



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**DIFERENCIAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DE  
MORTALIDAD ENTRE PACIENTES INFECTADOS CON VIH Y  
COINFECTADOS CON VIH/HTLV DEL INSTITUTO DE MEDICINA  
TROPICAL ALEXANDER VON HUMBOLDT, LIMA - PERÚ**

**SOCIO-DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND MORTALITY  
DIFFERENCES BETWEEN HIV-INFECTED AND HIV/HTLV CO-  
INFECTED PATIENTS AT THE INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE  
ALEXANDER VON HUMBOLDT, LIMA - PERU**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO  
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**AUTORAS**

María Pía Amanzo Vargas

Tessy Arellano Veintemilla

**ASESOR**

Juan Ignacio Echevarría Zárate

**CO-ASESOR**

José Eduardo Gotuzzo Herencia

LIMA - PERÚ

2022



## **JURADO**

Presidenta: Dra. Coralith Marlinda García Apac

Vocal: Dr. Pedro Esteban Legua Leiva

Secretaria: Dra. Fiorella del Carmen Krapp López

Fecha de Sustentación: 13 de agosto de 2022

Calificación: Aprobado

## **ASESORES DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

### **ASESOR**

Dr. Juan Ignacio Echevarría Zárate

Departamento Académico de Medicina

ORCID: 0000-0002-2403-5414

### **CO-ASESOR**

Dr. José Eduardo Gotuzzo Herencia

Profesor Emérito de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0003-1747-4352

## **DEDICATORIA**

Dedicamos este trabajo de investigación a nuestra familia y amigos que nos brindaron su apoyo incondicional a lo largo de estos 7 años de carrera.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a nuestros asesores, Dr. Eduardo Gotuzzo y Dr. Juan Echevarría, por ser nuestros mentores, por apoyarnos constantemente y por fomentar en nosotras el gran deseo de continuar investigando.

De igual manera, agradecemos a la Dra. Elsa González por sus enseñanzas y por promover nuestro continuo aprendizaje y autocrítica.

Finalmente, agradecemos al personal del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt (IMTAvH) y del Programa de Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y Sida (PROCETSS).

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este proyecto.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Los autores declaran que este trabajo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano

Heredia con fecha de 25 de junio del 2021.

## TABLA DE CONTENIDOS

	<b>Pág.</b>
I. Introducción	1
II. Objetivos	3
III. Materiales y Métodos	4
IV. Resultados	9
V. Discusión	13
VI. Conclusiones	20
VII. Referencias Bibliográficas	21
VIII. Tablas, gráficos y figuras	27
ANEXOS	

## RESUMEN

**Antecedentes:** En el Perú, la prevalencia estimada de la coinfección entre el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus linfotrópico T humano (HTLV) es 2.9% en la población general. Actualmente, existe controversia en el impacto de la coinfección en la progresión clínica y mortalidad, constituyendo un importante problema de salud pública. **Objetivo:** Comparar características sociodemográficas, clínicas y de mortalidad entre pacientes con la coinfección VIH/HTLV e infección por VIH. **Material y métodos:** Cohorte retrospectiva de pacientes mayores igual de 18 años incluidos a las cohortes de VIH y HTLV del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt en el periodo 1989 - 2019. A cada paciente coinfectado se asignó aleatoriamente dos pacientes infectados con VIH con características similares: sexo, edad al ingreso (+/-5 años) y año de diagnóstico de VIH. Los datos fueron recolectados a partir de fichas epidemiológicas de las cohortes. **Resultados:** En la muestra total, la mediana de la edad fue 41.5 años (RQ=34-51 años), la mayoría fueron hombres (61%), solteros (44.4%), heterosexuales (71%), nacidos en Lima (58%), con un nivel educativo de secundaria (55.6%) y recibieron tratamiento antirretroviral (91.4%). La tasa de mortalidad global fue 13.6 por 100 personas y el tiempo de supervivencia fue significativamente mayor en pacientes coinfectados (mediana=14.19 años) frente a los infectados con VIH (mediana=23.83 años) ( $p<0.001$ ). **Conclusiones:** Los pacientes coinfectados presentaron una supervivencia significativamente menor a comparación de los infectados con VIH; sin embargo, es fundamental realizar estudios prospectivos a mayor escala para conocer su verdadero impacto. **Palabras claves:** Perú, VIH, Virus Linfotrópico T Tipo 1 Humano.

## ABSTRACT

**Background:** In Peru, the estimated prevalence of co-infection between human immunodeficiency virus (HIV) and human T-lymphotropic virus (HTLV) is 2.9% in the general population. Currently, there is controversy on the impact of their interaction on clinical progression and mortality, thus constituting a major public health problem. **Objective:** To compare socio-demographic and clinical characteristics, as well as mortality rates between HIV-infected and HIV/HTLV co-infected patients. **Methods and Materials:** Retrospective cohort of patients aged 18 years and older belonging to the HIV and HTLV cohort of the Alexander von Humboldt Institute of Tropical Medicine in the period 1989-2019. Each co-infected patient was randomly assigned two HIV-infected patients with similar characteristics: sex, age at admission (+/-5 years) and year of HIV diagnosis. Data were collected from epidemiological records of each cohort. **Results:** In the total sample, the median age was 41.5 years (RQ=34-51 years), the majority were male (61%), single (44.4%), heterosexual (71%), born in Lima (58%), with a secondary school education (55.6%) and receiving antiretroviral treatment (91.4%). The overall mortality rate was 13.6 per 100 persons and survival time for co-infected patients (median=14.19 years) was significantly shorter than in HIV-infected patients (median=23.83 years) ( $p<0.001$ ). **Conclusion:** Co-infected patients had significantly lower survival compared to HIV-infected patients; however, larger-scale prospective studies are essential to understand the true impact. **Keywords:** HIV, HTLV-I Infections, Peru.

## I. INTRODUCCIÓN

El virus linfotrópico humano de células T (HTLV) forma parte de la familia Retroviridae; de los cuatro subtipos, el HTLV-1 y HTLV-2 son los más estudiados desde su descubrimiento, a inicios del año 1980 (1). El HTLV-1, el más diseminado a nivel mundial, se considera endémico en el sur de Japón, África subsahariana, el Caribe y en América del Sur (2). En esta última región, las prevalencias más elevadas corresponden a Brasil, Colombia y Perú (3). A nivel mundial, el HTLV afecta a 10-20 millones de personas y en el Perú la prevalencia estimada es 2.9% en la población general (4).

La infección por HTLV-1 se caracteriza por la proliferación y persistencia de clones de células T CD4<sup>+</sup> infectadas que predisponen al desarrollo de enfermedades inflamatorias y malignas, así como complicaciones infecciosas. Dentro de las enfermedades inflamatorias destaca la mielopatía asociada al HTLV o paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) caracterizada por una disminución progresiva de la fuerza en las extremidades inferiores, incontinencia e infecciones urinarias; afectando severamente la calidad de vida. Otras condiciones inflamatorias asociadas a la infección por HTLV-1 son uveítis, artropatías, síndrome de Sjögren, tiroiditis y polimiositis (5). Dentro de las neoplasias, se encuentra la leucemia/linfoma de células T adultas (ATLL) que puede tener una sobrevida menor a 1 año en sus presentaciones más agresivas (6). La infección por HTLV-1 predispone a complicaciones infecciosas como hiperinfección por *Strongyloides stercoralis*, sarna-costrosa, dermatitis infecciosa y tuberculosis (5).

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también pertenece a la familia Retroviridae; si bien comparte el tropismo hacia los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, su

mecanismo primario de propagación es mediante la replicación viral, destrucción celular y continua infección de nuevos linfocitos (7). El efecto citopático del VIH debilita marcadamente la inmunidad celular y predispone a infecciones por otros patógenos como *Mycobacterium tuberculosis*, complejo *Mycobacterium avium*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii* y *Citomegalovirus*, además de neoplasias como el linfoma del sistema nervioso central y sarcoma de Kaposi (8).

La evidencia respecto al efecto de la coinfección sobre la supervivencia es controversial entre razones por la heterogeneidad en el uso de terapia antirretroviral, sobre todo cuando su elegibilidad dependía del conteo de linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Diversos estudios han descrito una progresión clínica acelerada al estadio del síndrome de inmunodeficiencia adquirida y un tiempo de supervivencia menor en pacientes coinfectados a comparación de los infectados con VIH (9) (10); sin embargo, otros estudios describen que la coinfección no tiene un impacto significativo en la progresión clínica ni en el riesgo de muerte (11) (12).

A pesar de que la coinfección de los retrovirus VIH/HTLV se reporta frecuentemente en países de Sudamérica, incluido el Perú donde la infección por HTLV es endémica, hay una escasez de estudios que determinen el impacto de su interacción en la progresión clínica. Por ello, el objetivo del presente estudio es comparar las características sociodemográficas, clínicas y de mortalidad entre pacientes con infección por VIH y con la coinfección VIH/HTLV de las cohortes del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt durante el periodo 1989-2019.

