



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA INDUSTRIAL

**DESARROLLO DE UN MODELO DE CLASIFICACIÓN DEL NIVEL DE
ADHERENCIA A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PARA PACIENTES DE
VIH/SIDA DE LA FUNDACIÓN ARRIARÁN**

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE INGENIERO CIVIL INDUSTRIAL

YERKO ANTONIO JEREMÍAS SQUADRITO BELTRÁN

PROFESORA GUÍA:
ROCÍO RUIZ MORENO

MIEMBROS DE LA COMISIÓN:
MARÍA JOSÉ CONTRERAS ÁGUILA
BLAS DUARTE ALLEUY

SANTIAGO DE CHILE
2021

RESUMEN DE LA MEMORIA PARA OPTAR
AL TÍTULO DE INGENIERO CIVIL INDUSTRIAL
POR: **YERKO ANTONIO JEREMÍAS SQUADRITO BELTRÁN**
FECHA: 2021
PROF. GUÍA: ROCÍO RUIZ

DESARROLLO DE UN MODELO DE CLASIFICACIÓN DEL NIVEL DE ADHERENCIA A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PARA PACIENTES DE VIH/SIDA DE LA FUNDACIÓN ARRIARÁN

En los últimos años, el VIH/SIDA ha llegado a cifras alarmantes en nuestro país, con el mayor aumento del índice de contagios de la región. A nivel mundial, ONUSIDA ha propuesto una serie objetivos para acelerar el control de la pandemia. Uno de los grandes desafíos que presentan los gobiernos para cumplir estos objetivos es que los pacientes mantengan un alto nivel de adherencia durante su terapia antirretroviral (TAR), el principal tratamiento para pacientes de VIH/SIDA.

Adherencia es un concepto médico que suele definirse como el grado en que los pacientes toman medicamentos según lo prescrito por sus médicos. En el caso de la TAR, se requieren niveles de adherencia extremadamente altos para su éxito. Un nivel subóptimo de adherencia, además de no frenar el desarrollo de la enfermedad, también es causa del desarrollo de resistencia a los fármacos recetados.

El objetivo del presente trabajo consiste en investigar la factibilidad de la implementación de algoritmos de aprendizaje de máquina para clasificar el nivel de adherencia a TAR para pacientes de la Fundación Arriarán, uno de los principales centros de atención integral para personas que viven con VIH/SIDA en Chile.

Debido a limitantes técnicas asociadas a la naturaleza de los datos utilizados, para robustecer el análisis se construyeron tres etiquetados: de cinco, cuatro y dos niveles de adherencia. Para cada etiquetado fueron entrenados cuatro modelos de clasificación distintos, de los cuales ninguno mostró un desempeño superior al resto en más de un etiquetado. Los mejores resultados según las métricas de *weighted recall* y *recall*, fueron obtenidos por Random Forest (38,4%/22,6%), Support Vector Machine (30,8%/29,9%) y Naive Bayes (54,4%/53,3%), respectivamente para los etiquetados de cinco, cuatro y dos niveles.

Tras investigar del estado del arte respecto a herramientas de medición y variables que impactan la adherencia, a través del presente trabajo se sugiere modernizar el proceso de recolección de datos, ampliando el número y calidad de variables consideradas, como también la selección de un método de medición de adherencia coherente con los resultados esperados del proyecto. Para una próxima iteración de los modelos, se sugiere simplificar el problema a una clasificación binaria, considerando la temporalidad de las variables, y explorando modelos de caja negra.

Por medio de un análisis de costos en los sistemas de salud público y privado del país, se demostró que el impacto económico de eliminar completamente la subadherencia de los pacientes es incierto, fluctuando entre un gasto de \$5.500 millones, hasta un ahorro de \$9.000 millones para todo el sistema. Pese a lo anterior, los beneficios sociales directos e indirectos, como la reducción de las tasas de contagio y mortalidad de la enfermedad, son más que suficientes para justificar la inversión en el desarrollo de modelos predictivos del comportamiento de adherencia a TAR de los pacientes, pues estos permitirían generar intervenciones de alto impacto focalizadas en aumentar la adherencia.

Para todas las personas a quienes la sociedad les ha fallado.

Agradecimientos

Quiero agradecer a cada una de las personas que de alguna manera han contribuido a ser quien soy hoy. Desde mi familia más cercana, hasta los completos extraños con quienes alguna vez he compartido una sonrisa.

Gracias a mis profesores y profesoras, y a toda persona que estuvo involucrada de alguna manera en mi educación. Su vocación me ha servido de ejemplo para siempre buscar la pasión en todo lo que hago.

Gracias a mis compañeros y compañeras, amigos y amigas del colegio. Pese a que la vida nos vaya separando poco a poco, nunca dejarán de ocupar un lugar especial en mi corazón.

Gracias a mi familia, a mis papás, a mis abuelos, a mis tíos, a mi hermana y a mi nuevo pequeño hermanito. Gracias por ser las personas únicas y maravillosas que son. Gracias por soportarme, por enseñarme valores, por regalarme, por brindarme un espacio de amor infinito y la mejor crianza que podría haber deseado. En particular, gracias al Tatá, por mostrarme el hombre en que me quiero convertir. Sé que en estos momentos estarías con el pecho inflado de orgullo.

Gracias a mis amigos y amigas de la U. Gracias por todas las risas, los carretes, los viajes y el apaño. Gracias por hacer de estos años un recuerdo que atesoraré toda mi vida. No se imaginan lo importantes que son para mí, y pese a que insistan en recordarme lo yeta que soy, estar rodeado de personas como ustedes me hace sentir la persona más afortunada del mundo. Por muchos años más de amistad.

Tabla de Contenido

1. Introducción	1
1.1. Antecedentes generales	1
1.1.1. La epidemia del VIH	1
1.1.2. La importancia de la adherencia	3
1.2. Apoyos institucionales	5
1.2.1. Web Intelligence Centre	6
1.2.2. Fundación Arriarán	6
1.3. Planteamiento del problema y justificación	6
1.4. Hipótesis de investigación	8
1.5. Objetivos	8
1.5.1. Objetivo general	8
1.5.2. Objetivos específicos	9
1.6. Metodología	9
1.7. Alcances	10
1.8. Resultados esperados	11
2. Marco Conceptual	12
2.1. Conceptos médicos relevantes	12
2.1.1. Virus y retrovirus	12
2.1.2. Virus de la inmunodeficiencia humana	12
2.1.3. Terapia antirretroviral	13
2.1.4. Estado serológico	15
2.1.5. Fallo virológico	15
2.2. Descubrimiento de conocimiento en base de datos - Metodología KDD	16
2.3. Aprendizaje de máquina supervisados y modelos propuestos	17
2.3.1. Árboles de decisión	17
2.3.2. Random forest	18
2.3.3. Support vector machine	18
2.3.4. Naive Bayes	19
2.3.5. Regresiones logísticas	19
2.4. Otros conceptos relevantes	20
2.4.1. Matriz de confusión	20
2.4.2. Accuracy, precision y recall	20
2.4.3. Validación cruzada	21
2.4.4. Balanceo de datos	22
2.4.5. ANOVA de una vía	23
2.5. Datos	23

3. Estado del arte	27
3.1. Herramientas de medición de adherencia	27
3.1.1. Medication Event Monitoring System (MEMS)	27
3.1.2. Conteo de pastillas	29
3.1.3. Auto-reporte: escalas y cuestionarios de adherencia	30
3.1.4. Métodos mixtos	33
3.2. Variables que impactan la adherencia	34
3.3. Modelos clasificadores de adherencia	36
3.4. Impacto económico de la adherencia	38
4. Desarrollo metodológico	40
4.1. Pre-procesamiento	40
4.1.1. Formulación de los etiquetados	40
4.1.1.1. Aproximación del porcentaje de adherencia	40
4.1.1.2. Etiquetado según experta de la fundación	41
4.1.1.3. Etiquetado en base a cuartiles	41
4.1.1.4. Etiquetado por presencia en ALARMA_LAB	41
4.1.2. Transformación de variables dinámicas	42
4.1.2.1. Conteo de fallos virológicos	42
4.1.2.2. Variables calculadas a partir del conteo de CD4	43
4.1.2.3. Régimen de fármacos	43
4.1.3. Procesamiento de TBLBASIC	44
4.1.4. Unificación de las fuentes de información	44
4.2. Análisis exploratorio de los datos	46
4.2.1. Análisis descriptivo y gráfico	46
4.2.2. Análisis de diferencia de medias (ANOVA)	54
4.3. Desarrollo de los modelos	54
4.3.1. Definición de variables	55
4.3.2. Estructura y optimización de los modelos	55
4.3.3. Entrenamiento y resultados	55
5. Discusión	57
5.1. Aproximaciones utilizadas para la variable dependiente: porcentaje de adherencia calculado y adherencia binaria	57
5.2. Temporalidad de la adherencia	58
5.3. Escasez de variables explicativas de la adherencia y modelamiento del problema	59
6. Análisis de impacto social y económico	60
6.1. Impacto social e individual	60
6.2. Impacto económico	61
6.2.1. Estimación de las fuentes de gasto	61
6.2.2. Estimación del impacto económico de la adherencia a TAR en Chile	65
6.2.3. Impacto económico de transformar un paciente no adherente en adherente	67
6.2.4. Escenarios para la oportunidad total	68
7. Conclusiones	69
7.1. Desarrollo metodológico	69

7.1.1.	Análisis exploratorio y pre-procesamiento	69
7.1.2.	Desarrollo de los modelos	69
7.2.	Análisis de impacto social y económico	69
7.3.	Conclusión del trabajo	70
7.4.	Sugerencias y pasos a seguir	70
7.4.1.	Innovar en la recolección de información	70
7.4.2.	Ampliar el número y calidad de variables	71
7.4.3.	Seleccionar un método de medición de adherencia	71
7.4.4.	Simplificar el problema de clasificación	72
7.4.5.	Modelar considerando temporalidad de las variables	72
7.4.6.	Explorar modelos de caja negra	72

Bibliografía		73
---------------------	--	-----------

Índice de Tablas

2.1.	Ejemplo de matriz de confusión genérica.	20
2.2.	Descripción de columnas de TBL_LAB_RNA. Fuente: Elaboración propia. . .	24
2.3.	Descripción de columnas de TBL_LAB_CD4. Fuente: Elaboración propia. . .	24
2.4.	Descripción de variables de TBLBASIC. Fuente: Elaboración propia.	25
2.5.	Descripción de variables de TBL_ART_auditoria. Fuente: Elaboración propia.	25
2.6.	Descripción de variables de ALARMA_LAB. Fuente: Elaboración propia . . .	26
3.1.	Cuestionario MAQ (traducido). Fuente: [45]	31
3.2.	Cuestionario SMAQ (traducido). Fuente: [36]	31
3.3.	Cuestionario SEAMS (traducido). Fuente: [58]	32
3.4.	Resumen de variables predictoras de adherencia a TAR. Fuente: Elaboración propia.	36
4.1.	Intervalos para el etiquetado en base a cuartiles. Fuente: Elaboración propia. .	41
4.2.	Intervalos para el etiquetado en base a cuartiles. Fuente: Elaboración propia. .	41
4.3.	Descripción del etiquetado ALARMA_LAB. Fuente: Elaboración propia. . . .	42
4.4.	Nomenclatura utilizada para procesamiento de TBL_ART_auditoria. Fuente: Elaboración propia	44
4.5.	Cantidad de pacientes por nivel de adherencia para etiquetado por cuartil. Fuen- te: Elaboración propia.	45
4.6.	Cantidad de pacientes por nivel de adherencia para etiquetado por experta. Fuente: Elaboración propia.	45
4.7.	Cantidad de pacientes por nivel de adherencia para etiquetado por presencia en ALARMA_LAB. Fuente: Elaboración propia.	45
4.8.	Columnas de las tablas finales para el entrenamiento de los modelos. Fuente: Elaboración propia	46
4.9.	Comparación entre variables categóricas. Fuente: Elaboración propia.	47
4.10.	Correlaciones entre etiquetados y variables independientes. Fuente: Elaboración propia.	50
4.11.	Medias de variables significativas para el etiquetado por cuartil de adherencia. Fuente: Elaboración propia.	54
4.12.	Medias de variables significativas para el etiquetado por experta de la fundación. Fuente: Elaboración propia.	54
4.13.	Medias de variables significativas para el etiquetado por presencia en ALAR- MA_LAB. Fuente: Elaboración propia.	54
4.14.	Métricas de <i>recall</i> para el entrenamiento de los modelos. Fuente: Elaboración propia.	56
6.1.	Inflación histórica Chile (IPC). Fuente: Inflation.eu.	62

6.2.	Resumen de gastos relacionados al tratamiento TAR en los sistemas público y privado de salud. Fuente: Elaboración propia.	65
6.3.	Extracto: Características de pacientes y costos de atención, por cuartil de adherencia. Montos en USD. Fuente: [46].	66
6.4.	Impacto porcentual de la adherencia sobre los gastos de tratamiento (en base a los montos de [46]). Montos en USD. Fuente: Elaboración propia.	66
6.5.	Gastos anuales diferenciados estimados entre pacientes adherentes y no adherentes. Montos en millones de pesos chilenos. Fuente: Elaboración propia. . . .	67
6.6.	Escenarios para cantidad de pacientes adherentes y no adherentes, diferenciado por sector público y privado. Fuente: Elaboración propia.	67
6.7.	Escenarios para el impacto de transformar un paciente no adherente en adherente, diferenciado por sector público y privado. Fuente: Elaboración propia. . .	68
6.8.	Escenarios para la oportunidad total del proyecto en el sistema de salud. Fuente: Elaboración propia.	68

