]. Available from: <http://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>.
10. Carrion G, Hierholzer J, Montano S, Alava A, Perez J, Guevara A, et al. Circulating recombinant form CRF02\_AG in South America. *AIDS research and human retroviruses*. 2003;19(4):329-32.
11. Navas M-C, Letourneur F, Gomas E, Boshell J, Saragosti S. Analysis of the V3 loop sequences from 12 HIV type 1-infected patients from Colombia, South America. *AIDS research and human retroviruses*. 1999;15(12):1141-4.
12. MINSALUD. Boletín epidemiológico, situación del VIH/SIDA Colombia 2013 2013 [cited 2013 Nov, 7th 2016]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/BOLETIN%20EPIDEMIOL%20OGICO%20VIH%201983-2012.pdf>.
13. DiazGranados CA, Silva A, Bermudez A, Roncancio D, Diruggiero P, Mantilla M. Rate and predictors of optimal virologic response to antiretroviral therapy in Colombia. *International journal of infectious diseases*. 2007;11(6):531-5.
14. Machado-Alba JE, Vidal X. Effectiveness of antiretroviral treatment in Colombia. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2012;32(5):360-7.
15. Galindo-Orrego P, Mueses-Marín HF, Galindo-Quintero J, Martínez-Cajas JL. Resistencia transmitida del virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes sin exposición previa a tratamiento antirretroviral, Cali, Colombia, 2010. *Infectio*. 2013;17(1):19-27.
16. Mendizábal-Burastero R, Girón-Callejas AC, Rodas-Cruz JA, Pinzón R, Romero ML, Boror EM, et al. Perfil de resistencia del VIH-1 a anti-retrovirales en pacientes con fallo virológico: Hospital Roosevelt-Guatemala 2008-2012. *Revista chilena de infectología*. 2013;30(6):630-7.
17. Powers KA, Ghani AC, Miller WC, Hoffman IF, Pettifor AE, Kamanga G, et al. The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: a modelling study. *The Lancet*. 2011;378(9787):256-68.
18. ONUSIDA. SIDA en cifras 2015 [cited 2017 02-02]. Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/AIDS\\_by\\_the\\_numbers\\_2015\\_es.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_es.pdf).
19. UNAIDS. Implications of the start study data. 2015.
20. Tsibris A, Hirsch M. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, editors. *Enfermedades infecciosas Principios y practica*. 8ª ed. España 2016. p. 1704-24.
21. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(10):1023-35.
22. Gómez SM, Olaya P, Díaz FJ. Resistencia a los medicamentos antirretrovirales en pacientes que reciben tratamiento para VIH-sida en Colombia. *Infectio*. 2010;14(4):248-57.
23. Hirsch MS, Brun-Vézinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, Richard T, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(1):113-28.
24. Enriquez M, McKinsey DS. Strategies to improve HIV treatment adherence in developed countries: clinical management at the individual level. *HIV AIDS (Auckl)*. 2011;3:45-51.
25. Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P, Wamai N, Bikaako-Kajura W, Were W, et al. Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *Aids*. 2006;20(1):85-92.
26. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *The Lancet*. 2010;375(9731):2092-8.
27. Kaufmann D, Muñoz M, Bleiber G, Fleury S, Lotti B, Martinez R, et al. Virological and immunological characteristics of HIV treatment failure. *Aids*. 2000;14(12):1767-74.
28. Perno CF, Cozzi-Lepri A, Balotta C, Forbici F, Violin M, Bertoli A, et al. Secondary mutations in the protease region of human immunodeficiency virus and virologic failure in drug-naive

- patients treated with protease inhibitor-based therapy. *Journal of Infectious Diseases*. 2001;184(8):983-91.
29. Chen R, Quinones-Mateu ME, Mansky LM. Drug resistance, virus fitness and HIV-1 mutagenesis. *Current pharmaceutical design*. 2004;10(32):4065-70.
  30. Fransen S, Gupta S, Frantzell A, Petropoulos CJ, Huang W. Substitutions at amino acid positions 143, 148, and 155 of HIV-1 integrase define distinct genetic barriers to raltegravir resistance in vivo. *Journal of virology*. 2012;86(13):7249-55.
  31. Reigadas S, Anies G, Masquelier B, Calmels C, Stuyver LJ, Parissi V, et al. The HIV-1 integrase mutations Y143C/R are an alternative pathway for resistance to Raltegravir and impact the enzyme functions. *PloS one*. 2010;5(4):e10311.
  32. DiazGranados CA, Mantilla M, Lenis W. Antiretroviral drug resistance in HIV-infected patients in Colombia. *International journal of infectious diseases*. 2010;14(4):e298-e303.
  33. Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *Jama*. 2000;283(2):205-11.
  34. Maguire M, Gartland M, Moore S, Hill A, Tisdale M, Harrigan R, et al. Absence of zidovudine resistance in antiretroviral-naïve patients following zidovudine/lamivudine/protease inhibitor combination therapy: virological evaluation of the AVANTI 2 and AVANTI 3 studies. *Aids*. 2000;14(9):1195-201.
  35. Montagna C, Mazzuti L, Falasca F, Maida P, Bucci M, D'Ettorre G, et al. Trends in drug resistance-associated mutations in a real-life cohort of Italian patients infected with HIV-1. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2015;3(4):267-72.
  36. MINSALUD. 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) y adultos. 2014 [cited 2017 02-02]. Available from: [http://www.acin.org/acin/new/Portals/0/Templates/GPC\\_Comple\\_VIHADULTOS\\_web.pdf](http://www.acin.org/acin/new/Portals/0/Templates/GPC_Comple_VIHADULTOS_web.pdf).
  37. Valvidia C, Soler-Palacin A, Martin-Nadal M, Cabañas S, Clemente M, Espaiu M, et al. Evaluación de un programa de valoración de adherencia al tratamiento antirretroviral. *Anales de pediatría*. 2011;75:380-95.
  38. social MdIp, unidas FdPdn. Guía de practica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en adolescentes (con 13 años de edad o mas) y adultos. Colombia2014.
  39. Manchado P. Historia natural de la infección por VIH. Clasificación. Definición de SIDA. Aspectos clínicos y microbiológicos de la infección por VIH Nuevos avances en el tratamiento del SIDA. 2005(3):61-82.
  40. Gratacòs L, Tuset M, Codina C, Miró JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Medicina clínica*. 2006;126(7):241-5.
  41. Kantor R. Impact of HIV-1 pol diversity on drug resistance and its clinical implications. *Current opinion in infectious diseases*. 2006;19(6):594-606.
  42. Machado J, González D, Vidal X. Effectiveness of antirretroviral treatment in patients from Pereira and Manizales. *Revista de Salud Pública*. 2011;13:492-503.
  43. Afani A, Ayala M, Meyer A, Cabrera R, Acevedo W. Resistencia primaria a terapia antirretroviral en pacientes por infección de VIH/SIDA en Chile. *Revista Medica de Chile*. 2005;133:295-301.
  44. Hirsch M, Brun Venizet F, Clote B. Antirretroviral drug resistance testing in adults with human immunodeficiency virus type-1: 2003 recommendations of an international AIDS society-USA panel. *Clin infect Dis*. 2003;113-28.