## **II. OBJETIVOS**

### **1. Primario**

- Comparar las características sociodemográficas, clínicas y de mortalidad entre pacientes con infección por VIH y con la coinfección VIH/HTLV al ingreso y en el seguimiento.

### **2. Secundarios**

- Determinar los valores de carga viral de VIH (copias/mL) en los pacientes con infección por VIH y con la coinfección VIH/HTLV al ingreso y en el seguimiento.
- Describir el recuento de linfocitos T CD4 + (células/uL) en los pacientes con infección por VIH y con la coinfección VIH/HTLV al ingreso y en el seguimiento.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **Diseño de estudio**

Estudio de datos secundarios analizado bajo el modelo de un estudio observacional longitudinal retrospectivo. La exposición principal de interés fue la infección dual de VIH/HTLV en comparación a la infección con VIH. El evento principal de interés fue la mortalidad durante el seguimiento.

#### **Población de estudio**

Registros correspondientes a pacientes de 18 años o más de las cohortes de VIH y HTLV del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt (IMTAvH) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) durante el periodo 1989-2019. Con respecto a la cohorte de VIH, se incluyeron a pacientes infectados con VIH incorporados en la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH, SIDA (ESNITSS) del Hospital Cayetano Heredia, centro de estudio, que eran mayores igual a 18 años, así como a sus respectivas parejas; se excluyeron a los pacientes con resultados falsos positivos para VIH. En la cohorte de HTLV, los participantes correspondieron a pacientes que acudieron a la unidad de HTLV del mismo hospital de referencia por tres razones principales: sospecha de enfermedad asociada a HTLV; resultado reactivo a pruebas de despistaje en bancos de sangre o ser familiar de alguna persona recientemente diagnosticada de HTLV. Se excluyó a quienes tuvieron un resultado positivo para HTLV-2 en la prueba de Western Blot. La aceptación de participación en la cohorte de HTLV ha sido cercana al 85% y en la de VIH, al 80%. Una vez firmado el consentimiento informado para el ingreso a la respectiva cohorte, se procedió a una evaluación que incluyó anamnesis y examen

físico, exámenes de laboratorio y seguimiento periódico, evidenciado en las fichas epidemiológicas de cada cohorte.

### **Procedimientos**

Se realizó una revisión de datos secundarios de las fichas epidemiológicas de los participantes de ambas cohortes obteniendo información con respecto a las características sociodemográficas, clínicas y laboratoriales. El diagnóstico confirmatorio de VIH y/o HTLV se estableció mediante una de las siguientes pruebas positivas: Western Blot, ensayo de inmunofluorescencia indirecta o reacción en cadena de la polimerasa; o bien, dos inmunoensayos enzimáticos positivos evidenciados en las fichas epidemiológicas.

Inicialmente se identificó los registros correspondientes a los pacientes con coinfección VIH y HTLV. Para dicha identificación, se revisó la base de datos de la cohorte de HTLV del periodo 1989-2014 y para el periodo de 2014-2019 se solicitó la búsqueda de los códigos de los pacientes coinfectados al personal autorizado. De esta manera se obtuvieron los códigos identificadores y posteriormente las fichas epidemiológicas correspondientes.

Para cada uno de los registros de participantes con coinfección VIH y HTLV, se seleccionó de forma aleatoria otros dos correspondientes a participantes infectados con VIH de la siguiente manera: mismo sexo, edad al ingreso a la respectiva cohorte (+/- 5 años) y año de diagnóstico de VIH. A continuación, a partir de la base de datos de la cohorte de VIH se obtuvieron los códigos identificadores para la búsqueda de las fichas epidemiológicas de los pacientes infectados con VIH. En los pacientes clasificados como infectados con VIH, la mayoría de estos no presentaba

resultado de prueba negativa para la infección con HTLV. En el grupo de los pacientes coinfectados, se excluyó a los participantes que no registraban diagnóstico confirmatorio de VIH y HTLV.

Para la obtención de la condición vital al finalizar el periodo de seguimiento y, en los casos pertinentes, la fecha de fallecimiento, se realizó una solicitud formal al personal autorizado de las respectivas cohortes del IMTAvH quienes obtuvieron estos datos a través del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC).

### **Definiciones operacionales**

La principal variable de interés fue el estado vital al finalizar el seguimiento, es decir, si el paciente se encontraba vivo o fallecido hasta el 30 de mayo del 2022. Dentro de las características sociodemográficas, se reportó la edad al ingreso a la respectiva cohorte, sexo, estado civil, orientación sexual, región de nacimiento, nivel educativo máximo alcanzado y ocupación. En cuanto a las características clínicas, se determinó el estadio de VIH de acuerdo con las definiciones clínicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Con respecto a los hallazgos laboratoriales, se consideró un valor de carga viral (CV) y recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> iniciales si fueron obtenidos hasta 6 meses posteriores al diagnóstico de VIH. Se consideró una CV indetectable aquella que se encontrara debajo del límite de detección establecido por el laboratorio para cada año.

Dentro de la variable de infección por tuberculosis se incluyó tanto la infección pulmonar como extrapulmonar, mientras que la variable de enfermedades de transmisión sexual incluyó las infecciones por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria*

*gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* y *Haemophilus ducreyi*, así como herpes genital, pediculosis pubis y condilomatosis genital. Finalmente, la variable de profilaxis para enfermedades oportunistas incluyó el empleo de Trimetoprim/Sulfametoxazol y/o Isoniazida, desde el diagnóstico de VIH hasta la última consulta. El resto de las definiciones operacionales de las variables se visualizan en la sección de **Anexos**.

### **Manejo de datos**

Una vez extraída la información, se realizó el ingreso de datos a una hoja de Excel protegida por una contraseña conocida únicamente por las investigadoras. Se ejecutó un doble ingreso de datos con un mejor control de calidad y ante cualquier discrepancia se procedió a revisar nuevamente las fichas epidemiológicas y las bases de datos de ambas cohortes para su posterior análisis.

### **Análisis estadístico**

El principal resultado de interés fue la mortalidad asociada a la coinfección VIH/HTLV. Para las variables categóricas se determinó frecuencias y porcentajes, mientras que para las numéricas sin distribución normal la mediana y rango intercuartil (RQ: p25-p75). Para determinar la asociación entre variables independientes y mortalidad se utilizaron las pruebas Pearson  $X^2$  y prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, y U de Mann Whitney para las variables numéricas. Para el análisis univariado y multivariado se empleó la regresión de Cox considerando variables dinámicas en el tiempo (fecha de diagnóstico de HTLV, uso y fecha de inicio de terapia antirretroviral, valor de carga viral) para la estimación de los hazard ratios (HR) crudos y ajustados. Se consideró un valor de  $p < 0.05$

como estadísticamente significativo. La curva de Kaplan-Meier fue empleada para construir las curvas de supervivencia entre ambos grupos. Se consideró como fecha límite el estado vital para el 30 de mayo del 2022, fecha de extracción de datos a partir de la RENIEC por parte del personal autorizado.

Reconociendo una potencial limitación en la clasificación de los pacientes en el grupo de infectados con VIH, se ejecutó un análisis de sensibilidad bajo el modelo probabilístico, especialmente recomendado para el potencial sesgo de mala clasificación de la exposición (13). Dado a que no se pudo ejecutar el análisis de sensibilidad para el modelo original de sobrevivencia con variables dinámicas en el tiempo, se ajustó para el modelo básico del estudio de cohortes y el cálculo del riesgo relativo. Se ejecutaron así dos modelos, cada uno con 40,000 simulaciones, y se consideró que el error en la sensibilidad y especificidad de la clasificación del grupo de infectados con VIH podía variar entre 10% (alta tasa de error) y 90% (baja tasa de error), o bien un rango más conservador de 25%-75%. El modelo no considera el rango 0-100% debido a que hay 8 pacientes con prueba negativa para HTLV en el grupo de pacientes infectados con VIH. El análisis estadístico fue realizado mediante el programa de STATA v17.0 (StataCorp; <http://www.stata.com>).

### **Consideraciones éticas**

Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de la UPCH bajo la modalidad de exento.

#### IV. RESULTADOS

Se recolectó un total de 75 fichas epidemiológicas de pacientes coinfectados con VIH/HTLV incluidos en la cohorte de HTLV desde 1989-2019. De este grupo, 12 pacientes cumplían con los criterios de exclusión del estudio. Posteriormente, se realizó la asignación aleatoria de 2 pacientes infectados con VIH a cada uno de los 63 pacientes coinfectados restantes; sin embargo, 9 de ellos no presentaron apareamiento con las características establecidas. Finalmente, se enroló a 162 pacientes: 54 coinfectados y 108 infectados con VIH. En la **Figura 1** se visualiza el flujograma para la selección de la muestra del estudio.