Índice de Ilustraciones

1.1.	Cambio porcentual en nuevas infecciones de VIH, por país, Latino América, 2010-2018. Fuente: Estimaciones ONUSIDA 2019.	3
1.2.	Probabilidad de resistencia según el porcentaje de adherencia y la clase de TAR. Fuente: [6].	5
2.1.	Gráfico generalizado de la relación entre carga viral y la cantidad de Linfocitos T CD4. Fuente: Oscillations in a Model for HIV Infection with Three Intracellular, Mohamed Omar, African Institute for Mathematical Sciences.	13
2.2.	Clasificación del estado de avance del VIH/SIDA, según conteo de linfocitos T CD4 y enfermedades oportunistas. Fuente: [20]	14
2.3.	Diagrama de TAR recomendado. Fuente: [20]	15
2.4.	Repaso del proceso KDD. Fuente: [29]	17
2.5.	Ejemplo simple de clasificación entre etiquetas de ausente o presencia del patógeno <i>P. menziesii</i> utilizando factores descriptivos de las montañas al norte de Utah. Fuente: [43]	18
2.6.	Ejemplo de representación visual de una clasificación por SVM.	19
2.7.	Ejemplo de validación cruzada <i>Stratified-K-fold</i> . Fuente: StratifiedKFold v.s KFold v.s StratifiedShuffleSplit	22
2.8.	Ejemplo de SMOTE. Fuente: SMOTE for Imbalanced Classification with Python	23
3.1.	Pastillero electrónico “MEMS Cap”, producido por la compañía AARDEX Group	28
3.2.	Ejemplo de algoritmo para el cálculo de adherencia compuesta. Fuente: [40].	34
4.1.	Mapa de calor de correlaciones entre variables para el etiquetado por cuartil. Fuente: Elaboración propia.	47
4.2.	Mapa de calor de correlaciones entre variables para el etiquetado por experta. Fuente: Elaboración propia.	48
4.3.	Mapa de calor de correlaciones entre variables para el etiquetado por presencia en ALARMA_LAB. Fuente: Elaboración propia.	48
4.4.	Distribución de las variables no categóricas según la presencia en ALARMA_LAB. Fuente: Elaboración propia.	51
4.5.	Distribución de las variables no categóricas según el nivel de adherencia en el etiquetado de cuartil. Fuente: Elaboración propia.	52
4.6.	Distribución de las variables no categóricas según el nivel de adherencia en el etiquetado de experta. Fuente: Elaboración propia.	53
6.1.	Fuente: Informe VIH/SIDA Cobertura GES y Estadísticas (Constanza Forascepi, 2018).	62
6.2.	Lista de los 10 medicamentos que generan el mayor gasto al sector público de salud el 2016. Fuente: DESAL y CENABAST.	63

6.3.	Protección financiera síndrome de la inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA.	
	Fuente: [19].	64

Capítulo 1

Introducción

El presente trabajo de título se desarrolla bajo la tutela del Web Intelligence Centre (WIC), como una investigación dirigida a estudiar la factibilidad de realizar predicciones del comportamiento de los pacientes en tratamiento contra el VIH/SIDA de la Fundación Arriarán.

1.1. Antecedentes generales

1.1.1. La epidemia del VIH

La epidemia del VIH/SIDA fue reconocida por primera vez el año 1981, cuando el US Centers for Disease Control and Prevention reportó cinco casos de neumonía causada por neumocistitis jirovecii en hombres homosexuales de Los Ángeles [30], infección característica de deficiencias del sistema inmune. En tan solo cuatro años, 17.000 casos del llamado síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fueron reportados a la World Health Organization, provenientes de 71 países [51]. Durante la década de los 80' y comienzos de los 90', la clase política mundial mostró resistencia para aceptar la amenaza pandémica de una enfermedad cuyo mecanismo de transmisión principal consistiera en el acto sexual y en el uso compartido de agujas, causando que distintos gobiernos negaran estos y otros factores de riesgo. Para el 2007, cada país del mundo reportó población infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), retrovirus causante del SIDA. Hasta entonces, cerca de 60 millones de hombres, mujeres y niños habían sido infectados por el virus, y cerca de 25 millones habían muerto por causas relacionadas al SIDA [42].

Durante el fin del siglo XX, el aumento de la atención mediática recibida por la pandemia provocó un incremento de la inversión para el desarrollo de una cura. La aparición de terapias antirretrovirales (TAR), capaces de disminuir la concentración del virus en la sangre hasta llegar a niveles indetectables, permitió reducir la mortalidad del virus significativamente.

La concentración del virus en la sangre o carga viral corresponde a la cantidad de copias del virus por mililitro (mL) de sangre, indicador que varía según la etapa de infección por VIH en la que se encuentre el paciente. En la primera fase de contagio, es decir, durante los primeros meses desde la infección, la carga viral puede llegar a más de 1.000.000 de copias por mL de sangre. Con la respuesta del sistema inmune, este valor es controlado y disminuye drásticamente después del segundo o tercer mes desde la infección. Los pacientes suelen iniciar TAR con una carga viral entre 50.000 y 100.000 copias/mL, esto es, durante

la segunda fase de contagio. En caso de no iniciar o abandonar el tratamiento, la carga viral seguirá aumentando hasta causar el colapso del sistema inmune. Esto se conoce como la tercera fase de infección por VIH o SIDA, la cual se alcanza en un período de 2 a 10 años, y abre paso a infecciones oportunistas que eventualmente causarán la muerte del paciente.

El inicio oportuno de TAR junto a su debido seguimiento, implicará la reducción de la carga viral a niveles inferiores a 20-50 copias/mL, valor indetectable por las pruebas de laboratorio. Este estado, conocido como supresión viral, puede alcanzarse tras tres meses continuados de TAR, permitiendo que el paciente pueda llevar una vida normal, eliminando la posibilidad de aparición de enfermedades oportunistas y disminuyendo notablemente el riesgo de contagio a otras personas. Sin embargo, esto no significa que el paciente esté curado, y cualquier interrupción al tratamiento significará un aumento en la carga viral y posterior desarrollo de la enfermedad.

Gracias al surgimiento y desarrollo de la TAR, sólo entre 1994 y 1998, la mortalidad anual del VIH/SIDA pasó de 20,2% a 8,4% [44]. En el mundo, el peak de muertes anuales relacionadas con el SIDA fue alcanzado el año 2004, con aproximadamente 1,4 millones de defunciones. Con la reducción del costo del tratamiento y el aumento de la accesibilidad a este, las cifras actuales muestran que este indicador ha sido reducido en más de un 56%, hasta alcanzar alrededor de 770.000 muertes el 2018 [49].

El desarrollo de la pandemia ha generado esfuerzos a nivel global por combatirla. ONU-SIDA, es el proyecto de la Organización de Naciones Unidas que desde 1996 ha coordinado acciones de esfuerzo común para eliminar el VIH definitivamente. La meta actual de ONU-SIDA es poner fin a la epidemia antes del año 2030, para lo cual han planteado objetivos como la iniciativa “90-90-90”. Esta plantea que, para fines del 2020, el 90% de las personas con VIH conozcan su estado serológico¹, el 90% de las personas diagnosticadas con el VIH reciban terapia antirretroviral continuada, y el 90% de las personas que reciben terapia antirretroviral tengan supresión viral [2].

En Latino América, durante el 2018 hubo alrededor de 100.000 nuevos contagios de VIH, implicando un aumento de un 7% en esta cifra en contraste con el año 2010. Para el caso de Chile, en el mismo intervalo de tiempo, el número anual de nuevos casos ha presentado el mayor crecimiento dentro de la región, con un incremento de un 34%. El último informe de datos de ONUSIDA [50] indicó que, durante el 2018, se estima que en Chile vivían entre 63.000 y 78.000 personas con VIH, hubo un total de 5.000 nuevas infecciones y 590 muertes relacionadas al SIDA. Del total de infectados, sólo un 82% se encontraba diagnosticado y un 63% tratándose con TAR. Sin embargo, según este informe, se desconoce la proporción de pacientes que han logrado una carga viral indetectable.

¹ Indica la presencia de anticuerpos contra el VIH en la sangre. Una persona seropositiva corresponde a un individuo que ha entrado en contacto con el virus.

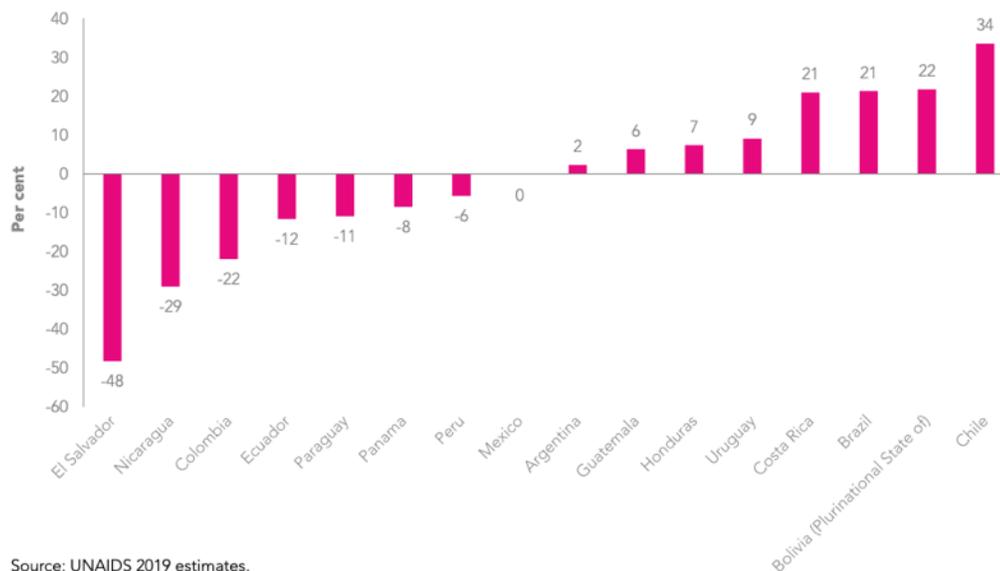


Figura 1.1: Cambio porcentual en nuevas infecciones de VIH, por país, Latino América, 2010-2018. Fuente: Estimaciones ONUSIDA 2019.

1.1.2. La importancia de la adherencia

Pese a que las terapias antirretrovirales han alcanzado un desarrollo que teóricamente asegura una carga viral indetectable para pacientes en tratamiento, en la práctica, alcanzar este estado presenta diversas dificultades. Los fracasos de TAR suelen catalogarse según su origen, el cual puede ser virológico, relacionado con aumentos de la carga viral; inmunológico, relacionado con la respuesta del sistema inmune; clínico, referido a la aparición de enfermedades oportunistas características de la progresión de una infección por VIH; o una combinación de los tres [47]. Por otro lado, cada categoría de estos fallos puede tener distintas causas, entre ellas, las más usuales son resistencia del paciente a las drogas recetadas, pobre absorción de medicamentos, dosis inadecuadas, interacciones desfavorables entre las drogas y **baja adherencia al tratamiento**. En el presente trabajo de título se profundizará en este último concepto, el cual es ampliamente reconocido como la principal causa del fallo de TAR [6].

Adherencia es un concepto utilizado ampliamente en medicina, y suele definirse como el grado en el que los pacientes toman medicamentos según lo prescrito por sus médicos [54]. Diferentes estudios han formulado métricas de adherencia para también incorporar el seguimiento de otras indicaciones médicas, como, por ejemplo, restricciones en la dieta, rutinas de ejercicios u otros hábitos del paciente. En el contexto del tratamiento contra el VIH, adherencia hace referencia al comportamiento del paciente ante el consumo de la combinación de fármacos indicados para TAR. Para medir adherencia, usualmente se calcula un porcentaje a partir de las dosis consumidas divididas por las dosis totales para un período de tiempo. La literatura ha evaluado herramientas de medición de adherencia de diferente complejidad para lograr estimar este porcentaje, cada una con sus beneficios, costos y sesgos asociados, las cuales se abordarán en la sección 3.1. Establecer un consenso en la forma de medir adherencia no ha sido posible debido a que no existe un método estrictamente superior a los demás en

cada uno de estos campos. Universalmente, los métodos más comunes incluyen conteo de pastillas, auto reporte, monitoreo electrónico, monitoreo de la concentración de fármacos en la sangre, entre otros [6]. Sin embargo, en entornos de recursos limitados, como es el caso de nuestro país, la medición de adherencia suele realizarse a través del auto reporte, esto significa, a través de la consulta directa al paciente sobre el número de pastillas no consumidas durante un periodo de tiempo arbitrario. En particular, el auto reporte ha demostrado ser una fuente de sobreestimación de la adherencia [41], y pese a su baja fiabilidad, suele ser utilizado tanto en la práctica como en estudios debido a su bajo costo de implementación y a su relación con patrones de adherencia en los pacientes [8, 6]. La terapia antirretroviral es un tratamiento que, en general, requiere de un alto nivel de adherencia para maximizar la probabilidad de alcanzar la supresión viral. Para efectos de este trabajo de título, se considerará supresión viral, o carga viral indetectable, niveles inferiores a 200 copias del virus por mililitro de muestra sanguínea.