45. Muñoz L, Naveira E. Tratamiento antirretroviral actitud terapéutica actual (TARGA). In: Cobo F, editor. Aspectos clínicos y microbiológicos de la infección por VIH Nuevos avances en el tratamiento del SIDA. 3ª ed. Andalucía: Formación Alcalá; 2005. p. 383-408.
46. Cohen OJ, Fauci AS. Transmission of multidrug-resistant human immunodeficiency virus—the wake-up call. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(5):341-3.
47. Martínez J, Mueses H, Galindo P, Agudelo J, Galindo J. Resistencia a fármacos en pacientes en tratamiento antirretroviral, Cali, Colombia, 2008-2010. *Biomédica*. 2013;33:631-42.
48. LEY 972 DE 2005 Modificada por el art. 36, Decreto Nacional 126 de 2010, en lo relativo a las multas por la cual se adoptan normas para mejorar la atención por parte del Estado colombiano de la población que padece de enfermedades ruinosas o catastróficas, especialmente el VIH/Sida., (2005).
49. Palella Jr FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(13):853-60.
50. social Mdlp. Informe GARPR-2014, Seguimiento de la Declaración de compromiso sobre el VIH/sida. Colombia: 2014.
51. University S. HIV drug resistance database Estados Unidos 2015 [updated 2015]. Available from: <http://hivdb.stanford.edu/>.
52. Montgomery DC. Diseño y Analisis de Experimentos. Balderas, Mexico: LIMUSA S.A; 2004.
53. INS. Infecciones de transmisión sexual. *Semana epidemiológica*. 2016;6(14 Feb - 20 Feb):62-4.
54. DANE. Series de población 2016 [cited 2016 Nov 7]. Available from: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/series-de-poblacion>.
55. Shafer RW. Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Clinical microbiology reviews*. 2002;15(2):247-77.
56. Gallant J. Antiretroviral drug resistance and resistance testing. *Topics in HIV medicine: a publication of the International AIDS Society, USA*. 2004;13(5):138-42.
57. Vaidya NK, Ribeiro RM, Miller CJ, Perelson AS. Viral dynamics during primary simian immunodeficiency virus infection: effect of time-dependent virus infectivity. *Journal of virology*. 2010;84(9):4302-10.
58. Pilcher CD, Joaki G, Hoffman IF, Martinson FE, Mapanje C, Stewart PW, et al. Amplified transmission of HIV-1: comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection. *AIDS (London, England)*. 2007;21(13):1723.
59. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *Aids*. 2003;17(13):1871-9.
60. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *Journal of Infectious Diseases*. 2005;191(9):1403-9.
61. Boily M-C, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Lancet infectious diseases*. 2009;9(2):118-29.
62. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Aids*. 2006;20(16):2051-64.
63. Atkinson MJ, Petrozzino JJ. An evidence-based review of treatment-related determinants of patients' nonadherence to HIV medications. *AIDS patient care and STDs*. 2009;23(11):903-14.
64. BioAcademia. Resistencia genotípica y fenotípica [cited 2017 02-02]. Available from: <http://www.bioacademia.com.mx/miembros/asesoriabiomedica/genetica/0001.html>.
65. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *Aids*. 1999;13(18):123-7.

66. Pao D, Andraday U, Clarke J, Dean G, Drake S, Fisher M, et al. Long-term persistence of primary genotypic resistance after HIV-1 seroconversion. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2004;37(5):1570-3.
67. Little SJ, Frost SD, Wong JK, Smith DM, Pond SLK, Ignacio CC, et al. Persistence of transmitted drug resistance among subjects with primary human immunodeficiency virus infection. *Journal of virology*. 2008;82(11):5510-8.
68. Pennings PS. HIV drug resistance: problems and perspectives. arXiv preprint arXiv:12115807. 2012.
69. Machado JE, Alzate JA. Patrones de prescripción de antirretrovirales en 997 pacientes colombianos. *Biomédica*. 2008;28(1):78-86.
70. FDA. US Food and Drug Administration. Drugs used in the treatment of HIV Infection. 2008.
71. Dykes C, Demeter LM. Clinical significance of human immunodeficiency virus type 1 replication fitness. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(4):550-78.