En la muestra de estudio, la mediana de la edad fue de 41.5 años (RQ 34-51 años) y la mayoría fueron hombres (61.1%), heterosexuales (71.0%), solteros (44.4%), empleados (52.0%), nacidos en Lima (58.0%), con un nivel educativo máximo alcanzado de secundaria (55.6%) y diagnóstico de VIH durante el periodo 2004-2010 (57.4%). En el grupo de los pacientes coinfectados, la heterosexualidad constituyó el 63%, seguido de la homosexualidad con 24.0% y finalmente la bisexualidad con 5.5%. Si bien la mayoría de los pacientes infectados con VIH también se identificaron como heterosexuales (75%), la segunda orientación sexual predominante fue la bisexualidad (13%) y finalmente la homosexualidad (12.0%) ( $p=0.05$ ).

Con respecto al estado civil, predominó estar soltero tanto en el grupo de pacientes infectados con VIH (47.2%) como en el de los coinfectados (39%), seguido de estar casado o ser conviviente con 37% y 16.7%, respectivamente ( $p<0.001$ ). En cuanto al nivel educativo máximo alcanzado, en el grupo de los pacientes infectados con VIH la educación secundaria representó el 63%, seguida de la superior con 26.8%.

De igual manera, en el grupo de los coinfectados estas representaron el 40.7% y 16.7%, respectivamente ( $p < 0.001$ ).

Otro hallazgo estadísticamente significativo fue la distribución del lugar de nacimiento donde el 55.6% de los pacientes coinfectados nacieron en departamentos diferentes a Lima frente al 35% de los infectados con VIH. De igual manera, predominó la región Andina en el grupo de los coinfectados (33.3%) a comparación de los infectados con VIH (24.1%). Además, se encontró que el 13% de los coinfectados nacieron en una región Amazónica mientras que ningún paciente infectado con VIH nació en esta región ( $p < 0.001$ ).

En cuanto a las infecciones asociadas, la infección por tuberculosis ( $p = 0.05$ ), enfermedad por herpes zoster ( $p < 0.001$ ) y hepatitis B ( $p = 0.1$ ) constituyó el 40.7%, 39% y 13% en el grupo de pacientes coinfectados frente al 26%, 14% y 4.6% de los pacientes infectados con VIH, respectivamente. Con respecto a las enfermedades de transmisión sexual, se encontraban presentes en el 42.6% de los pacientes coinfectados frente al 34.3% de pacientes infectados con VIH; no obstante, este hallazgo no fue estadísticamente significativo ( $p = 0.3$ ). Con respecto al uso de profilaxis contra enfermedades oportunistas, el 55.5% de pacientes infectados con VIH la recibió frente a un 35.2% en los coinfectados. Por otro lado, más de la tercera parte de la muestra total presentó un estadio 4 (SIDA) inicial, correspondiendo un 41.3% al grupo de los infectados con VIH frente a 26.4% en el de los coinfectados. En cuanto al hallazgo de carga viral inicial, la mayoría de los pacientes presentó un valor detectable, constituyendo el 77.8% en el grupo de pacientes infectados con VIH a comparación del 52% en el de los coinfectados. Por el contrario, la carga viral en la última consulta fue mayoritariamente indetectable, correspondiendo al

88% de los pacientes infectados con VIH frente al 57.4% de los coinfectados. Con respecto al recuento inicial de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, la mitad de la muestra presentó un conteo < 200 células/mm<sup>3</sup>, hallándose este valor en el 61.1% de los pacientes infectados con VIH. Asimismo, el porcentaje de pacientes coinfectados con un recuento de CD4<sup>+</sup> inicial  $\geq$  500 células/mm<sup>3</sup> (7.4%) fue el doble que en los infectados con VIH (3.7%). En la última consulta, la mayoría de los pacientes de ambos grupos presentó un recuento de células T CD4<sup>+</sup>  $\geq$  500 células/mm<sup>3</sup>.

La gran mayoría de pacientes de la muestra total registró el uso de tratamiento antirretroviral (91.4%), predominando en el grupo de los infectados con VIH (100%) frente al de los coinfectados (74.1%) (p<0.001). Cabe señalar que, durante el seguimiento, la mortalidad en pacientes coinfectados fue 27.8% frente a 6.5% en los pacientes infectados con VIH (p<0.001). La **Tabla 1** presenta las características sociodemográficas, clínicas y laboratoriales indicadas.

En la **Tabla 2** se presentan los factores asociados a la mortalidad en pacientes coinfectados con VIH/HTLV e infectados con VIH. En el modelo de regresión de Cox ajustado por sexo, grado de instrucción, estado civil, infección por tuberculosis, uso de tratamiento antirretroviral (TARV), estadio de VIH y carga viral iniciales; la coinfección con HTLV se asocia con un mayor riesgo de muerte (HR:11.75; IC 95%: 1.55-89.00; p=0.017) mientras que el uso de TARV a un menor riesgo de fallecer (HR:0.03; IC 95%: 0.003-0.25; p=0.001).

En la **Figura 2** se observan las curvas de supervivencia para ambos grupos. La tasa de mortalidad global fue de 13.6 por 100 personas y se reportaron 22 muertes, la mayoría de las cuáles (15; 68.2%) correspondieron a pacientes coinfectados. El tiempo de supervivencia en los pacientes coinfectados (mediana=14.19 años) fue

significativamente menor a lo observado en los pacientes infectados con VIH (mediana=23.83 años) ( $p<0.001$ ).

En la **Tabla 3** se visualizan los dos modelos de análisis de sensibilidad de tipo probabilístico para la corrección del sesgo de mala clasificación de la exposición de HTLV en el grupo de pacientes infectados con VIH. En el primer modelo con un error en la sensibilidad y especificidad que varía entre 10% y 90%, aunque el valor puntual y del límite superior del intervalo de confianza del riesgo relativo indican diferencias; el límite inferior del intervalo de confianza no lo indica. En un modelo de análisis de sensibilidad alternativo, considerando que el error en la sensibilidad y especificidad de la clasificación del grupo de infectados con VIH podía variar entre 25% y 75%, se encontró que el valor puntual y de los límites superior e inferior del intervalo de confianza del riesgo relativo sí indican diferencias.

## V. DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio es que los pacientes coinfectados con VIH/HTLV presentaron un tiempo de supervivencia significativamente menor a comparación de los pacientes infectados con VIH. Este hallazgo coincide con lo encontrado en un estudio realizado en Brasil por Brites et al. donde incluyeron un total de 198 pacientes y hallaron que la coinfección se asocia a un tiempo de supervivencia más corto (mediana=2378 días) a comparación de los pacientes infectados con VIH (mediana=3000 días) (14). En un estudio reciente de casos y controles realizado en un centro de referencia en Salvador-Brasil, se encontró que el tiempo de supervivencia en pacientes coinfectados ( $16.7 \pm 0.7$  años) fue significativamente menor comparado a los infectados con VIH ( $18.1 \pm 0.4$  años) ( $p=0.001$ ) (15). En contraste, el estudio de Beilke et al., realizado en Louisiana-Estados Unidos, sugiere que la coinfección está asociada a una mayor supervivencia y retraso en la progresión clínica al estadio SIDA (16). Asimismo, un estudio realizado por Harrison et al. asevera que al no haber un aumento de los niveles plasmáticos de RNA de VIH en pacientes coinfectados con HTLV, no existe una base biológica para confirmar la hipótesis que este último retrovirus acelera el curso de la infección por VIH (11). En nuestro país, una cohorte retrospectiva en un hospital de tercer nivel de Lima reportó que la infección con HTLV no estuvo asociada a un mayor riesgo de muerte en pacientes infectados con VIH (12).

En el presente estudio, más de la mitad de los participantes coinfectados con VIH/HTLV eran hombres solteros con una mediana de edad de 44 años y se identificaron en su mayoría como heterosexuales. Estos hallazgos son compatibles con un estudio realizado en Lima-Perú donde 46 de 50 pacientes coinfectados

fueron hombres (12); asimismo, en un estudio realizado en el estado de Pará-Brasil, la mayor proporción de pacientes coinfectados fueron heterosexuales y solteros (17). En el Perú, se ha reportado una prevalencia de la coinfección hasta un 18% en poblaciones y regiones específicas (4). La prevalencia de HTLV-1 en donantes de sangre a lo largo de las regiones del Perú fue mayor en áreas andinas (18) mientras que el HTLV-2 fue detectado sobre todo en regiones amazónicas (19). En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes coinfectados nacieron en regiones diferentes a Lima, correspondiendo la tercera parte a la región Andina, seguida por la Amazónica y finalmente el resto de las regiones costeras. Este hallazgo es similar a un estudio realizado en Lima-Perú donde el 48% de los pacientes infectados con HTLV-1 nacieron en regiones andinas mientras que el 68% había vivido por un periodo prolongado en estas regiones (20). Además, otro estudio realizado en el Perú reportó que 9 de 17 pacientes con HTLV-1, es decir el 53%, nacieron en la región Sur Andina (21). Debido a estos hallazgos, la infección por HTLV-1 podría ser altamente endémica en la región Andina.