Adherencia y resistencia a medicamentos

La resistencia a medicamentos contra el VIH es un tema que ha cobrado relevancia en la discusión clínica y de políticas públicas. El origen de la resistencia a estos fármacos se suele clasificar en resistencia adquirida y resistencia transmitida, ambas relacionadas a la capacidad de mutación del virus. Se habla de resistencia transmitida cuando un individuo es originalmente contagiado por una cepa del virus resistente a drogas, mientras que una resistencia adquirida se refiere a la proliferación de una mutación resistente del virus dentro de un individuo originalmente contagiado por una cepa no resistente. Una adherencia a tratamiento distinta a la óptima ha demostrado una estrecha relación con el surgimiento de resistencia adquirida en pacientes en TAR. Se trata de una relación compleja, pero que en términos generales se explica debido a que los fármacos bloquean el proceso de replicación de la cepa de VIH no resistente, pero no la replicación de una mutación resistente. Esto permite que la mutación resistente se vuelva predominante en la población viral al interior del paciente, proceso potenciado cuando la carga viral aumenta debido a una adherencia no óptima [6]. La relación entre adherencia y resistencia es diferente para los distintos tipos de fármacos utilizados en TAR, pero en general sigue una forma de “U invertida”, razón por la cual los pacientes de adherencia moderada son los que presentan mayor riesgo de desarrollar resistencia a los medicamentos [29].

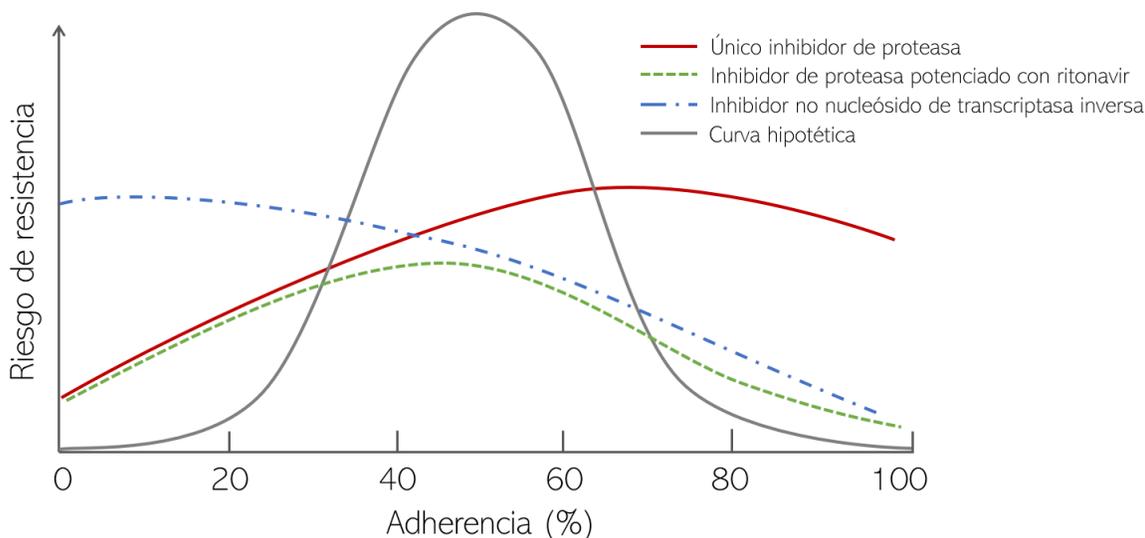


Figura 1.2: Probabilidad de resistencia según el porcentaje de adherencia y la clase de TAR. Fuente: [6].

Dimensión económica de la adherencia

Como se ha mencionado anteriormente, una persona con carga viral indetectable podrá no sólo preservar su función inmune e incrementar su esperanza de vida, sino que también reducirá la posibilidad de transmitir la enfermedad a nuevos individuos. Además, lograr una carga viral indetectable es de conveniencia desde la perspectiva de la inversión pública. En Chile, según cifras del Minsal, durante el 2016 se destinaron \$58 mil millones para la compra de medicamentos para tratar el VIH/SIDA, correspondientes a un 11% del gasto total del Estado en fármacos. Es decir, buscar una carga viral indetectable no sólo presenta beneficios respecto de la calidad de vida de los pacientes y el control de la pandemia, sino que también desde la perspectiva de la inversión pública. Ya se ha expuesto cómo un bajo nivel de adherencia corresponde al principal desafío para lograr una carga viral indetectable, y también su relación con el surgimiento de resistencia a los distintos medicamentos utilizados en TAR. Otra dimensión económica y de bienestar surge respecto a este último punto, ya que cuando un paciente se vuelve resistente a los medicamentos usuales utilizados en TAR, será necesario recurrir a fármacos más caros y con mayor cantidad de efectos secundarios adversos para volver a controlar la carga viral². Esto a su vez, puede dificultar aún más que el paciente alcance niveles óptimos de adherencia.

1.2. Apoyos institucionales

² Ver 6.3, donde el ítem “Esquemas terapéuticos con antirretrovirales de rescate en personas de 18 años y más” indica que los medicamentos recetados a personas que presenten un fracaso en al menos 2 líneas de tratamiento TAR son casi 3 veces más caros

1.2.1. Web Intelligence Centre

El presente trabajo de título se desarrolla bajo la tutela a del Web Intelligence Centre (WIC), centro de investigación aplicada de la Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas de la Universidad de Chile.

El WIC fue fundado el año 2010 por el profesor Juan Velázquez, investigador de Instituto de Sistemas Complejos de Ingeniería (ISCI), quien actualmente dirige el centro junto a Rocío Ruiz, directora ejecutiva, y Felipe Vera, director de tecnología. El WIC, ubicado en Domeyko 2367, Santiago, cuenta con 20 trabajadores de distintas profesiones. El centro ofrece servicios de analítica y ciencia de datos, inteligencia de negocios, desarrollo de software y consultoría en inteligencia artificial, arquitectura e ingeniería de datos.

Durante su historia, el WIC ha desarrollado proyectos para diferentes rubros, de los cuales destacan Kefuri, sistema de aviso automático de posibles donantes de órganos; Docode, software que detecta copia y similitud entre textos; Sonama, plataforma de análisis de redes sociales para estudiar la prevalencia de alcohol y marihuana en Chile; y Ruta Digital, programa de Sercotec que busca entregar herramientas tecnológicas de gestión a micro y pequeñas empresas. Actualmente, el WIC pretende convertirse en un actor relevante en el área de data science y sus aplicaciones en salud, para lo que pretenden contar con 3 proyectos transferidos en distintos centros de salud para el 2020 [63].

1.2.2. Fundación Arriarán

Fundación Arriarán, fundada en 1991, es una organización no gubernamental (ONG) cuyo objetivo es la asistencia clínica, docencia, investigación y labores de extensión sobre la epidemia de VIH/SIDA.

Fundación Arriarán posee un convenio de cooperación mutua con el Servicio de Salud Metropolitano Central para la atención de pacientes con enfermedad por VIH, y un convenio de cooperación en docencia de pre y post grado y de investigación médica con la facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La fundación se ubica en Santa Rosa 1234, Santiago, dentro del hospital base del Servicio de Salud Metropolitano Central, el Hospital Clínico San Borja Arriarán. Junto a las dependencias de la fundación, se ubica la Unidad de Infectología de adultos del hospital, con la cual se encuentra integrada. Cuenta con un total de 35 trabajadores y trabajadoras, profesionales en áreas como infectología, inmunología, asistencia social, psicología y enfermería.

Dentro del contexto del presente trabajo de título, se trabajará con la Unidad de Estudios e Investigación Clínica de la Fundación Arriarán, equipo conformado por un médico, una enfermera y un técnico de laboratorio. En particular, el desarrollo de este proyecto será acompañado por Claudia Cortes, especialista en epidemiología del VIH, profesora asociada de la Universidad de Chile, e investigadora de la fundación, con una trayectoria que involucra su participación en más de 20 estudios [1].

1.3. Planteamiento del problema y justificación

El personal de la fundación muestra especial preocupación respecto a la adherencia de sus pacientes. Ellos estiman que alrededor de un 10% y un 15% de los pacientes presentan niveles subóptimos de adherencia. Además, manejan la hipótesis de que es factible identificar

pacientes con riesgo de incurrir en niveles subóptimos de adherencia, por medio de variables de ingreso y tratamiento de los pacientes que actualmente son registradas por la fundación.

Fundación Arriarán recibe financiamiento estatal, por lo que debe adaptarse a presupuestos y regirse por normativas ministeriales, las cuales indican que los pacientes deben asistir a control médico entre 2 y 3 veces al año. Esta periodicidad ha mostrado ser insuficiente para identificar y tomar medidas tempranas respecto a un paciente en el cual se haya identificado un bajo nivel de adherencia a tratamiento, lo cual solo permite actuar en respuesta a dicho comportamiento, y no de manera preventiva. No tomar medidas preventivas adecuadas muchas veces conduce a una intervención tardía, lo cual puede llegar a ser determinante del fracaso de un tratamiento por TAR. Por otro lado, las normativas ministeriales exigen que los medicamentos relacionados a TAR se entreguen mensualmente a los pacientes, con la cantidad de dosis exactas para dicho período. Este formato de entrega presenta múltiples desafíos considerando los variados estilos de vida de los pacientes de la fundación. Otra hipótesis del personal de la fundación es que este formato de entrega de pastillas es perjudicial principalmente para personas en actividades laborales demandantes y para pacientes que residen lejos del centro asistencial en que opera la organización.

Actualmente, Fundación Arriarán registra dos indicadores relacionados a la adherencia a tratamiento. El primero, corresponde al registro de la cantidad de días de retraso en el retiro de medicamentos por parte de los pacientes. Los medicamentos son puestos a disposición de retiro 5 días hábiles antes del fin de cada mes, plazo en que los pacientes deben asistir al laboratorio para reclamarlos. En caso de que un paciente no retire sus medicamentos a tiempo, se activa una alarma que registrará la cantidad de días de atraso hasta el retiro. Estos datos son registrados en una base de datos del laboratorio. Además, cada vez que un paciente en TAR realiza el retiro de sus medicamentos, es consultado por personal del laboratorio para conocer la cantidad de dosis olvidadas en los últimos 100 días. Con este número se crea un porcentaje de adherencia, el cual corresponde al segundo indicador. Sin embargo, este indicador es registrado en papel. Considerando que se cuentan con registros mensuales para cada uno de los más de 5.000 pacientes de la fundación, datos que han sido registrados por más de 10 años, se vuelve infactible transcribir tal volumen de información dentro de los plazos establecidos para el presente trabajo de título.

El Web Intelligence Centre, tras realizar un diagnóstico general en conjunto a la fundación, plantea la posibilidad de desarrollar un modelo capaz de clasificar el comportamiento de adherencia de cada paciente, en base a las características sociodemográficas y de tratamiento registradas por la fundación. Esto permitiría planificar intervenciones tempranas para pacientes catalogados como no-adherentes a tratamiento, aumentando la probabilidad de éxito del tratamiento y la esperanza de vida de los pacientes. Como consecuencia, esto significaría optimizar la inversión pública por medio de la disminución del número de pacientes resistentes a fármacos simples y la prevención de nuevos contagios.

El presente trabajo de título a se centra en el desarrollo de las primeras iteraciones del modelo descrito, buscando determinar las variables más importantes que inciden en la adherencia de los pacientes de Fundación Arriarán, como también proponer nuevas herramientas y métricas que podrían alimentar y mejorar la capacidad predictiva de futuros modelos. Esto permitirá la elaboración de propuestas de intervenciones tempranas por parte del personal médico que busquen impactar positivamente en la adherencia.

Según el Estudio del Gasto del VIH-SIDA 2005, en Chile se invirtió un 0,9% del gasto total del país en VIH para financiar hospitalizaciones producto de enfermedades oportunistas relacionadas con el SIDA. Así, considerando que, según cifras de Fonasa, en 2017 el sistema

público destinó 82.107 millones de pesos para prestaciones relacionadas al VIH-SIDA, se puede estimar que la inversión hospitalaria, ajustada por el IPC actual, es de aproximadamente \$800.000.000 anuales. Bajo el supuesto de que todas las hospitalizaciones de esta categoría son producto de adherencia subóptima, se puede considerar este monto como una cota inferior de la valorización anual del presente proyecto. A esta valorización faltaría incorporar los ahorros implícitos asociados a la supresión viral de los pacientes, por ejemplo, ahorros por prevención de contagios, y ahorros en medicamentos específicos para pacientes que hayan desarrollado resistencia adquirida a los medicamentos tradicionales. Además, el proyecto posee un impacto que involucra directamente el bienestar y esperanza de vida de los pacientes de VIH-SIDA.

La adherencia, como ya se ha mencionado, es un tema ampliamente estudiado en la medicina general, tradicionalmente en relación con sus causas y efectos. Son pocos los estudios que abordan la predicción de adherencia por medio de técnicas de aprendizaje de máquina, encontrándose este tipo de aproximaciones solo para enfermedades como Parkinson, insuficiencia cardíaca y cáncer de mamas [27, 33, 60]. Así, el presente trabajo de título propone una aproximación innovadora y cercana al estado del arte, buscando llenar un vacío de conocimiento.

1.4. Hipótesis de investigación

Considerando los puntos expuestos en antecedentes generales y justificación del problema, se plantean las siguientes hipótesis de investigación:

Es posible clasificar el comportamiento de adherencia de los pacientes de la Fundación Arriarán a través del uso de variables explicativas, como variables socioeconómicas, demográficas y de tratamiento médico, dentro de un modelo de clasificación basado en algoritmos de machine learning.