Con respecto a las infecciones asociadas, la frecuencia de la enfermedad por herpes zoster fue significativamente mayor en pacientes coinfectados. Un estudio realizado en el Perú concluye que en mujeres peruanas con enfermedad por herpes zoster, la infección con HTLV-1 es más frecuente en aquellas mayores de 50 años, sobre todo cuando existe un compromiso de múltiples dermatomas; mientras que la infección con VIH se encontró en su gran mayoría en mujeres menores de 35 años (22). En cuanto a la coinfección de VIH/HTLV con tuberculosis, si bien en nuestro estudio no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, en el estudio de Norrgren et al. en Guinea Bissau-África se concluye que la infección con HTLV-1 aumenta

el riesgo de desarrollar tuberculosis en pacientes infectados con VIH (23). En nuestro país, existe una limitada literatura a pesar de que ambas infecciones son consideradas endémicas. En un estudio realizado por Verdonck et al. en el 2004, se demostró que la infección por HTLV-1 está asociada a la mortalidad en pacientes hospitalizados por tuberculosis (OR 9.4; IC 2.2 - 40.6) (24). En otro estudio realizado por la misma autora en el 2007, se encontró que la infección por HTLV-1 es frecuente en pacientes con diagnóstico de tuberculosis y se estimó una prevalencia de esta coinfección en 5.8% (21); asimismo, en un siguiente estudio realizado en el 2008, se demostró que la infección por HTLV-1 podría aumentar la susceptibilidad a desarrollar tuberculosis activa, por lo que su asociación tendría un impacto importante en la morbilidad de estos pacientes (25). Si bien aún no existe una amplia literatura con respecto a la enfermedad por herpes zoster ni tuberculosis en pacientes coinfectados, resultaría recomendable el tamizaje de la infección con HTLV en pacientes con estas infecciones.

Cabe resaltar que las infecciones oportunistas son una causa principal de morbimortalidad en pacientes con VIH debido a su efecto citopático y posterior reducción del recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, lo cual afecta severamente la inmunidad mediada por células, generando una predisposición a estas infecciones (26). Actualmente, todo paciente con diagnóstico de VIH y descarte de infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*, debe recibir un esquema antibiótico como profilaxis, siendo la Isoniazida la más frecuente; además de Trimetoprim/Sulfametoxazol a partir de un recuento de CD4<sup>+</sup> <200 células/mm<sup>3</sup> para prevenir infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii* y *Coccidias*. En nuestro estudio, si bien la mitad de la muestra total presentó un CD4<sup>+</sup>

inicial  $< 200$  células/mm<sup>3</sup>, aproximadamente la tercera parte no recibió profilaxis. Aun cuando la literatura recomienda un esquema profiláctico para reducir el riesgo de infecciones oportunistas; en nuestro estudio, un número importante de pacientes no la recibió ni se precisó el motivo de ello.

A lo largo de las décadas, el recuento inicial de linfocitos T CD4<sup>+</sup> marcó el umbral para el inicio de tratamiento antirretroviral (TARV). En el Perú, el Programa Nacional de Terapia Antirretroviral de Gran Actividad comenzó el 13 de mayo del 2004 (27) siendo uno de los primeros criterios para el inicio de TARV presentar un recuento de CD4<sup>+</sup>  $< 200$  células/mm<sup>3</sup>, aunque más del 50% de pacientes lo iniciaba solo cuando este era  $< 100$  células/mm<sup>3</sup> (28). Iniciar TARV en un estadio avanzado se asocia no solo a una mayor toxicidad a los antirretrovirales y al síndrome de reconstitución inmune (28), sino también a una mayor mortalidad (29). Es así que el inicio de TARV se ha adelantado de manera progresiva con recuentos más altos de CD4<sup>+</sup>, lo cual ha reducido la mortalidad y el riesgo de progresión de la enfermedad (30). Finalmente, desde el año 2016 la Organización Mundial de la Salud recomienda el tratamiento a todas las personas infectadas con VIH independientemente del CD4<sup>+</sup> (31); sin embargo, recién en el año 2018 se incluyó esta propuesta en la Norma Técnica de nuestro país (32). Dado el extenso periodo establecido para la selección de pacientes en nuestro estudio, existe una variabilidad importante en los criterios para el inicio de TARV, así como su disponibilidad en el centro de estudio.

Según la literatura, los pacientes coinfectados con VIH/HTLV presentan un recuento de CD4<sup>+</sup> más elevado debido a la proliferación clonal como parte del mecanismo fisiopatológico del HTLV que conduce a la sobreproducción de

linfocitos T CD4<sup>+</sup> con reducida funcionalidad y finalmente condiciona un entorno favorable para la replicación de viriones de VIH (33). No obstante, ello no parece conferir mayor protección (7) ni debería ser empleado como parte del monitoreo de la respuesta al TARV (34). Un estudio en Brasil demostró que los pacientes coinfectados fallecidos presentaron un recuento inicial de linfocitos T CD4<sup>+</sup> significativamente más alto que los infectados con VIH (15). Schechter et al. plantearon que un conteo más elevado de linfocitos T CD4<sup>+</sup> fue uno de los factores asociados a un inicio más tardío de TARV y mayor mortalidad en el grupo de los coinfectados (35). En nuestro estudio, el conteo de CD4<sup>+</sup> inicial fue mayor en los pacientes coinfectados a comparación de los infectados con VIH; sin embargo, no se puede determinar en qué medida el conteo de CD4<sup>+</sup> influyó en el inicio de TARV en los participantes a lo largo del periodo de estudio.

En el estudio multivariado de regresión de Cox se estableció que la coinfección con HTLV es un factor de riesgo asociado a una mayor mortalidad (HR:11.7; IC 95%: 1.55 - 89.00; p=0.017) mientras que el uso de TARV está asociado a un menor riesgo de fallecer (HR:0.03; IC 95%: 0.003 - 0.25; p=0.001). Dentro de los potenciales mecanismos que expliquen los resultados principales del estudio se encuentra el uso del conteo de linfocitos T CD4<sup>+</sup> no solo como marcador para definir el inicio del tratamiento antirretroviral a lo largo de las décadas, sino también para determinar el momento de inicio de profilaxis contra infecciones oportunistas. Ello pudo haber generado una interpretación errónea con respecto al estado inmunológico de los pacientes y al riesgo de progresión de enfermedad por parte de los profesionales sanitarios, retrasando así la introducción de una terapia

antirretroviral efectiva y profilaxis antibiótica para la prevención de enfermedades oportunistas de variable morbimortalidad.

Dentro de las limitaciones, si bien nuestro estudio se desarrolló en un solo centro de salud de Lima, cabe destacar que es casi el único centro de referencia para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con la infección por HTLV. Por otro lado, no se pudo confirmar la ausencia de la infección con HTLV en el grupo de pacientes clasificados como infectados con VIH debido a que no existe una norma nacional para la realización de pruebas de tamizaje para HTLV en nuestro país y, en caso se realizaba, dependía de la situación económica de los pacientes para poder financiarlo. Para determinar el impacto de posibles pacientes con HTLV en el grupo de pacientes infectados con VIH, se procedió a realizar un análisis de sensibilidad de tipo probabilístico en el que, si bien los resultados no están absolutamente alineados a los análisis estadísticos realizados en nuestro estudio, es un punto que reafirma la necesidad de realizar estudios en los que sistemáticamente se determine el estatus de HTLV a los pacientes infectados con VIH.

Otra limitación fue el diseño de tipo retrospectivo, lo cual implicó una insuficiencia de datos sociodemográficos, clínicos, pero sobre todo laboratoriales. La ausencia de datos refleja principalmente la variable disponibilidad de pruebas de carga viral y/o conteo de linfocitos T CD4<sup>+</sup> a lo largo del periodo de estudio; en menor medida, a la pérdida de pacientes durante el seguimiento y/o su referencia a otros centros de salud. Debido a ello, se han omitido las comparaciones bivariadas en los casos de variables con más del 10% de valores faltantes: carga viral y CD4<sup>+</sup>, iniciales y en la última consulta, así como la profilaxis contra enfermedades oportunistas. Finalmente, a pesar del tamaño reducido de la muestra, así como la proporción de

pérdida de datos en las variables empleadas para el cálculo del HR ajustado, nuestros hallazgos resultados compatibles con la literatura internacional más reciente y contribuye con información sobre un tema relevante para la epidemiología de VIH local.

## **VI. CONCLUSIONES**

En nuestro estudio, los pacientes coinfectados con VIH/HTLV mayoritariamente fueron de sexo masculino, se identificaron como heterosexuales y nacieron en regiones diferentes a Lima. La coinfección VIH/HTLV se asoció al estado civil soltero, un nivel educativo máximo de secundaria, a la enfermedad por herpes zoster y al uso de tratamiento antirretroviral. Finalmente, en comparación a los pacientes con infección por VIH, el grupo de pacientes coinfectados con HTLV presentó mayor mortalidad y menor tiempo de supervivencia.

## *RECOMENDACIONES*

En nuestro medio, se debería priorizar la implementación de pruebas de tamizaje de HTLV a nivel nacional, principalmente en pacientes con el diagnóstico de VIH, infección por tuberculosis, enfermedad por herpes zoster y gestantes, sobre todo en regiones altamente endémicas. En pacientes con la coinfección VIH/HTLV, la presentación con recuentos más elevados de linfocitos T CD4<sup>+</sup> podría inducir interpretaciones erróneas con respecto al estado inmunológico y retardar el inicio de profilaxis contra enfermedades oportunistas influyendo notablemente en la morbimortalidad. Finalmente, recomendamos realizar estudios prospectivos a mayor escala que abarquen poblaciones más heterogéneas de las distintas regiones del Perú para así ampliar el entendimiento del impacto de la infección por HTLV.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Martinez MP, Al-Saleem J, Green PL. Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*. 2019;16(1):1–12.
- (2) Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol*. 2012;3:1–23.
- (3) Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares B, Proietti FA. Human T Cell Lymphotropic Viruses (HTLV-I/II) in South America: Should It Be a Public Health Concern? *J Biomed Sci*. 2002;9(6):587–95.
- (4) Ramos-Rincón JM, Ortiz-Martínez S, Vásquez-Chasnamote ME, De-Miguel-Balsa E, Gamboa-Paredes ON, Talledo-Albujar MJ, et al. Screening for HTLV in pregnant women in the peruvian amazon and systematic review with meta-analysis of HTLV infection in Peru. *Pathogens*. 2021;10(3):260.
- (5) Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(4):266–81.
- (6) Beltran B, Quiñones P, Morales D, Cotrina E, Castillo JJ. Different prognostic factors for survival in acute and lymphomatous adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res*. 2011;35(3):334–9.
- (7) Mandell GL, Douglas RG, and Bennett JE. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9a ed. New York: Elsevier; 2019.

- (8) Centers for Disease Control and Prevention. AIDS and opportunistic infections [Internet]. EUA: CDC; 20 May, 2021 [Consultado 20 Jul 2022] Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/livingwithhiv/opportunisticinfections.html>
- (9) Gudo ES, Bhatt NB, Bila DR, Abreu CM, Tanuri A, Savino W, et al. Co-infection by human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1): Does immune activation lead to a faster progression to AIDS? *BMC Infect Dis.* 2009;9:1-13.
- (10) Brites C, Sampaio J, Oliveira A. HIV/Human T-cell Lymphotropic Virus Coinfection Revisited: Impact on AIDS Progression. *AIDS Rev.* 2009;11(1):8–16.
- (11) Harrison LH, Quinn TC, Schechter M. Human T cell lymphotropic virus type I does not increase human immunodeficiency virus viral load in vivo. *J Infect Dis.* 1997;175(2):438–40.
- (12) Collins JA, Hernández AV, Hidalgo JA, Salazar R. HTLV-I infection is not associated with a higher risk of death in Peruvian HIV-infected patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2009;51(4):197–201.
- (13) Orsini N, Bellocco R, Bottai M, Wolk A, Greenland S. A Tool for Deterministic and Probabilistic Sensitivity Analysis of Epidemiologic Studies. *The Stata Journal: Promoting communications on statistics and Stata.* 2008;8(1):29–48.
- (14) Brites C, Alencar R, Gusmão R, Pedroso C, Netto EM, et al. Co-

infection with HTLV-1 is associated with a shorter survival time for HIV-1-infected patients in Bahia, Brazil. *AIDS*. 2001;15(15):2053-5.

- (15) Brites C, Miranda F, Luz E, Netto EM. Early and successful combination antiretroviral therapy normalizes survival time in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and human t-cell lymphotropic virus type 1. *Clin Infect Dis*. 2020;71(1):196–200.
- (16) Beilke MA, Theall KP, O'Brien M, Clayton JL, Benjamin SM, Winsor EL, et al. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):256–63.
- (17) Alencar SP, Souza M de C, Fonseca RR de S, Menezes CR, Azevedo VN, Ribeiro ALR, et al. Prevalence and Molecular Epidemiology of Human T-Lymphotropic Virus (HTLV) Infection in People Living With HIV/AIDS in the Pará State, Amazon Region of Brazil. *Front Microbiol*. 2020;11(10):1-9.
- (18) Quispe NCS, Feria EB, De Santos-Fortuna EL, Caterino-De-Araujo A. Confirming the presence of HTLV-1 infection and the absence of HTLV-2 in blood donors from Arequipa, Peru. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009;51(1):25–9.
- (19) Zunt JR, La Rosa AM, Peinado J, Lama JR, Suarez L, Pun M, et al. Risk factors for HTLV-II infections in peruvian men who have sex with men. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(15):922-5.

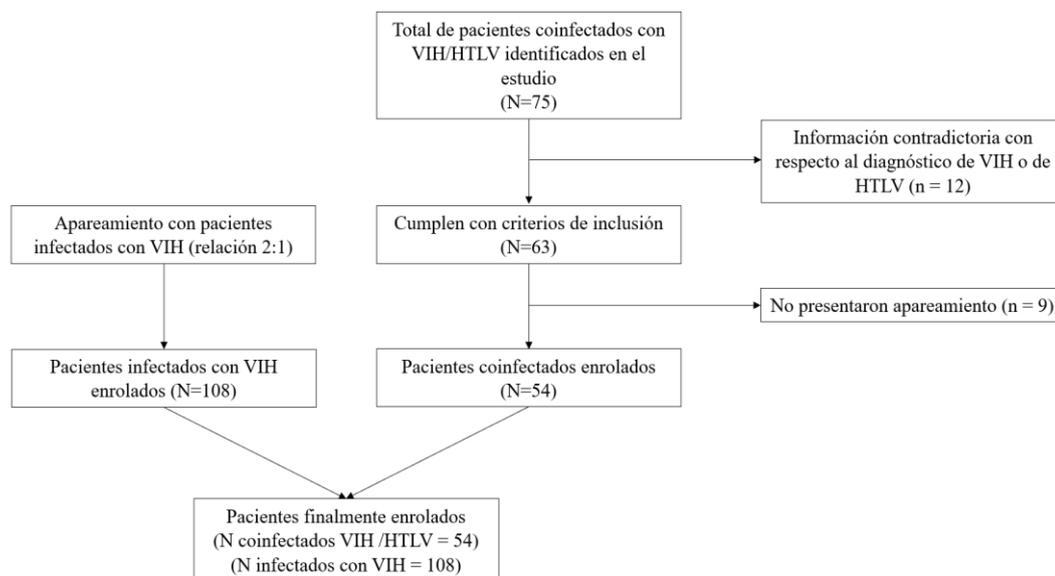
- (20) Gotuzzo E, De Las Casas C, Deza L, Cabrera J, Castañeda C, Watts D. Tropical spastic paraparesis and HTLV-I infection: Clinical and epidemiological study in Lima, Peru. *J Neurol Sci.* 1996;143(1–2):114–7.
- (21) Verdonck K, González E, Henostroza G, Nabeta P, Llanos F, Cornejo H, et al. HTLV-1 infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(10):1066–72.
- (22) Delgado S, González E, Bravo F, Gotuzzo E. Infección por HTLV-1 y HIV en pacientes con herpes zoster en Perú. *Rev Medica Hered.* 2011;22(3):98–102.
- (23) Norrgren HR, Bamba S, Larsen O, Silva Z Da, Aaby P, Koivula T, et al. Increased prevalence of HTLV-1 in patients with pulmonary tuberculosis coinfecting with HIV, but not in HIV-negative patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48(5):607–10.
- (24) Verdonck K, Henriquez C, Echevarria J, Huayanay L, Agapito J, Cairampona R, et al. Asociación entre infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-I) y mortalidad en pacientes hospitalizados con tuberculosis. *Rev Médica Hered.* 2004;15(4):197–202.
- (25) Verdonck K, González E, Schrooten W, Vanham G, Gotuzzo E. HTLV-1 infection is associated with a history of active tuberculosis among family members of HTLV-1-infected patients in Peru. *Epidemiol Infect.* 2008;136(8):1076–83.

- (26) Vergis EN, Mellors JW. Natural History of HIV-1 infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14(4):809-25.
- (27) Canto YE, Gervasi GMD, Alvirio LAM. Impacto del Programa TARGA en la disminución de casos de SIDA en el sistema de salud peruano, 1983-2018. *Rev Panam Salud Publica.* 2020; 44(1):1-7.
- (28) Nelson AM, Manabe YC, Lucas SB. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): what pathologists should know. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34(4):340–351.
- (29) Lee SH, Kim KH, Lee SG, Chen DH, Jung DS, Moon CS, et al. Trends of mortality and cause of death among HIV-infected patients in Korea, 1990-2011. *J Korean Med Sci.* 2013;28(1):67–73.
- (30) Lundgren JD, Borges AH, Neaton JD. Serious Non-AIDS Conditions in HIV: Benefit of Early ART. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2018;15(2):162-171.
- (31) World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [Consultado 24 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>.
- (32) Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el VIH [Internet]. Lima: MINSA; 2018 [Consultado 26 Jul 2022]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4479.pdf>.