Reconocer el impacto sobre la adherencia de las distintas variables actualmente registradas por la fundación, permitirá el desarrollo de futuros y más elaborados modelos de medición y predicción de adherencia, y la formulación de intervenciones tempranas para pacientes identificados como potenciales no adherentes.

Comprobar esta hipótesis puede marcar un precedente mundial para el origen de una definición consensuada de adherencia a terapia antirretroviral. Esto permitiría una identificación temprana, y desarrollo de intervenciones preventivas, ante comportamientos desfavorables para el éxito del tratamiento.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo general

Desarrollar un modelo clasificador para el nivel de adherencia a tratamiento de pacientes de VIH/SIDA de la Fundación Arriarán, para formular intervenciones tempranas que aumenten la probabilidad de éxito del tratamiento.

1.5.2. Objetivos específicos

1. Investigar el estado del arte respecto a proyectos de medición, clasificación y predicción de adherencia para pacientes de VIH/SIDA y otras enfermedades en el mundo.
2. Seleccionar las variables de mayor incidencia sobre el nivel de adherencia de los pacientes de la Fundación Arriarán
3. Seleccionar, implementar y evaluar distintos modelos de clasificación sobre el nivel de adherencia de los pacientes.
4. Estimar el beneficio social y económico de la implementación de la solución

1.6. Metodología

El paso inicial para el desarrollo de este estudio consiste en una investigación del estado del arte, buscando adquirir conocimientos necesarios para un desarrollo debidamente justificado de las siguientes etapas del proyecto. En particular, la investigación se centrará en: definir las variables más estudiadas en cuanto a su impacto sobre la adherencia de pacientes en TAR; buscar instrumentos que hayan sido aplicados para medir la adherencia; y analizar estudios de predicción o clasificación de adherencia para distintos tratamientos médicos.

Para el desarrollo de los modelos de clasificación, será necesario, a partir de una aproximación del porcentaje de adherencia a TAR de los pacientes, definir una etiqueta a estudiar. Esta se computará utilizando la información del número de días de retraso en el retiro de pastillas, registrada por paciente a través del tiempo en la tabla ALARMA_LAB, parte de la base de datos del laboratorio clínico del Hospital San Borja. El número de días de retraso se asociará a la cantidad de dosis no tomadas por el paciente dentro de un rango de tiempo a definir. Con esto, se calculará un porcentaje de adherencia, cuya distribución será estudiada mediante un análisis estadístico exploratorio. Con los resultados de este análisis, se definirán los porcentajes cohorte para los rangos de adherencia que definirán las etiquetas de nivel de adherencia.

Con la etiqueta definida, se procederá a una consolidación de esta variable y otras fuentes de información de la fundación (TBLBASIC, TBL_LAB_RNA y TBL_LAB_CD4). Así, se unificará toda la información relevante para el problema dentro de una sola tabla. Los datos a utilizar como variables independientes se encuentran registrados en una base de datos Microsoft Access llamada CCASAnet, donde cada paciente es identificado anónimamente a través de un ID único.

Los datos relativos al tratamiento y evolución de síntomas, que se encuentran almacenados en formato de series de tiempo, serán transformados para obtener variables estáticas que resuman la respectiva información de interés para cada paciente, desde el inicio de su tratamiento en la fundación.

Datos como sexo, orientación sexual, nivel educacional, estado de ingreso, tratamientos previos, entre otros, se registran únicamente al momento de ingreso. Una vez consolidados, los datos serán verificados y limpiados, y las variables categóricas se transformarán a binarias, con el fin de obtener un formato aplicable para los futuros modelos.

Apoyado de los resultados de la investigación inicial sobre el estado del arte, se realizará un análisis exploratorio sobre la base de datos consolidada. Así, del total de variables a

disposición por la Fundación Arriarán, se determinarán las más influyentes sobre el nivel de adherencia, las cuales se incorporarán a los futuros modelos.

En caso de ser necesario, se realizará un tratamiento para las clases desbalanceadas presentes en los datos. La base resultante será utilizada para entrenar los modelos de aprendizaje de máquina, descritos en el marco conceptual del presente informe, a través de Python, utilizando librerías como scikit-learn y pandas. Se experimentará con distintas configuraciones de variables e hiperparámetros para cada modelo, en busca de obtener las mejores métricas de recall en los datos de prueba. Para aumentar la confianza de estos indicadores, se implementarán técnicas de validación cruzada.

En base a las conclusiones de la investigación del estado del arte y a los resultados de los modelos entrenados, se generarán recomendaciones para futuras iteraciones del modelo dentro del marco del proyecto del Web Intelligence Centre. Estas no solo considerarán las variables estudiadas en el presente trabajo de título, sino que también considerarán otras sugeridas por la bibliografía. Así, se propondrán nuevas herramientas estadísticas para registrar, por ejemplo, variables psicosociales y emocionales específicas de los pacientes de la Fundación Arriarán.

Finalmente, se realizará una evaluación de impacto social y económico del proyecto. Esta considerará el supuesto de la implementación de modelos e intervenciones tempranas formuladas para aumentar la adherencia de los pacientes de la fundación, lo cual impactaría en el bienestar de los pacientes y en el uso de recursos estatales destinados hospitalizaciones, y detección y tratamiento de nuevos contagios.

1.7. Alcances

El presente trabajo de título se desarrolló exclusivamente con datos aportados por Fundación Arriarán y el laboratorio clínico del Hospital San Borja, correspondientes a registros anónimos de variables de ingreso y tratamiento de sus pacientes de VIH/SIDA. El trabajo se centró en el análisis de las bases de datos manejadas por la fundación, y no consideró la creación de nuevas herramientas de almacenamiento ni plataformas para el manejo de información.

Este estudio buscó aproximar los niveles de adherencia de los pacientes de Fundación Arriarán a través de la información actualmente disponible, es decir, por medio del comportamiento de retiro de pastillas de los pacientes. Incluir la adherencia registrada en papel por la fundación quedó fuera de los alcances, debido a la infactibilidad del procesamiento de esta información dentro de los plazos definidos para este proyecto. El presente acercamiento posee diferentes limitaciones que son abordadas en la discusión de los resultados, pero que se relacionan a la fiabilidad del porcentaje calculado como un indicador de la adherencia de los pacientes.

Es de importancia considerar que este trabajo no busca proponer intervenciones tempranas para impactar la adherencia, sino que pretende servir de insumo para dicho propósito, el cual sería abordado por expertos del área de la salud.

Debido a la naturaleza de los datos manejados por Fundación Arriarán, la implementación directa de modelos predictivos más complejos que los expuestos en el marco conceptual quedó fuera de los alcances de la investigación. Tampoco se utilizarán modelos basados en series de tiempo. Sin embargo, a través del trabajo desarrollado y las conclusiones obtenidas a partir de este, se espera fijar las bases para el futuro desarrollo de modelos predictivos de la

adherencia a terapias antirretrovirales. Esta investigación pretende ser útil para fundamentar la inversión de esfuerzos y recursos en un monitoreo más detallado de la adherencia de los pacientes de la Fundación Arriarán, orientando respecto a nuevas variables de interés para el propósito de predicción de la adherencia. Así, a través de los resultados se espera fomentar una caracterización de los pacientes asociados a diferentes niveles de adherencia, lo cual podría ser información útil dentro del debate de asignación de fondos públicos y logística de distribución de los medicamentos.

1.8. Resultados esperados

Se espera entregar la primera iteración de un modelo clasificador del nivel de adherencia para pacientes de la Fundación Arriarán, entrenado exclusivamente con variables actualmente manejadas por la fundación.

Independiente de los resultados, el modelo será complementado con un análisis de impacto social y económico que contrastará el escenario actual del uso de recursos, con un escenario en que el modelo mencionado sea implementado exitosamente dentro del proceso de atención de la fundación.

También, se entregarán recomendaciones para el desarrollo de futuras iteraciones del modelo, considerando la recolección de nuevas variables y herramientas para la medición de la adherencia de los pacientes de la fundación.

Capítulo 2

Marco Conceptual

2.1. Conceptos médicos relevantes

2.1.1. Virus y retrovirus

Los virus son agentes infecciosos subcelulares, es decir, poseen una estructura más elemental que la de la célula. Se tratan de parásitos intracelulares que invaden una célula huésped con el objetivo de replicarse. La partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa es denominada virión, el cual se caracteriza por contener un genoma de ácido nucleico vírico, que puede ser ADN o ARN. Este genoma contiene la información necesaria para la replicar el virus y producir un nuevo virión al momento de entrar en contacto con una célula susceptible. Los viriones se unen a receptores en la superficie de la célula susceptible, donde a través de distintos procesos liberan su genoma dentro del citoplasma del nuevo huésped. El genoma vírico dirigirá el proceso de división celular de su huésped para generar una progenie de viriones.

Retroviridae corresponde a una familia de virus que infecta tanto a vertebrados como invertebrados. Estos virus, mejor conocidos como retrovirus, reciben su nombre dado que invierten el flujo natural de la información genética, el cual convencionalmente es desde ADN hacia ARN. Los retrovirus contienen un genoma ARN monocatenario, y se replican transcribiéndolo a ADN a través de la enzima transcriptasa inversa. Este ADN se inserta dentro del ADN de la célula huésped, donde se comporta como un gen más, transformándola en un nuevo virión [26].

2.1.2. Virus de la inmunodeficiencia humana

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus que debilita en gran medida el sistema inmune humano. Durante la infección, el virus ataca a una variedad de células, pero en particular, destruye los linfocitos T CD4, que juegan una importante labor en el control de las respuestas inmunitarias.

Durante las primeras semanas de contagio, los pacientes sufren los síntomas de una infección aguda por VIH, caracterizada por la manifestación de un sarpullido y malestares similares a los de una gripe. La segunda fase de contagio consiste en la debilitación del sistema inmune, por medio de la reducción gradual de la concentración de linfocitos T CD4, lo que con el tiempo facilita la aparición de enfermedades o infecciones oportunistas. Normalmente, una persona presenta entre 800 y 1.200 células T CD4 por milímetro cúbico (mm^3)

de sangre. Cuando el número de células por mm^3 disminuye de 500, la mitad de la reserva inmune ha sido destruida, lo que facilita la ocurrencia de distintas enfermedades no mortales, como herpes labiales, condilomas, candidiasis. Cuando este valor llega a ser inferior a 200, el paciente es diagnosticado con síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), etapa también definida por pérdida significativa de peso, diarrea, la presencia de enfermedades oportunistas como toxoplasmosis, neumonía; y cánceres como sarcoma de Kaposi y linfomas, entre otros síntomas.

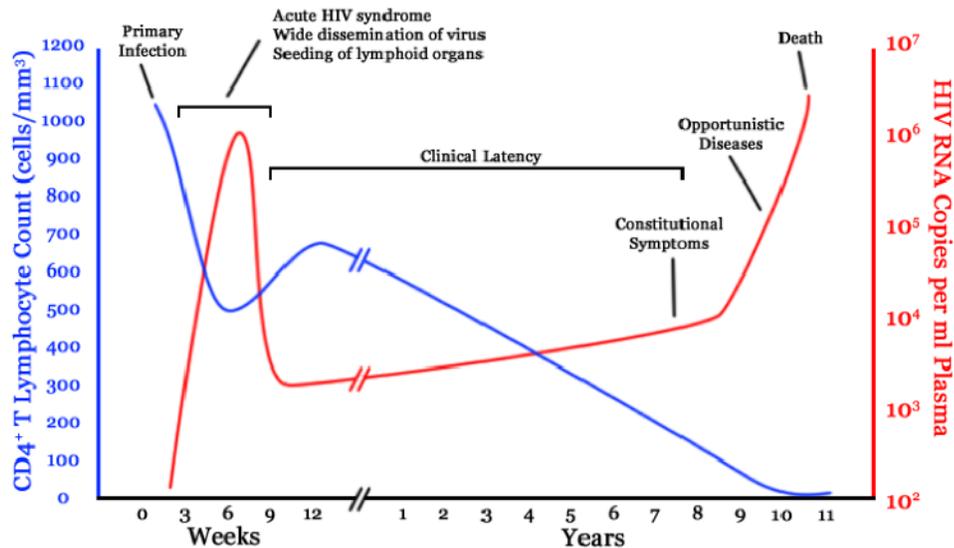


Figura 2.1: Gráfico generalizado de la relación entre carga viral y la cantidad de Linfocitos T CD4. Fuente: Oscillations in a Model for HIV Infection with Three Intracellular, Mohamed Omar, African Institute for Mathematical Sciences.

2.1.3. Terapia antirretroviral

La terapia antirretroviral (TAR) es un tratamiento con medicamentos para el VIH, el cual se recomienda iniciar lo antes posible para todos los pacientes de VIH, quienes tendrán que seguir un estricto régimen diario de pastillas. El objetivo de la TAR es reducir la carga viral de los pacientes, es decir, la cantidad de copias del virus por mililitro de sangre, a niveles indetectables. Inicialmente, el régimen consiste en tres medicamentos, pertenecientes a al menos dos diferentes clases de fármacos contra el VIH. Cada una de estas clases de medicamentos actúa en distintas etapas del ciclo molecular de infección del virus, y es recetado tomando en cuenta los síntomas y condiciones del paciente, etapa de la infección y reacciones a tratamientos previos. Existen también comprimidos que contienen combinaciones de dos o más de estos fármacos, de una o más clases, los cuales son distribuidos y ampliamente utilizados. Los fármacos son recetados en combinaciones específicas según distintos factores como la edad del paciente, el estado de avance de la enfermedad al inicio de TAR, TAR previa, embarazo, alergias o enfermedades crónicas. Dichas combinaciones han sido estudiadas en cuanto a potencia, nivel de adherencia mínimo requerido, toxicidades, reacciones adversas a medicamentos (RAM) y estado de avance de la infección [20]. En el presente estudio, se utilizará la clasificación CDC 1994 para referirse al estado de avance de la infección por VIH,

la cual se expone en la siguiente ilustración.