- (33) Rockwood N, Cook L, Kagdi H, Basnayake S, Bangham CRM, Pozniak AL, et al. Immune compromise in HIV-1/HTLV-1 coinfection with paradoxical resolution of CD4 lymphocytosis during antiretroviral therapy: A case report. *Medicine*. 2015;94(500):1-4.
- (34) Vandormael A, Rego F, Danaviah S, Alcántara LCJ, Boulware DR, De Oliveira T. CD4+ T-cell Count may not be a Useful Strategy to Monitor Antiretroviral Therapy Response in HTLV-1/HIV Co-infected Patients. *Curr. HIV Res*. 2017;15(3):225–231.
- (35) Schechter M, Harrison LH, Halsey NA, Trade G, Santino M, Moulton LH, et al. Coinfection With Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I and HIV in Brazil: Impact on Markers of HIV Disease Progression. *JAMA J Am Med Assoc*. 1994;271(5):353–7.

## VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

**Figura 1.** Flujograma para la selección de pacientes coinfectados con VIH/HTLV e infectados con VIH.



**Tabla 1:** Características sociodemográficas, clínicas y laboratoriales de pacientes coinfectados con VIH/HTLV e infectados con VIH.

	<b>Muestra total n=162</b>	<b>VIH n=108</b>	<b>Coinfección VIH / HTLV n=54</b>	<b>p</b>
<b>Edad al ingreso [mediana (RQ)]</b>	41.5 (34-51)	41 (35-51)	44 (33-51)	1.0 <sup>c</sup>
<b>Sexo, n (%)</b>				1.0 <sup>a</sup>
Femenino	63 (38.9)	42 (38.9)	21 (38.9)	
Masculino	99 (61.1)	66 (61.1)	33 (61.1)	
<b>Estado civil, n (%)</b>				< 0.001 <sup>a</sup>
Soltero	72 (44.4)	51 (47.2)	21 (38.9)	
Casado/Conviviente	49 (30.2)	40 (37.0)	9 (16.7)	
Separado/Divorciado/ Viudo	26 (16.0)	17 (15.7)	9 (16.7)	
No especificado	15 (9.3)	0 (0.0)	15 (27.8)	
<b>Orientación sexual, n (%)</b>				0.05 <sup>a</sup>
Heterosexual	115 (71.0)	81 (75.0)	34 (63.0)	
Homosexual	26 (16.0)	13 (12.0)	13 (24.0)	
Bisexual	17 (10.5)	14 (13.0)	3 (5.5)	
No especificado	4 (2.5)	0 (0.0)	4 (7.4)	
<b>Lugar de nacimiento, n (%)</b>				< 0.001 <sup>b</sup>
Región costera: Lima	94 (58.0)	70 (65.0)	24 (44.4)	
Resto de región costera	17 (10.5)	12 (11.1)	5 (9.3)	
Región andina	44 (27.1)	26 (24.1)	18 (33.3)	
Región amazónica	7 (4.3)	0 (0.0)	7 (13.0)	
<b>Nivel educativo, n (%)</b>				< 0.001 <sup>a</sup>
Ninguno/Primaria	19 (11.7)	11 (10.2)	8 (14.8)	
Secundaria	90 (55.6)	68 (63.0)	22 (40.7)	
Superior	38 (23.5)	29 (26.8)	9 (16.7)	

No especificado	15 (9.3)	0 (0.0)	15 (27.8)	
<b>Ocupación, n (%)</b>				0.8 <sup>a</sup>
Empleado	84 (52.0)	56 (51.8)	28 (51.8)	
Desempleado	76 (47.0)	52 (48.1)	24 (44.4)	
No especificado	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	
<b>Año de diagnóstico de VIH, n(%)</b>				1.0 <sup>b</sup>
1998-2003	12 (7.4)	8 (7.4)	4 (7.4)	
2004-2010	93 (57.4)	62 (57.4)	31 (57.4)	
2011-2019	57 (35.2)	38 (35.2)	19 (35.2)	
<b>Infección por virus de la hepatitis B, n (%)</b>				0.1 <sup>b</sup>
Sí	12 (7.4)	5 (4.6)	7 (13.0)	
No	150 (92.6)	103 (95.4)	47 (87.0)	
<b>Enfermedades de transmisión sexual*, n (%)</b>				0.30 <sup>a</sup>
Sí	60 (37.0)	37 (34.3)	23 (42.6)	
No	102 (63.0)	71 (65.7)	31 (57.4)	
<b>Enfermedad por herpes zoster, n (%)</b>				< 0.001 <sup>a</sup>
Sí	36 (22.2)	15 (13.9)	21 (38.9)	
No	126 (77.8)	93 (86.1)	33 (61.1)	
<b>Infección por tuberculosis<sup>†</sup>, n (%)</b>				0.05 <sup>a</sup>
Sí	50 (30.9)	28 (26.0)	22 (40.7)	
No	112 (69.1)	80 (74.0)	32 (59.3)	
<b>Profilaxis para enfermedades oportunistas<sup>‡</sup>, n (%)</b>				
Sí	79 (48.7)	60 (55.5)	19 (35.2)	
No	46 (28.4)	31 (28.7)	15 (27.8)	
No especificado	37 (22.8)	17 (15.7)	20 (37.0)	
<b>Estadio de VIH inicial<sup>‡</sup>, n(%)</b>				
1	9 (5.6)	7 (6.4)	2 (3.8)	
2	48 (29.6)	35 (32.1)	13 (24.5)	
3	26 (16.1)	19 (17.4)	7 (13.2)	
4	59 (36.4)	45 (41.3)	14 (26.4)	
No especificado	20 (12.3)	3 (2.8)	17 (32.1)	

<b>Carga viral inicial<math>\diamond</math>, n (%)</b>			
Indetectable	7 (4.3)	7 (6.5)	0 (0.0)
Detectable	112 (69.1)	84 (77.8)	28 (52.0)
No especificado	43 (26.5)	17 (15.7)	26 (48.0)
<b>Carga viral en última consulta<math>\diamond</math>, n (%)</b>			
Indetectable	126 (77.8)	95 (88.0)	31 (57.4)
Detectable	20 (12.3)	13 (12.0)	7 (13.0)
No especificado	16 (10)	0 (0.0)	16 (29.6)
<b>CD4<sup>+</sup> inicial (células/mm<sup>3</sup>)<math>\diamond</math>, n (%)</b>			
< 200	81 (50.0)	66 (61.1)	15 (27.7)
200 – 499	42 (25.9)	29 (26.8)	13 (24.1)
≥ 500	8 (5.0)	4 (3.7)	4 (7.4)
No especificado	31 (19.1)	9 (8.3)	22 (40.7)
<b>CD4<sup>+</sup> en última consulta (células/mm<sup>3</sup>)<math>\diamond</math>, n (%)</b>			
< 200	20 (12.6)	11 (10.2)	9 (16.7)
200 – 499	48 (29.6)	37 (34.3)	11 (20.4)
≥ 500	78 (48.1)	60 (55.6)	18 (33.3)
No especificado	16 (10)	0 (0.0)	16 (29.6)
<b>Uso de tratamiento antirretroviral, n (%)</b>			< 0.001 <sup>b</sup>
Sí	148 (91.4)	108 (100)	40 (74.1)
No	14 (8.6)	0 (0.0)	14 (25.9)
<b>Muerte durante el seguimiento, n (%)</b>			< 0.001 <sup>a</sup>
Sí	22 (13.6)	7 (6.5)	15 (27.8)
No	140 (86.4)	101 (93.5)	39 (72.2)

\*Infecciones por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* y *Haemophilus ducreyi*, herpes genital, condilomatosis genital, pediculosis pubis y bubón inguinal. † Infección por tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar.  $\diamond$  No se realizó el análisis bivariado por haber una pérdida del 10% - 26.5% de datos, clasificados como no especificados, para estas variables. <sup>a</sup> Pearson X<sup>2</sup> test. <sup>b</sup> Test exacto de Fisher. <sup>c</sup> U de Mann Whitney

**Tabla 2:** Factores asociados a la mortalidad en pacientes coinfectados con VIH/HTLV e infectados con VIH.

<b>Características</b>	<b>HR crudo</b>	<b>IC 95%</b>	<b><i>p</i></b>	<b>HR ajustado</b>	<b>IC 95%</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Edad al ingreso</b>	1.0	0.97 – 1.06	0.5			
<b>Sexo</b>						
Femenino	Referencia			Referencia		
Masculino	1.2	0.47 – 3.21	0.7	0.2	0.02 – 1.96	0.2
<b>Estado civil</b>						
Soltero	Referencia			Referencia		
Casado/ Conviviente	1.2	0.40 – 3.78	0.7	0.5	0.05 – 4.31	0.5
Separado/ Divorciado/Viudo	0.6	0.12 – 3.02	0.5	0.2	0.01 – 3.60	0.3
No especificado	5.6	1.89 – 16.84	0.002	3.3	8.54e-20 – 1.25e+20	1.0
<b>Orientación sexual</b>						
Heterosexual	Referencia					
Homosexual	1.7	0.60 – 4.78	0.3			
Bisexual	0.3	0.04 – 2.62	0.3			
<b>Lugar de nacimiento</b>						
Región costera: Lima	Referencia					
Resto de región costera	0.6	0.12 – 2.94	0.5			
Región andina	0.5	0.16 – 1.57	0.2			