	Etapa A	Etapa B	Etapa C
	Infección primaria Asintomático LGP	Infecciones y tumores no definitorios	Infecciones y tumores definitorios
1 (>499)			xxx
2 (200-499)			xxx
3 (<200)	xxx	xxx	xxx

xxx: SIDA

Figura 2.2: Clasificación del estado de avance del VIH/SIDA, según conteo de linfocitos T CD4 y enfermedades oportunistas. Fuente: [20]

En Chile, según las recomendaciones de la Guía Clínica AUGE para el VIH/SIDA 2013, el inicio de TAR para pacientes sin exposición previa a antirretrovirales debe consistir en 2 inhibidores de la transcriptasa inversa, y una tercera droga. Los pares de inhibidores recomendados son: Zidovudina y Lamivudina; Abacavir y Lamivudina; o Tenofovir y Emtricitabina. Las terceras drogas recomendadas son: Efavirenz, Atazanavir/ritonavir, Lopinavir/ritonavir, Darunavir/ritonavir o Raltegravir. Para pacientes que hayan desarrollado resistencia, presenten respuestas adversas al tratamiento o presenten condiciones especiales, como un embarazo, es recomendada la receta de otros fármacos específicos. En [32] es posible encontrar una tabla que resume la lista de precios de los distintos fármacos antirretrovirales. De esta se puede concluir que las combinaciones de fármacos recomendadas para pacientes que no hayan sido expuestos a TAR anteriormente, es decir, para pacientes sin resistencia adquirida, son menos costosas que combinaciones para pacientes de condiciones particulares. Modificaciones al tratamiento recetado para cada paciente pueden ir requiriéndose con el paso del tiempo. Estas modificaciones en general se asocian a fallas del tratamiento, ya sea por un aumento de la carga viral o por una disminución de la concentración de linfocitos T CD4, que pueden ser producto de mutaciones del virus. Así, es parte del protocolo impuesto por el Minsal [20] realizar monitoreo de las mutaciones del virus. A continuación, se expone un diagrama que representa el flujo de diagnóstico y tratamiento para pacientes de VIH/SIDA atendidos en Chile.

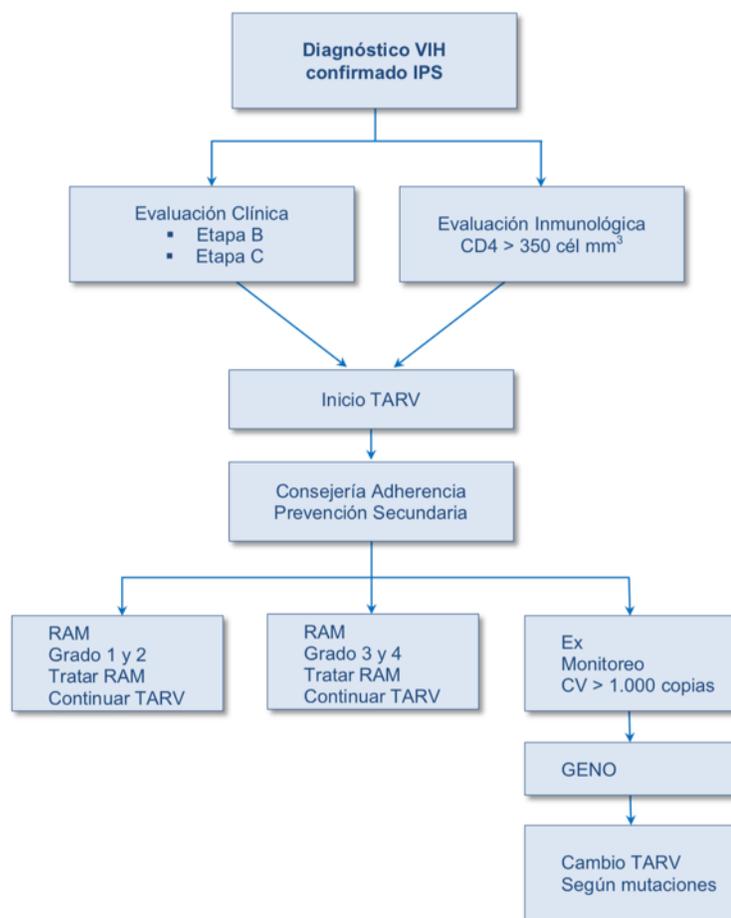


Figura 2.3: Diagrama de TAR recomendado. Fuente: [20]

2.1.4. Estado serológico

El Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. define estado serológico como el “estado en el cual una persona tiene o no tiene anticuerpos detectables contra un antígeno específico, medidos con un análisis de sangre (una prueba serológica). Por ejemplo, VIH-seropositivo significa que una persona tiene anticuerpos detectables contra el VIH; seronegativo significa que una persona no tiene anticuerpos detectables contra el VIH” [21]. Una persona cuya sangre nunca ha estado en contacto con el virus no presenta estos anticuerpos, por lo tanto, se considera seronegativa.

2.1.5. Fallo virológico

El concepto de fallo virológico comprende el aumento sostenido de la carga viral de un paciente con VIH, es decir, de la multiplicación del virus en la sangre. En la práctica, la carga viral de los pacientes puede presentar episodios de viremia transitoria o “blips”, lo cual refiere a un aumento esporádico de la carga viral de un paciente debido a variaciones en la adherencia a TAR. Actualmente, no existe un consenso respecto al número de copias del virus por mililitro de sangre que defina un fallo virológico. Algunas fuentes utilizan como criterio mediciones de carga viral mayores a 50 copias/mL, otras 200, 400 e incluso 1.000 copias/mL,

lo cual suele ser determinado por la precisión de conteo de copias de la maquinaria utilizada para la medición. Sin embargo, la literatura coincide en que se requieren 2 mediciones de carga viral en meses diferentes para determinar correctamente un fallo. La Guía Clínica del plan AUGE recomienda considerar como fallo virológico la presencia de 2 mediciones consecutivas de carga viral de más de 1.000 copias/mL de sangre, tomadas en un plazo máximo de 60 días [20], sin embargo, los expertos de la fundación prefieren utilizar 200 copias/mL como valor crítico. El criterio de los expertos de la fundación será el que se utilizará para el desarrollo del presente proyecto.

2.2. Descubrimiento de conocimiento en base de datos - Metodología KDD

Knowledge Discovery in Databases (KDD) es un marco teórico para el descubrimiento de nuevo conocimiento dentro de bases de datos. Definido como “el proceso no trivial de identificar patrones válidos, novedosos, potencialmente útiles y comprensibles en los datos” [25], KDD trata de una metodología iterativa utilizada para abordar tanto problemas de datos estructurados como no estructurados. KDD será la metodología a seguir para el desarrollo del proyecto. Los pasos involucrados en KDD varían según autor, pero en el presente trabajo se abordarán los descritos por [25]:

- **Aprendizaje sobre el dominio del proyecto.** Se realiza una investigación del estado del arte, con el objetivo de recolectar conocimiento relevante para analizar los datos y construir los modelos desde una perspectiva coherente con la teoría y el objetivo del proyecto.
- **Creación del set de datos objetivo.** Este paso incluye la consolidación de las distintas fuentes de datos y elección de los datos relevantes para el problema a resolver
- **Limpieza y preprocesamiento de los datos.** Paso que incluye el tratamiento de datos faltantes y outliers, en caso de aplicar. Se levanta información sobre los tipos de datos recolectados y se plantearán estrategias para abordar su estudio.
- **Reducción de datos.** Incluye la búsqueda características útiles dentro de los datos, con el fin de reducir el número efectivo de variables a utilizar.
- **Elección del objetivo de la minería de datos.** Se selecciona el objetivo del modelo, el cual, por ejemplo, puede ser de clustering, regresión o clasificación.
- **Elección de un algoritmo de minería de datos.** Se selecciona un algoritmo de data mining afín con las características y el objetivo del proyecto, como también los parámetros apropiados para este.
- **Minería de datos.** Aplicación de los modelos y algoritmos seleccionados, buscando identificar patrones.
- **Interpretación** Análisis crítico de los patrones e insights descubiertos, volviendo a iterar sobre pasos anteriores de ser necesario.

- **Uso del conocimiento adquirido.** Se incorpora el nuevo conocimiento al sistema, tomando acciones basadas en este o documentándolo y reportándolo. En este paso se verifican y chequean conflictos con creencias previas.

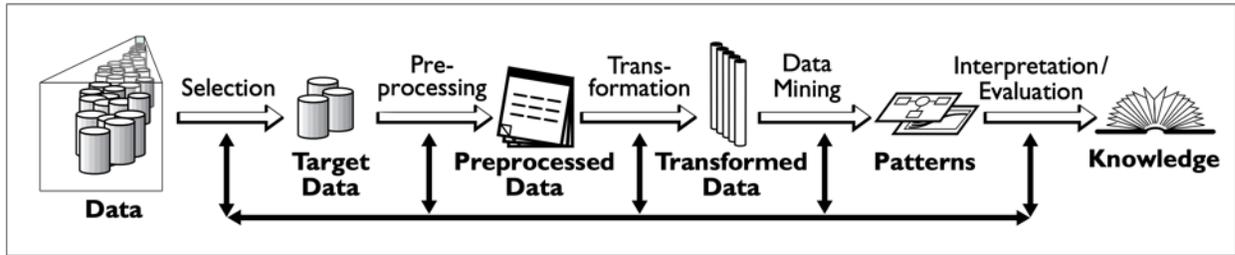


Figura 2.4: Repaso del proceso KDD. Fuente: [29]

2.3. Aprendizaje de máquina supervisados y modelos propuestos

El concepto de aprendizaje de máquina supervisado hace referencia a un conjunto de algoritmos utilizados para realizar predicciones o clasificaciones dado un conjunto de datos, por medio de la deducción de una función. Estos datos se entregan al algoritmo en pares: dato de entrada y dato objetivo. El primero, usualmente consiste en un vector con toda la información de interés pertinente, y el segundo, en una etiqueta o valor correspondiente. Con esta información el algoritmo definirá parámetros para ajustar la función de salida a los valores o etiquetas de los datos de entrenamiento, según diferentes criterios [31].

2.3.1. Árboles de decisión

Los árboles de decisión, o también llamados árboles de clasificación, son modelos de aprendizaje supervisado que adquieren popularidad debido a su parecido al proceso de toma de decisiones humano. Existen diversas variaciones de este tipo de algoritmo, pero su funcionamiento general se basa en generar ramas o cortes para valores particulares de atributos seleccionados, las cuales determinarán filtros lógicos que se aplicarán secuencialmente al set de datos, otorgando una representación gráfica del proceso de clasificación realizado [37]. La siguiente ilustración describe visualmente el proceso de clasificación para determinar la presencia de un determinado patógeno en un determinado sector geográfico. El árbol está compuesto por diferentes nodos, representados por cada uno de los rectángulos. Los nodos de borde grueso representan nodos terminales, mientras que los de borde delgado, un filtro correspondiente a una prueba lógica para un determinado atributo. Así, cada dato recorrerá el árbol, sometiéndose a distintas pruebas lógicas, hasta llegar a un nodo terminal, el cual entregará el resultado de la clasificación.

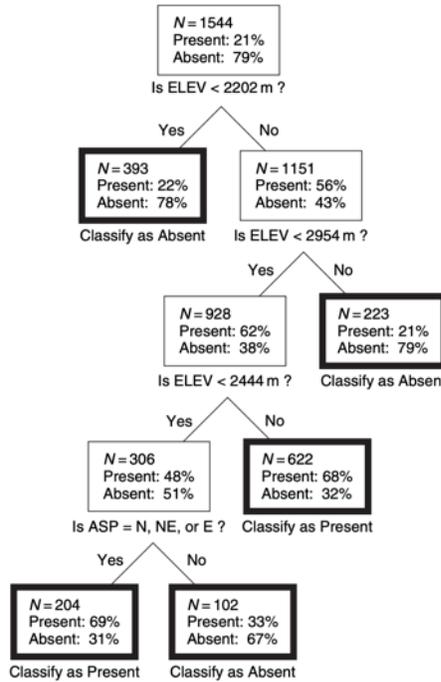


Figura 2.5: Ejemplo simple de clasificación entre etiquetas de ausente o presencia del patógeno *P. menziesii* utilizando factores descriptivos de las montañas al norte de Utah. Fuente: [43]

Estos modelos han sido ampliamente utilizados en aplicaciones dentro de la medicina moderna debido a la facilidad con la que es posible interpretar el proceso de clasificación. Los enfoques más tradicionales utilizan los árboles de decisión para el diagnóstico de condiciones médicas en base a distintos síntomas, donde las clases o etiquetas corresponden a etapas de la enfermedad o posibles tratamientos [17], o también para estratificación de riesgo para ciertas condiciones o enfermedades [27].

2.3.2. Random forest

Algoritmo que consiste en la combinación de distintos árboles de decisión generados aleatoriamente. Cada árbol es entrenado con un subconjunto del set original de datos, seleccionado aleatoriamente según la misma distribución de probabilidad para cada árbol. Cada nodo de los árboles es también determinado por un conjunto aleatorio de características. Este algoritmo ha demostrado robustecer el poder predictivo de los árboles de decisión, disminuyendo su sesgo, aumentando su resistencia al ruido dentro de los datos y evitando así el sobreajuste del algoritmo [10].

2.3.3. Support vector machine

Técnica de clasificación que se basa en incrementar la dimensionalidad de un set de datos con el fin de aplicar un clasificador (Support Vector Classifiers), representado por un hiperplano que divide el espacio. Este hiperplano se ajusta para dividir el espacio según las dos categorías determinadas por los datos, definiendo también un margen máximo, el cual permitirá un número óptimo de clasificaciones erróneas. SVM es ampliamente utilizado

debido a su particular buen comportamiento ante outliers, y es comúnmente utilizado en proyectos relacionados a medicina, debido a su interpretabilidad.

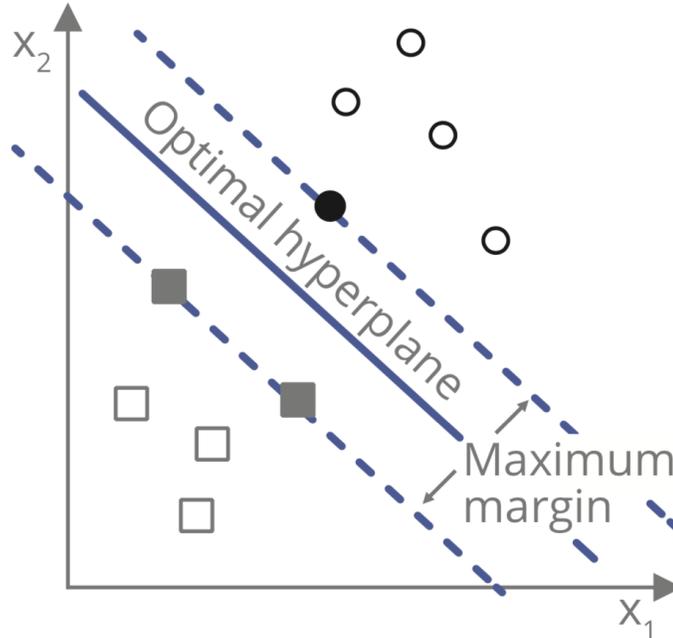


Figura 2.6: Ejemplo de representación visual de una clasificación por SVM.

2.3.4. Naive Bayes

Naive Bayes o Clasificador Bayesiano Ingenuo, corresponde a un tipo de algoritmo que asume que todas las variables asociadas a una etiqueta son independientes entre ellas [57]. El algoritmo realiza predicciones para cada dato por medio del cálculo de la probabilidad de pertenencia a cada etiqueta, clasificando según la mayor probabilidad de pertenencia. El cálculo de esta probabilidad se basa en el Teorema de Bayes (2.1).

$$\mathbb{P}(A|B) = \frac{\mathbb{P}(B|A)\mathbb{P}(A)}{\mathbb{P}(B)} \quad (2.1)$$

2.3.5. Regresiones logísticas

Corresponde a una técnica de regresión que permite predecir la probabilidad de que una variable binaria adquiera un determinado valor. Es una técnica que permite la integración de diferentes variables independientes al modelo, permitiendo visualizar los coeficientes asignados para cada variable, otorgando cierto grado de interpretabilidad de los resultados. Dado que este algoritmo entrega una probabilidad, es decir, un valor entre 0 y 1, es fácilmente adaptable a un modelo de clasificación al establecer un valor límite para esta probabilidad,

el cual determinará la pertenencia a cada clase [56].

2.4. Otros conceptos relevantes

2.4.1. Matriz de confusión

Una matriz de confusión corresponde a una representación visual del desempeño de un modelo de clasificación. En el caso de un problema de clasificación binaria (positivo o negativo), un modelo etiquetará cada dato de manera correcta o errónea. Esto determinará cuatro posibles tipos de clasificación:

1. **Falsos positivos:** datos de valor real negativo, clasificados erróneamente como positivos.
2. **Falsos negativos:** datos de valor real positivo, clasificados erróneamente como negativos.
3. **Verdaderos positivos:** datos de valor real positivo, clasificados correctamente como positivos.
4. **Verdaderos negativos:** datos de valor real negativo, clasificados correctamente como negativos.

Los visualmente, las distintas categorías se pueden ordenar para conformar la matriz de confusión, cuyo diseño general se expone en la tabla 2.1.

Tabla 2.1: Ejemplo de matriz de confusión genérica.

		Valor real	
		Positivo	Negativo
Valor predicho	Positivo	Verdadero positivo	Falso positivo
	Negativo	Falso negativo	Verdadero negativo

Para el caso de una clasificación multiclase, es decir, con más de dos categorías para el etiquetado, las matrices de confusión

2.4.2. Accuracy, precision y recall

Accuracy, *precision* y *recall* corresponden a 3 indicadores deducibles a partir de una matriz de confusión. Cada uno de estas métricas entrega una noción diferente sobre el desempeño de un modelo, por lo que su relevancia variará según cada problema de clasificación.

- **Accuracy** (exactitud), indica la proporción de datos etiquetados correctamente. Es útil considerar esta métrica para problemas donde sea de igual importancia identificar casos falsos como positivos de la etiqueta. Se calcula según la fórmula 2.2.

$$Accuracy = \frac{VerdaderosPositivos + VerdaderosNegativos}{Todoslos casos} \quad (2.2)$$

- **Precision** (precisión), indica la proporción de casos positivos correctamente clasificados. Útil para problemas donde se desee maximizar la cantidad de etiquetas positivas correctas, como lo sería la predicción del interés de un cliente por un producto para una campaña de marketing por e-mail. Se calcula según la fórmula 2.3.

$$Precision = \frac{VerdaderosPositivos}{VerdaderosPositivos + FalsosPositivos} \quad (2.3)$$

- **Recall** (sensibilidad), indica la proporción entre casos positivos correctamente clasificados, descontando por los casos positivos erróneamente clasificados. Es una métrica de vital importancia para estudios en medicina, debido a que, al tratarse de la salud de las personas, siempre será más importante minimizar la cantidad de pacientes mal diagnosticados. Está dado por la fórmula 2.4.

$$Recall = \frac{VerdaderosPositivos}{VerdaderosPositivos + FalsosNegativos} \quad (2.4)$$

Para efectos de este trabajo de título, se utilizará principalmente la métrica de *recall* al evaluar los modelos. Dado que el problema de clasificación del nivel de adherencia corresponde a un problema multiclase, se utilizarán dos variaciones de esta métrica: *weighted recall* y *macro recall*. Ambas se basan en el cálculo de *recall* para cada clase por separado, para luego calcular un promedio ponderado según el tamaño de las clases (para *weighted recall*) o un promedio simple (para *macro recall*). Además de estudiar estas dos métricas, se evaluarán las matrices de confusión de cada modelo, de manera de incorporar un análisis más profundo al comportamiento de clasificación de estos.

2.4.3. Validación cruzada

Para evaluar objetivamente un modelo de aprendizaje de máquina, es necesario analizar su comportamiento ante diferentes muestras de datos, pues de lo contrario, las métricas de desempeño obtenidas podrían estar definidas y asociadas exclusivamente al set de datos utilizado para el entrenamiento del modelo. Un buen desempeño en un set de datos determinado no significa que el modelo presentará el mismo desempeño ante nueva información.

Para abordar este problema y obtener una métrica más cercana a la realidad, durante el presente trabajo de título se utilizará la técnica *Stratified-K-fold* de validación cruzada al momento de evaluar los modelos. Esta técnica consiste en dividir el conjunto total de datos de K subconjuntos distintos de datos de entrenamiento y prueba. De esta manera, el modelo es entrenado y probado con la totalidad de los datos, dispuestos en distintas combinaciones. Finalmente, los resultados de cada entrenamiento son promediados para obtener una métrica objetiva del desempeño del modelo. La imagen 2.7 ejemplifica visualmente una validación cruzada *Stratified-K-fold*, con $K = 4$.

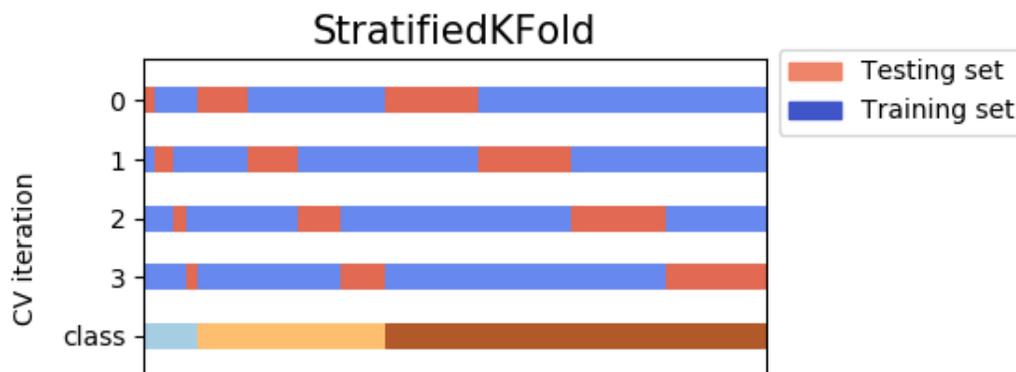


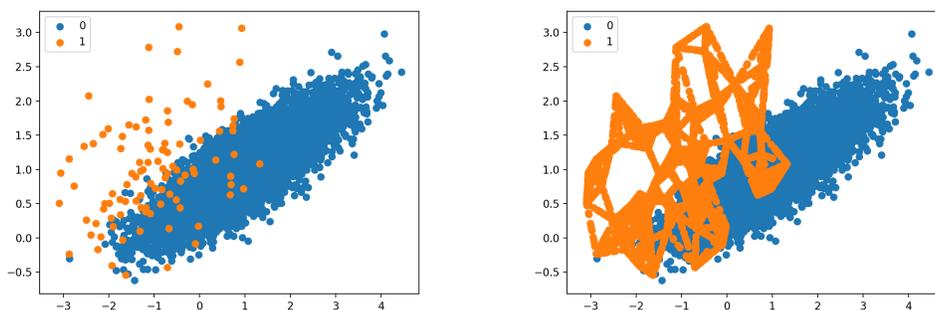
Figura 2.7: Ejemplo de validación cruzada *Stratified-K-fold*. Fuente: [StratifiedKFold v.s KFold v.s StratifiedShuffleSplit](#).

2.4.4. Balanceo de datos

Un clásico problema del entrenamiento de modelos de clasificación de aprendizaje de máquina, es la presencia de datos desbalanceados. Un set de datos ideal para un problema de clasificación de 4 etiquetas cuenta con una cantidad igual o balanceada de datos por cada etiqueta. Esto significa que, durante el proceso de entrenamiento, el modelo aprenderá a diferenciar cada etiqueta por igual. Sin embargo, en la práctica los datos para este tipo de problemas suelen ser desbalanceados, es decir, existirán etiquetas mayoritarias con abundante cantidad de datos disponibles, y etiquetas minoritarias, con muy pocos ejemplos. Al entrenar un modelo con un set de datos desbalanceados, el modelo se sobre ajustará a las clases mayoritarias, lo que significa que el modelo tendrá problemas para identificar y clasificar correctamente datos de las clases minoritarias.

Existen diferentes técnicas para procesar y balancear sets de datos desbalanceados. En general, estas se dividen en grupos: *undersampling* y *oversampling*, ambas. Las técnicas de *undersampling* se caracterizan por balancear los datos reduciendo la cantidad de muestras de la clase mayoritaria, mientras que las técnicas de *oversampling* generan nuevos datos para las etiquetas minoritarias.

Debido a la limitada cantidad de datos a utilizar en el presente estudio, para tratar el desbalanceo de clases se utilizará una técnica de *oversampling* conocida como SMOTE (*Synthetic Minority Oversampling Technique*). SMOTE genera nuevos datos para las clases minoritarias por medio de un proceso de interpolación de los ya existentes. Así, SMOTE crea nuevos datos con información única [15], a diferencia de técnicas de *oversampling* menos sofisticadas, que simplemente amplifican la cantidad de datos ya existentes hasta lograr una clase balanceada según se desee.



(a) Clase minoritaria (naranja) previo a SMOTE. (b) Clase minoritaria posterior a SMOTE.

Figura 2.8: Ejemplo de SMOTE. Fuente: [SMOTE for Imbalanced Classification with Python](#).

2.4.5. ANOVA de una vía

ANOVA (*Analysis of Variance*) o análisis de varianza, es una técnica estadística que se utiliza para analizar las diferencias entre 2 grupos de datos. Generalmente utilizada en experimentos estadísticos, ANOVA de una vía se suele formular como un test estadístico que indicará si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de una variable en particular, para 2 o más grupos de datos (determinados, en este caso, por la etiqueta correspondiente).

En el presente estudio, ANOVA se utilizará como un análisis complementario al análisis exploratorio de los datos, con el fin de identificar variables relevantes para incluir en el modelo.