Región amazónica	1.2	0.16 – 9.51	0.8			
<b>Nivel educativo</b>						
Ninguno/Primaria	Referencia			Referencia		
Secundaria	0.9	0.18 – 4.14	0.9	0.9	0.06 – 14.44	1.0
Superior	1.2	0.23 – 6.46	0.8	2.1	0.12 – 39.88	0.6
No especificado	5.4	1.08 – 27.16	0.04	0.8	1.76e-20 - 3.38e+19	1.0
<b>Ocupación</b>						
Ninguna	Referencia					
Empleado	0.9	0.37 – 2.28	0.9			
<b>Infección retroviral asociada</b>						
VIH	Referencia			Referencia		
VIH/HTLV	6.8	2.7 – 17.0	< 0.001	11.75	1.55 – 89.00	0.02
<b>Infección por virus de la hepatitis B</b>						
No	Referencia					
Sí	1.2	0.3 – 5.7	0.8			
<b>Enfermedades de transmisión sexual*</b>						
No	Referencia					
Si	0.6	0.2 – 1.6	0.3			
<b>Enfermedad por herpes zoster</b>						
No	Referencia					

Sí	1.4	0.5 – 3.6	0.5			
<b>Infección por tuberculosis†</b>						
No	Referencia			Referencia		
Sí	1.1	0.5 – 2.8	0.8	0.30	0.03 – 3.03	0.3
<b>Profilaxis para enfermedades oportunistas</b>						
No	Referencia					
Sí	0.6	0.2 – 1.9	0.4			
<b>Uso de TARV</b>						
No	Referencia			Referencia		
Sí	0.07	0.0 – 0.2	< 0.001	0.03	0.003 – 0.25	0.001
<b>Estadio de VIH inicial</b>						
Estadio 1	Referencia			Referencia		
Estadio 2	0.2	0.03 – 1.3	0.1	0.03	0.0009 – 0.95	0.05
Estadio 3	0.4	0.06 – 2.5	0.3	0.03	0.0008 – 1.22	0.06
Estadio 4	0.4	0.1 – 1.7	0.2	0.06	0.004 – 1.20	0.07
No especificado	2.0	0.5 – 8.6	0.3	0.61	0.015 – 24.53	0.8
<b>Carga viral inicial</b>						
Indetectable	Referencia			Referencia		
Detectable	0.7	0.1 – 5.6	0.7	0.1	0.004 – 1.33	0.1

**Carga viral en última consulta**

Indetectable	Referencia		
Detectable	4.4	1.5 – 13.2	0.008

**CD4<sup>+</sup> inicial**

< 200 células/mm <sup>3</sup>	Referencia		
200-500 células/mm <sup>3</sup>	0.7	0.2 – 2.5	0.6
> 500 células/mm <sup>3</sup>	5.1e-16	0 -	1.00

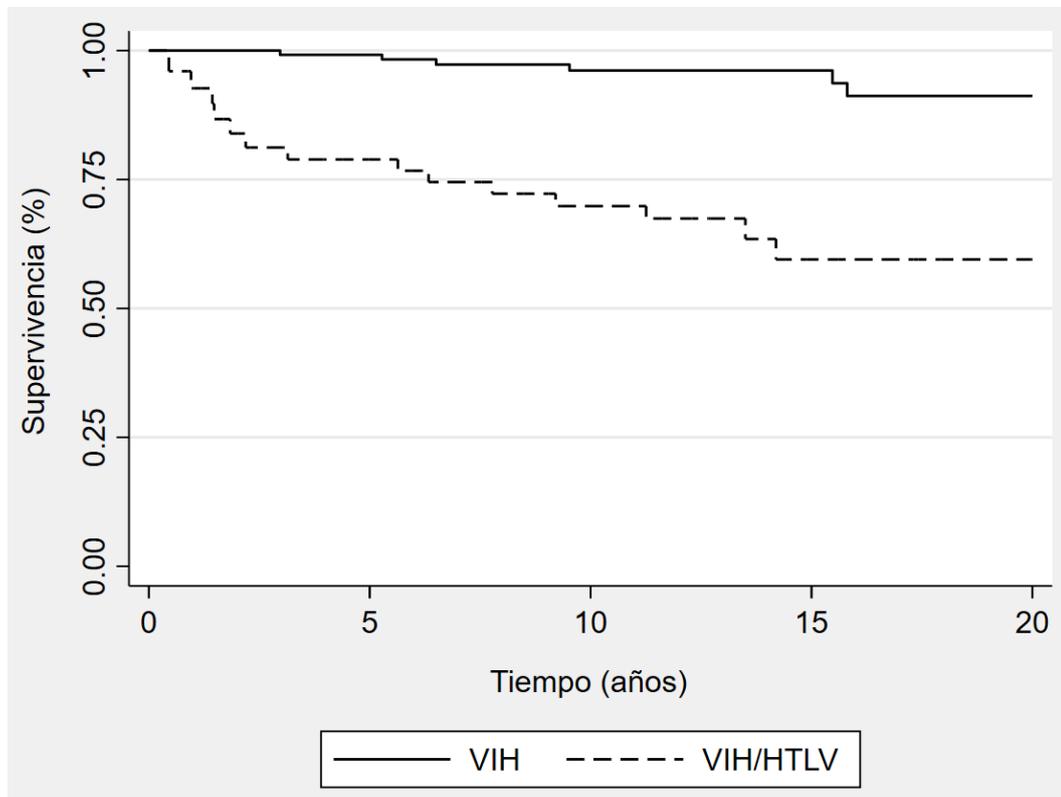
**CD4<sup>+</sup> en última consulta**

< 200 células/mm <sup>3</sup>	Referencia		
200-500 células/mm <sup>3</sup>	0.2	0.07 – 0.8	0.02
> 500 células/mm <sup>3</sup>	0.1	0.02 – 0.3	< 0.001

\*Infecciones por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* y *Haemophilus ducreyi*, herpes genital, condilomatosis genital, pediculosis pubis y bubón inguinal. † Infección por tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar.

---

**Figura 2:** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier desde diagnóstico de VIH entre pacientes coinfectados con VIH/HTLV\* e infectados con VIH.



\* Se consideró a pacientes del grupo coinfectados a partir de la fecha de diagnóstico de HTLV.

**Tabla 3.** Análisis de sensibilidad de tipo probabilístico para la corrección del sesgo de mala clasificación de la exposición de HTLV en el grupo de pacientes infectados con VIH.

	Riesgo relativo	IC 95%
<b>Modelo: 10% - 90%</b>		
Estudio original	4.11	1.77 - 9.58
Análisis de sensibilidad	5.11	0.45 - 17.87
<b>Modelo: 25% - 75%</b>		
Estudio original	4.11	1.77 - 9.58
Análisis de sensibilidad	13.01	1.66 - 19.64

## VIII. ANEXOS

### ANEXO 1: CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Forma de registro</b>
Edad	Cuantitativa, continua	Años cumplidos hasta el ingreso y la última fecha de reevaluación	- Edad en años
Sexo biológico	Cualitativa, dicotómica	Sexo asignado al nacimiento de acuerdo con características anatómicas y fisiológicas.	- Femenino - Masculino
Orientación sexual	Cualitativa, politómica	Atracción emocional, romántica, sexual o afectiva hacia otros.	- Homosexual - Heterosexual - Bisexual - Transexual - Otros
Grupo étnico	Cualitativa, politómica	Comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas y culturales.	- Mestizo - Blanco - Afroperuano - Oriental - Nativo de la selva - Andino

Estado civil	Cualitativa, politómica	Estado civil al acudir al hospital	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soltero</li> <li>- Casado</li> <li>- Conviviente</li> <li>- Viudo</li> <li>- Divorciado</li> <li>- Separado</li> </ul>
IMC	Cuantitativa, politómica	Resultado del cálculo peso (kg) / altura (m) <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo peso &lt; 18.49 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- Normal 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- Sobrepeso 25-29.9 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- Obesidad &gt;30 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
Lugar de nacimiento	Cualitativa, politómica	Donde nació el paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de la ciudad y departamento</li> </ul>
Lugar de nacimiento de los padres	Cualitativa, politómica	Donde nacieron sus padres	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de la ciudad y departamento</li> </ul>
Lugar de procedencia	Cualitativa, politómica	Donde vive actualmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de la ciudad y departamento</li> </ul>
Grado de instrucción	Cualitativa, politómica	Nivel educativo máximo alcanzado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analfabeto</li> <li>- Primaria Incompleta</li> <li>- Primaria completa</li> <li>- Secundaria Incompleta</li> <li>- Secundaria completa</li> <li>- Superior Técnica</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Superior Universitaria</li> </ul>
Ocupación	Cualitativa, politómica	Trabajo que ejerce	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin ocupación actual</li> <li>- Empleado</li> <li>- Estudiante</li> <li>- Trabajador(a) sexual</li> <li>- Jubilado</li> <li>- Otros: especificar</li> </ul>
Motivo de llegada al hospital	Cualitativa, politómica	Motivo por el cual acude al HCH	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transferencia con diagnóstico de VIH</li> <li>- Transferencia con sospecha de VIH</li> <li>- Hospitalización</li> <li>- Acude por sospecha</li> <li>- Por trabajo o visa</li> <li>- Pareja seropositiva</li> <li>- Madre con hijo VIH +</li> <li>- Acude por factores de riesgo</li> <li>- Gestante</li> <li>- Transfusión</li> <li>- Otros: especificar</li> </ul>
Carga viral (CV)	Cuantitativa dicotómica	Valores de carga viral al ingreso y en la fecha de última reevaluación.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Detectable (&gt; 50 copias / mL)</li> <li>- Indetectable (&lt; 50 copias / mL)</li> </ul>