2.5. Datos

Los datos que se utilizarán en este estudio corresponden a datos reales y anonimizados, actualmente utilizados por Fundación Arriarán en el desarrollo y seguimiento del tratamiento de sus más de 5.000 pacientes. La información es recopilada a través de formularios construidos en Microsoft Access, y almacenada en tablas dentro de esta misma aplicación. Los formularios y la base de datos fueron desarrollados dentro del programa de estandarización de datos Caribbean, Central, and South America network for HIV Epidemiology (CCASAnet), lo cual asegura un estándar internacional en la calidad de los datos.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Para el trabajo a desarrollar se utilizarán dos tipos de datos como variables independientes: datos de ingreso y datos de control. Los datos de ingreso son registrados únicamente cuando el paciente inicia tratamiento TAR en la Fundación Arriarán, es decir, corresponden a registros estáticos. Los datos de control son registrados cada vez que el paciente asiste a control médico, por ejemplo, a resultados de exámenes de sangre como un conteo de carga viral. Estos datos corresponden a series de tiempo, es decir, son registros dinámicos. Como se definió en los alcances, para efectos de este trabajo de título, en el entrenamiento de

los modelos no está contemplado el uso de series de tiempo, por lo que todas las variables independientes a utilizar serán todas estáticas. Esto implica que para hacer uso de la información contenida en los registros dinámicos se tendrá que realizar una transformación de estas variables para incorporar dicha información en los modelos.

El registro de la carga viral corresponde a una variable de control, y se encuentra contenida en la tabla TBL_LAB_RNA, la cual almacena las columnas descritas en la tabla 2.2. El registro del conteo de linfocitos T CD4 se almacena en la tabla TBL_LAB_CD4, cuyas columnas se exponen en la tabla 2.3. Siendo ambas variables de control en formato serie de tiempo, tendrán que ser transformadas a variables estáticas antes de incorporarse al análisis.

Tabla 2.2: Descripción de columnas de TBL_LAB_RNA. Fuente: Elaboración propia.

Columna	Descripción
patient	Número entero, identificador único para cada paciente.
rna_d	Fecha de la toma de la medición.
rna_v	Copias del virus por mL de sangre.

Tabla 2.3: Descripción de columnas de TBL_LAB_CD4. Fuente: Elaboración propia.

Columna	Descripción
patient	Número entero, identificador único para cada paciente.
cd4_d	Fecha de la toma de la medición.
cd4_v	Cantidad de linfocitos CD4 por mL de sangre.

Las variables de ingreso se encuentran contenidas en la tabla TBLBASIC, y sus columnas se detallan en la tabla 2.4. Este conjunto de variables estáticas agrupa información demográfica y del estado de ingreso de cada paciente de la fundación, y corresponde a la fuente de información principal para el entrenamiento de los modelos.

Tabla 2.4: Descripción de variables de TBLBASIC. Fuente: Elaboración propia.

Columna	Descripción
patient	Número entero, identificador único para cada paciente.
birth_d	Fecha de nacimiento del paciente.
sex	Sexo del paciente: hombre, mujer o transgénero.
enrol_d	Fecha de inicio de TAR.
hivdiagnosis_d	Fecha de diagnóstico de VIH.
mode	Modo de contagio más probable. No se utiliza debido a que la variable <i>adquisicion</i> aporta la misma información.
recart_y	Indica si el paciente ha recibido TAR previo a su ingreso a la fundación. No se utiliza debido a la alta cantidad de datos no registrados, correspondiente a un 53,4 % de los pacientes de la base.
cdcstage	Corresponde al estado de avance de la infección por VIH al momento del ingreso a la fundación. Se utiliza la categorización CDC.
codigo_conasida	Identificador único para cada paciente, equivalente a MINSAL.
nacionalidad	Nacionalidad del paciente.
adquisicion	Método de adquisición del virus. Puede tomar los valores “SEXUAL”, “IVDU”, “OCUPACIONAL” y “NS/NR” (no sabe/no responde).
condusexual	Conducta sexual del paciente. Puede tomar los valores “HOMOSEXUAL”, “BISEXUAL” y “HETEROSEXUAL”.

La información sobre el régimen de fármacos que sigue cada paciente posee un formato similar a las variables de control, es decir, se encuentra registrado como serie de tiempo. Cada registro corresponde a una combinación diferente de fármacos recetada en una fecha determinada. Esta información se consolida en la tabla TBL_ART_auditoria, donde se almacenan hasta 6 drogas del régimen TAR para cada paciente, recetadas por el equipo médico.

Tabla 2.5: Descripción de variables de TBL_ART_auditoria. Fuente: Elaboración propia.

Columna	Descripción
patient	Número entero, identificador único para cada paciente.
fechaini	Fecha inicial del régimen.
fechafin	Fecha final del régimen.
droga_1 / droga_6	Texto abreviado del nombre de un fármaco o medicamento.

Variable dependiente

Para la construcción de la etiqueta a utilizar como variable dependiente, sólo se dispone de la información almacenada en la tabla ALARMA_LAB, base de datos manejada por el laboratorio clínico del Hospital San Borja, para la cual se exponen sus columnas y respectivas descripciones en la tabla 2.6.

ALARMA_LAB es actualizada de manera automática cada vez que un paciente presenta un retraso mayor a 5 días en el retiro mensual de sus medicamentos. En particular, ALARMA_LAB contiene uno o múltiples registros de retrasos para cada paciente, almacenando para cada registro el número de días de retraso en el retiro de pastillas, es decir, el número de días en que el paciente no mantuvo el régimen necesario para TAR. Esta información será procesada para determinar un porcentaje de adherencia a partir del cual se establecerá el etiquetado. Es de importancia, para el análisis y desarrollo del proyecto, considerar que ALARMA_LAB sólo posee registros para atrasos ocurridos a partir del año 2019.

Tabla 2.6: Descripción de variables de ALARMA_LAB. Fuente: Elaboración propia

Columna	Descripción
minsal	Identificador único para cada paciente, equivalente a <i>codigo_conasida</i> .
fecha_ausencia	Fecha en que el paciente debía retirar sus medicamentos.
fecha_retiro	Fecha en que el paciente retiró sus medicamentos.
dias_sin_tar	Días entre <i>fecha_ausencia</i> y <i>fecha_retiro</i>
tenia_aun_medicamentos	Variable binaria que toma el valor “verdadero” si el paciente tenía medicamentos de reserva para los días entre <i>fecha_ausencia</i> y <i>fecha_retiro</i>

Capítulo 3

Estado del arte

3.1. Herramientas de medición de adherencia

Como se ha mencionado anteriormente, el estudio de la adherencia a medicamentos es un tópico que no ha podido encontrar consenso en la literatura, variando incluso la definición de adherencia entre diferentes autores. “El grado en que los pacientes toman medicamentos según lo prescrito por su proveedor de salud” suele ser la definición más aceptada [53], sin embargo, esta es comúnmente adaptada según los requerimientos de cada estudio, incluyendo también otras variables de tratamiento como lo son restricciones en la dieta, consumo de alcohol, ejercicios específicos y otras recomendaciones médicas.

Debido a la directa relación entre un correcto consumo de fármacos y el éxito de un tratamiento por terapia antirretroviral, la adherencia a TAR en el contexto del VIH suele ser reducida exclusivamente al comportamiento de consumo de fármacos de los pacientes. Pese a existir estudios que critican esta simplificación, apelando, por ejemplo, a la importancia de otros factores como el horario del consumo del fármaco [62], la adherencia a TAR es normalmente expresada como un porcentaje (cantidad de dosis consumidas / cantidad de dosis recetadas) o como una variable binaria (el paciente adhiere o no adhiere). Para registrar este comportamiento, la literatura ha recurrido a distintos métodos y técnicas de medición de adherencia. Ninguna de estas técnicas ha podido sobreponerse absolutamente al resto, por lo que se han llevado a cabo estudios buscando contrastar pros y contras de cada una, y evaluando la aplicabilidad de estas técnicas dentro de distintos contextos [4, 40, 36, 55].

Es de importancia destacar que métodos de medición de adherencia por medio del análisis de la concentración de fármacos en muestras de sangre, no suelen ser utilizados, debido a que estas concentraciones están relacionadas al más reciente consumo del fármaco, y no necesariamente a las dosis consumidas durante un periodo extendido de tiempo. Así, para realizar un seguimiento real de la adherencia por medio de este método, sería necesario tomar muestras de sangre constantemente a los pacientes, lo cual carece de sentido práctico. Otros métodos farmacológicos se han aplicado para la medición de adherencia en el contexto del VIH, como lo son muestras de orina, pero esto sólo ha sido aplicable para el tratamiento de prevención del VIH [11].

3.1.1. Medication Event Monitoring System (MEMS)

“Medication Event Monitoring System” (MEMS) consiste en la implementación de dispositivos electrónicos utilizados para el monitoreo de la toma de distintos fármacos. Existen

diversos productos desarrollados para cumplir este fin de acuerdo con las especificaciones de cada tratamiento, siendo el más utilizado para el caso de TAR, una tapa electrónica capaz de montarse en pastilleros tradicionales. Estos dispositivos registran la fecha y hora de las aperturas y cierres del pastillero, lo cual se asocia al tiempo de consumo de una dosis del fármaco en estudio.

La compañía líder en el mercado de dispositivos para el registro del comportamiento de adherencia, AARDEX Group, comercializa su producto “MEMS Cap” (ver 3.1) por al rededor de \$110 USD [3], el cual ha sido ampliamente utilizado y validado en la literatura. La compañía ofrece también software de monitoreo específico para sus productos, permitiendo una conexión y visualización de los datos registrados por los pastilleros.



Figura 3.1: Pastillero electrónico “MEMS Cap”, producido por la compañía AARDEX Group

[40], estudio impulsado por la Universidad de California, utilizó “MEMS Cap” para registrar el consumo de fármacos de TAR de 134 pacientes de una clínica pública del condado, calculando un puntaje de adherencia para cada medicamento recetado a los participantes del estudio. El puntaje fue calculado como la división entre la cantidad de aperturas del pastillero y la cantidad de dosis recetadas del fármaco en particular, correspondiendo a un valor entre 0 y 1, donde 0 indica no adherencia completa, y 1 adherencia perfecta. Los datos fueron registrados para un periodo de 4 semanas, donde sólo fue asignada adherencia perfecta a pacientes cuya cantidad de aperturas del pastillero igualaba o excedía la cantidad de pastillas recetadas.

Una aproximación similar fue utilizada en [24], donde se estudió la relación entre el porcentaje de adherencia calculado a través del uso de “MEMS Cap” (aperturas del pastillero respecto a dosis recetadas) y la obtención de un estado de supresión viral tras 6 meses de seguimiento, para niños menores a 13 años tratándose en la Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland. Los resultados sugieren que la una adherencia por sobre el 80 % está asociada a niveles indetectables de carga viral tras 6 meses de tratamiento por TAR.

[22] también utilizó “MEMS Cap” para monitorear el comportamiento de adherencia de

pacientes que se trataban por VIH en Hospital Clínico de Leuven, Bélgica. Los pacientes fueron monitoreados por un periodo entre 3 y 4 meses, calculándose 3 medidas derivadas de los datos registrados por “MEMS Cap”: (1) el porcentaje de aperturas del pastillero respecto al total de dosis recetadas; (2) el porcentaje de días en que el paciente tomó el número correcto de dosis prescritas respecto al total de días estudiados; (3), para medir la adherencia temporal, el porcentaje de dosis tomadas dentro de intervalos de tiempo específicos (correspondientes al periodo de entre una hora antes y una hora después del horario recetado para la toma de la pastilla), respecto del numero total de dosis recetadas; y (4), el número *drug holidays* (el número de días en que no se consumieron medicamentos TAR) por 100 días de monitoreo. Para complementar y evaluar la implementación de los pastilleros electrónicos, los investigadores encuestaron a cada paciente participante del estudio, quienes debieron responder si violaron alguna de las guías de uso de “MEMS Cap”; si experimentaron algún tipo de problema práctico en el uso del pastillero; y si el pastillero implicó un efecto negativo, neutro o positivo en su comportamiento usual de toma de medicamentos (efecto Hawthorne).

Pese a estudios que indican que al utilizarse se puede incurrir a una subestimación de la adherencia [7], MEMS ha demostrado transversalmente su fiabilidad, y las métricas de adherencia derivadas de este mecanismo de monitoreo demuestran una alta correlación con el éxito de una terapia antirretroviral. Estos métodos se posicionan como el estándar en la industria para la medición de adherencia, sin embargo, debido a su alto costo de implementación, su uso se limita principalmente a labores investigativas [5].

3.1.2. Conteo de pastillas

Los métodos de conteo de pastillas se basan en el cálculo de un porcentaje de adherencia en base a las pastillas restantes de las totales recetadas para un periodo determinado de tiempo. Son ampliamente utilizadas en el monitoreo de adherencia a TAR debido a su bajo costo, simple implementación y alta correlación con el éxito del tratamiento. Al utilizar conteos de pastillas, la adherencia usualmente es expresada como un porcentaje calculado a partir de la diferencia entre dosis recetadas y dosis restantes en el pastillero, sobre las dosis recetadas.

Existen dos métodos principales de conteo de pastillas: conteo anunciado de pastillas y conteo sorpresa de pastillas. En el primer caso, los conteos se llevan a cabo después de haber notificado al paciente con cierto tiempo de anticipación, mientras que, en el segundo, los pacientes no son notificados. Esta diferencia tiene implicancias en la fiabilidad de la información recolectada, pues para los conteos anunciados, los pacientes no adherentes tienen tiempo para alterar sus pastilleros y afectar los resultados de la evaluación.