Conteo de linfocitos T CD4 +	Cuantitativa politómica	Niveles de LT CD4 + al ingreso y en la fecha de última reevaluación.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 200 células/uL</li> <li>- 200 - 499 células/uL</li> <li>- &gt; 500 células/uL</li> </ul>
Constancia del uso de terapia antirretroviral (TARV)	Cualitativa politómica	De acuerdo con el registro de uso de TARV en la HCl.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí reporta consumo constante y como lo indicado.</li> <li>- No reporta consumo constante: varía su consumo en el tiempo.</li> <li>- No reporta consumo alguno de TARV.</li> </ul>
Correlación entre constancia del uso de TARV y la CV	Cualitativa, dicotómica	Si existe correlación entre ambas variables al ingreso y en la fecha de última reevaluación.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí hay correlación</li> <li>- No hay correlación</li> </ul>
Antecedentes patológicos relacionados al VIH	Cualitativa politómica	Clasificar la presentación clínica de acuerdo con los estadios de la OMS: inicial y en la última consulta.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estadio 1</li> <li>- Estadio 2</li> <li>- Estadio 3</li> <li>- Estadio 4</li> </ul>
Profilaxis para enfermedades oportunistas	Cualitativa, dicotómica	Recibe profilaxis para las infecciones oportunistas y especificar cuales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí</li> <li>- No</li> </ul>
Antecedentes patológicos	Cualitativa, politómica	Antecedentes de enfermedades al ingreso y en la fecha de última reevaluación	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acarosis</li> <li>- ATLL</li> <li>- Dermatitis infecciosa</li> </ul>

relacionados al HTLV-1			<ul style="list-style-type: none"> <li>- PET</li> <li>- Estrongiloidiasis</li> <li>- Uveítis</li> </ul>
Otras patologías	Cualitativa, politómica	Antecedente personal de otras enfermedades no relacionadas al VIH o HTLV-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cáncer gástrico</li> <li>- Cáncer cervical</li> <li>- ITS</li> <li>- Otros</li> </ul>
Tratamiento para enfermedades relacionadas al HTLV-1	Cualitativa, dicotómica	Recibe tratamiento para enfermedades relacionadas al HTLV-1 y especificar cuáles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí</li> <li>- No</li> </ul>
Edad de inicio de relaciones sexuales	Cuantitativa, continua	Año de primera relación sexual	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad en años</li> </ul>
Número de parejas sexuales	Cuantitativa discreta	Detallar el número de parejas sexuales hasta la actualidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cantidad en unidades</li> </ul>
Uso de anticonceptivos	Cualitativa dicotómica	Registro del uso de algún método de barrera durante las relaciones sexuales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí, en todas.</li> <li>- A veces</li> <li>- No, en ninguna</li> </ul>
Contacto con trabajadoras/es sexuales	Cualitativa dicotómica	Registro de relaciones íntimas con trabajadoras/es sexuales.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí</li> <li>- No</li> </ul>

Lactancia materna	Cuantitativa, politómica	Tiempo de lactancia materna	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 6 meses</li> <li>- 6 meses - 1 año</li> <li>- 1 - 3 años</li> <li>- Niega lactancia materna: uso de fórmulas</li> <li>- No recuerda</li> </ul>
Transfusiones sanguíneas previas	Cualitativa dicotómica	Historia de transfusiones sanguíneas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí, precisar fecha(s) aproximada(s).</li> <li>- No</li> </ul>
Presencia de tatuajes	Cualitativa dicotómica	Registro de presencia de tatuajes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí</li> <li>- No</li> </ul>
Frecuencia de hospitalizaciones	Cuantitativa politómica	Número de hospitalizaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Precisar el número de hospitalizaciones</li> </ul>
Motivo de hospitalizaciones	Cualitativa discreta	Motivo por el que fueron hospitalizados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asociadas a la infección: enfermedades oportunistas o propias de la evolución</li> <li>- No asociadas a la infección con VIH y/o HTLV</li> </ul>
Historia familiar	Cualitativa politómica	Familiar con alguna de las siguientes enfermedades.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico de infección con HTLV</li> <li>- Cáncer de cérvix</li> <li>- Cáncer gástrico</li> <li>- Linfoma o leucemia</li> </ul>

Estado en el seguimiento	Cualitativa, politómica	Estado del paciente hasta el 30 de mayo 2022 registrado en la RENIEC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vivo</li> <li>- Fallecido</li> </ul>
Muerte hospitalaria	Cualitativa, dicotómica	Si durante la hospitalización se ha repostado su defunción	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí, detallar motivo de muerte</li> <li>- No</li> </ul>
Tiempo de diagnóstico hasta el fallecimiento	Cuantitativa. discreta	En caso de pacientes que han fallecido al terminar el número de años desde el diagnóstico hasta su defunción	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Precisar el número de años</li> </ul>

PET: Paraparesia Espástica Tropical, ATLL: Leucemia/Linfoma de células T de adulto

## ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### 1. Datos personales:

Edad: \_\_\_ años

Sexo biológico

- Femenino
- Masculino

Orientación sexual

- Homosexual
- Heterosexual
- Bisexual
- Transexual
- Otros: \_\_\_\_\_

Grupo étnico

- Mestizo
- Blanco
- Afroperuano
- Oriental
- Nativo de la selva
- Andino

Estado civil

- Soltero
- Casado
- Conviviente
- Viudo
- Divorciado
- Separado

IMC

- Bajo peso < 18.49 kg/m<sup>2</sup>
- Normal 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>
- Sobrepeso 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>
- Obesidad >30 kg/m<sup>2</sup>

Lugar de nacimiento (ciudad y departamento): \_\_\_\_\_

Lugar de procedencia (ciudad y departamento): \_\_\_\_\_

Lugar de nacimiento de madre (ciudad y departamento): \_\_\_\_\_

Lugar de nacimiento de padre (ciudad y departamento): \_\_\_\_\_

Grado de instrucción (máximo alcanzado)

- Analfabeto
- Primaria Incompleta
- Primaria completa
- Secundaria Incompleta
- Secundaria completa
- Superior Técnica
- Superior Universitaria

Ocupación

- Sin ocupación actual
- Empleado
- Estudiante
- Trabajador(a) sexual
- Jubilado
- Otro: \_\_\_\_\_

## 2. Datos de la consulta:

### Motivo de ingreso al hospital

- Transferencia con diagnóstico de HIV
- Transferencia con sospecha de HIV
- Hospitalización
- Acude por sospecha
- Por trabajo o visa
- Pareja seropositiva
- Madre con hijo HIV +
- Acude por factores de riesgo
- Gestante
- Transfusión
- Otro: \_\_\_\_\_

### Patologías adicionales a las asociadas al HIV y HTLV

- Cáncer gástrico
- Cáncer cervical
- ITS
- Otros: \_\_\_\_\_

Número de hospitalizaciones: \_\_\_\_\_

### Motivo de hospitalizaciones:

- Asociadas a la infección con HIV y/o HTLV
- No asociadas a la infección con HIV y/o HTLV

### Historia familiar

- Diagnóstico de infección con HTLV
- Cáncer de cérvix
- Cáncer gástrico
- Linfoma o leucemia
- Otras: \_\_\_\_\_

### Estado en el seguimiento

- Vivo
- Difunto: motivo registrado en la RENIEC
- Pérdida: se ha perdido el contacto con el paciente.

### Muerte hospitalaria

- Sí, detallar el motivo
- No

Tiempo desde el diagnóstico hasta el fallecimiento: \_\_\_\_\_

## 3. Historia HIV:

### Estadio HIV (OMS) al ingreso

- Estadio 1
- Estadio 2
- Estadio 3
- Estadio 4

### Estadio HIV (OMS) en la fecha de última reevaluación

- Estadio 1
- Estadio 2
- Estadio 3
- Estadio 4

### Profilaxis para enfermedad oportunistas

- Sí (especificar cuál)
- No

### Carga viral al ingreso

- Detectable (> 50 copias/mL)
- Indetectable (< 50 copias/mL)

### Carga viral en la fecha de última reevaluación

- Detectable (> 50 copias/mL)
- Indetectable (< 50 copias/mL)