[48] abordó uno de los posibles problemas de los conteos anunciados de pastillas, demostrando casos de “sobre adherencia”, es decir, pacientes que tras un año de seguimiento han demostrado una adherencia mayor al 100%. El estudio fue llevado a cabo con datos de un hospital clínico para niños en Botsuana, donde los pacientes (adolescentes entre 10 y 19 años) deben asistir al centro médico cada mes para un *refill* de pastillas, es decir, para recibir las dosis de fármacos recetadas para el mes siguiente. Los pacientes son sometidos a un conteo de pastillas durante cada *refill*. La prevalencia de las fallas virológicas en el grupo de pacientes “sobre adherentes” fue de un 33%, quienes además demostraron una adherencia calculada por MEMS significativamente menor al resto de los pacientes. Este estudio demuestra la existencia de pacientes que alteran sus pastilleros para alcanzar un nivel de adherencia deseado en contextos de conteos anunciados de pastillas, lo cual dificulta notablemente el proceso de diferenciar los pacientes perfectamente adherentes de los no adherentes.

Los conteos sorpresa de pastillas, pese a ser un método más invasivo, han demostrado altas correlaciones con métodos MEMS, y por lo tanto son ampliamente utilizados en estudios y monitoreo de la adherencia a TAR. [7] utilizó MEMS para crear 3 indicadores distintos de adherencia y compararlos con la adherencia calculada por medio de conteos sorpresa de pastillas. En promedio, los conteos sorpresa de pastillas demostraron un 63 % de la variación de estos 3 indicadores. Para este estudio, la adherencia fue seguida durante 3 meses, y las evaluaciones fueron realizadas en el lugar habitual de residencia de los pacientes, a quienes se les informó que un asistente de investigación les visitaría cada 2 a 4 semanas, sin especificar los días de visitas. Las fechas para las visitas a cada paciente fueron definidas aleatoriamente. Se condujo seguimiento a un sólo fármaco por paciente, prefiriéndose siempre el medicamento con mayor cantidad de dosis diarias requeridas.

Para estudios en escenarios de recursos limitados, debido a la infactibilidad de utilizar mecanismos como MEMS, los conteos sorpresa de pastillas se han utilizado como el mejor estándar de medición. [9] comparó el método previamente utilizado para medir la adherencia a TAR de 210 niños tratándose en el hospital de Tikur Anbessa en Ethiopia. El método original, un cuestionario aplicado a los padres o tutores de cada paciente, en promedio mostraba un 93 % de adherencia a TAR, mientras que los conteos sorpresa de pastillas demostraron un promedio cerca de un 35 % de adherencia. Los conteos sorpresa fueron realizados 1 vez por semana durante 4 semanas para cada paciente, lo cual implica un costo logístico considerablemente mayor al cuestionario aplicado originalmente, dificultando la aplicabilidad de este método en escenarios de recursos tan limitados como el de este estudio.

Considerando los relativamente altos costos logísticos de los conteos sorpresa de pastillas, se han estudiado otras formulaciones de este mecanismo de monitoreo. [34] comparó conteos telefónicos sorpresa y conteos sorpresa tradicionales (mediante visitas a las residencias habituales de los pacientes), estudiando a 77 pacientes tratándose en Atlanta, EEUU. Por cada paciente, se realizó un conteo telefónico de pastillas sorpresa, seguido inmediatamente por una visita a la residencia del paciente para un conteo sorpresa tradicional. Los resultados demostraron que no existe una diferencia significativa entre la adherencia calculada por ambos métodos. Considerando que más de un 50 % de los pacientes requirieron sólo 1 llamada para ser contactados, y sólo 20 % requirieron 3 llamadas o más, los conteos telefónicos podrían significar una reducción importante del costo logístico de monitorear adherencia por medio de conteos sorpresa, sin afectar significativamente los indicadores calculados.

3.1.3. Auto-reporte: escalas y cuestionarios de adherencia

La adherencia a tratamiento es un tema transversal en el área de la medicina. Distintos cuestionarios y escalas se han desarrollado para evaluar el comportamiento de adherencia de pacientes en diversos contextos y tratamientos. [38] se concentró en evaluar literatura respecto a cuestionarios y escalas que abordaran la adherencia a medicamento de distintas enfermedades, destacando los siguientes 5 instrumentos por su brevedad, consistencia, confianza, referencias bibliográficas y enfermedades en que hayan sido validados: *Medication Adherence Questionnaire* (MAQ); *Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale* (SEAMS); *Brief Medication Questionnaire* (BMQ); *Hill-Bone Compliance Scale*; y *Medication Adherence Rating Scale* (MARS). A continuación se revisarán estos instrumentos, sumado a aplicaciones de cada uno en el contexto del tratamiento de pacientes de VIH/SIDA. Dado que los cuestionarios *Hill-Bone Compliance Scale* y MARS están formulados para enfermedades específicas (enfermedades cardiovasculares y psiquiátricas, respectivamente), y además están en gran

parte contruidos incorporando la estructura y preguntas del MAQ, no existen aplicaciones de estos en el contexto del VIH, por lo que no se expondrán sus contenidos.

El *Medication Adherence Questionnaire*, propuesto originalmente en [45], corresponde a un cuestionario de auto-reporte breve de 4 preguntas formuladas para identificar pacientes olvidadizos, descuidados, o que detengan el consumo de los fármacos recetados según como estos los hagan sentir. Las preguntas se construyen en base al supuesto de que los pacientes tienen tendencia a responder “sí” cuando se les hacen preguntas, por lo que el cuestionario está escrito de manera que una respuesta afirmativa demuestre no adherencia. Cada respuesta afirmativa suma 1 punto al puntaje total, donde 0 puntos totales corresponden a la categoría de alta adherencia, 1-2 puntos a categoría media, y 3-4 puntos a categoría baja.

El uso del cuestionario MAQ ha sido validado para diferentes enfermedades y contextos, y en particular, se ha utilizado ampliamente en estudios relacionados a la adherencia a terapia antirretroviral, incluso dentro del contexto nacional. [61] estudió la relación entre depresión y adherencia a TAR para pacientes de VIH atendándose en el Hospital San Pablo de Coquimbo, Chile. En este caso, la evaluación de la adherencia fue binaria, donde sólo bastaba 1 respuesta afirmativa a cualquier pregunta del formulario MAQ para que los pacientes fueran considerados no adherentes. Otros estudios han presentado más importantes modificaciones al cuestionario MAQ, adaptándolo más precisamente al contexto de adherencia a tratamiento por TAR, donde usualmente los pacientes son asintomáticos, es decir, no suelen presentar mayores malestares, y donde se requiere mayor información respecto del grado de adherencia del paciente. [36] presentó y validó el *Simplified Medication Adherence Questionnaire* (SMAQ), donde se abordan los puntos mencionados tras modificar y agregar preguntas al cuestionario MAQ original. Ambos cuestionarios se exponen en las tablas 3.1 y 3.2.

Tabla 3.1: Cuestionario MAQ (traducido). Fuente: [45]

Medication Adherence Questionnaire
1. ¿Alguna vez te has olvidado de tomar tu medicamento?
2. ¿Eres descuidado a veces al tomar tu medicamento?
3. Cuando te sientes mejor, ¿algunas veces dejas de tomar tu medicamento?
4. A veces si al tomar tu medicina te sientes peor, ¿dejas de tomar tu medicamento?

Tabla 3.2: Cuestionario SMAQ (traducido). Fuente: [36]

Simplified Medication Adherence Questionnaire
1. ¿Alguna vez te has olvidado de tomar tu medicamento?
2. ¿Eres descuidado a veces al tomar tu medicamento?
3. Si a veces te sientes peor, ¿dejas de tomar tu medicamento?
4. Pensando en la última semana, ¿qué tan a menudo no has tomado tu medicamento?
5. Pensando en el fin de semana pasado, ¿olvidaste tomar alguna dosis de tu medicamento?
6. En los últimos 3 meses, ¿cuántos días no tomaste ninguno de tus medicamentos?

Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale corresponde a un cuestionario de 13

preguntas de tipo Likert¹, construido para evaluar la autoeficacia² de los pacientes respecto al éxito del tratamiento. El cuestionario se basa en que la autoeficiencia ha demostrado ser un importante predictor de la adherencia a medicamentos [58]. En cada pregunta los pacientes asignan un valor de 1 a 3 para qué tan seguros se sienten de tomar sus medicamentos en distintas situaciones. El cuestionario SEAMS se expone en la tabla 3.3.

En el contexto de adherencia a tratamiento por terapia antirretroviral, existen estudios que han abordado la autoeficiencia desde una perspectiva similar al cuestionario SEAMS. [58] recolectó información del comportamiento de adherencia por medio de un MAQ, y formuló un cuestionario de Likert para estudiar la relación entre adherencia, autoeficacia y las expectativas de los pacientes sobre el resultado del tratamiento, demostrando una alta fiabilidad del cuestionario desarrollado.

Tabla 3.3: Cuestionario SEAMS (traducido). Fuente: [58]

Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale
¿Qué tan seguro estás de que puedes tomar tus medicamentos correctamente...
1. cuando tomas diferentes medicamentos cada día?
2. cuando tienes planificado un día ajetreado?
3. cuando estás lejos de casa?
4. cuando nadie te recuerda tomar tus medicamentos?
5. cuando tomas medicamentos más de una vez en el día?
6. cuando el horario para tomar la medicina no es conveniente?
7. cuando tu rutina habitual se desordena?
8. cuando recibes un refill de tus medicamentos anteriores y algunas pastillas se ven diferente de lo usual?
9. cuando no estas seguro de cómo tomar tu medicamento?
10. cuando no estás seguro del horario en que tienes que tomar tu medicamento?
11. cuando el doctor cambia tus medicamentos?
12. cuando causan algunos efectos secundarios?
13. cuando te sientes enfermo?

Brief Medication Questionnaire [59] fue diseñado teniendo en mente poder captar distintos tipos de no adherencia, buscando ser un cuestionario generalizable para distintos tipos de tratamiento. Es un cuestionario breve de 3 secciones y menos de 20 preguntas. Los pacientes deben contestar cada pregunta escribiendo sus respuestas en papel, con lo cual se busca analizar la comprensión del paciente sobre el tratamiento. En la primera sección los pacientes deben listar todos los fármacos que les hayan sido recetados, detallar por qué están tomando cada uno, indicar la cantidad de dosis olvidadas en la última semana, entre otros. Las otras dos secciones se enfocan en identificar problemas y molestias de los pacientes al momento de tomar sus medicamentos.

Fuera de los instrumentos generalizados para medir adherencia, otros cuestionarios se han desarrollado específicamente para el monitoreo de la adherencia a terapia antirretroviral. Dentro de estos instrumentos, los más populares fueron desarrollados por la *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG), propuestos en [16], los cuales consisten en dos cuestionarios de auto-reporte desarrollados por un equipo de científicos sociales, médicos, enfermeras y farmacéutico, ba-

¹ Al responder a una pregunta de un cuestionario elaborado con la técnica de Likert, el sujeto de estudio especifica qué tan de acuerdo o desacuerdo está frente una declaración, indicándolo usualmente a través de un número entero

² Autoeficacia se puede definir como la creencia de una persona en su capacidad de tener éxito en una situación particular

sándose en diversos estudios e instrumentos ya validados por la literatura (como los expuestos anteriormente). El primer cuestionario corresponde a una serie de preguntas enfocadas a estimar la adherencia del paciente, mientras que el segundo busca recopilar información sobre variables predictoras de la adherencia.

La primera sección del cuestionario de estimación de adherencia de ACTG está fuertemente inspirado en el formulario BMQ: los pacientes son consultados por los distintos nombres de los medicamentos que toman, la cantidad de dosis prescritas por día, la cantidad de pastillas por dosis y cualquier otra indicación o indicaciones recibidas respecto a cómo administrar cada dosis, por ejemplo, “con el estómago vacío”, “junto a una comida” o “en conjunto a abundante líquido”. Las respuestas de los pacientes son comparadas con las indicaciones médicas específicas para cada fármaco, obteniendo un puntaje según su desempeño. Tal como en BMQ, se asigna puntaje también por nombrar correctamente cada fármaco prescrito. Luego, el cuestionario contiene preguntas específicas para medir la adherencia reciente y distante. Primero, se consulta sobre los medicamentos y dosis tomadas y olvidadas en los últimos dos días, para luego preguntar si han olvidado alguna dosis el último fin de semana, en las últimas 2 a 4 semanas, y en los últimos 1 a 3 meses. Los pacientes que hayan reportado dosis olvidadas además deben indicar la razón del olvido, presentándose 12 alternativas que enumeran las razones más comunes por las que un paciente en TAR no toma sus medicamentos, por ejemplo, por estar fuera de casa, ocupado o simplemente por un olvido, reportando también en una escala de 1 a 4 qué tan frecuentemente aplica cada razón. Finalmente, de una lista con los 12 síntomas más comunes para pacientes en TAR, cada paciente debe indicar los síntomas que haya experimentado dentro de las últimas 2 semanas, junto con su frecuencia en una escala de 1 a 4. La segunda sección del formulario se enfoca en recopilar información sobre variables predictoras de la adherencia según los autores, las cuales son categorizadas en 5 áreas principales: razones de inscripción y posibles abandonos del estudio; autoeficacia y creencias sobre la efectividad de los medicamentos; estado psicológico y social; consumo de alcohol y drogas; y características sociodemográficas y de cobertura de salud. Este cuestionario, a diferencia del anterior, se aplica una única vez al momento en que los pacientes se inscriben en el estudio, y consiste principalmente en preguntas del formato Likert.

3.1.4. Métodos mixtos

Los métodos mixtos para medir adherencia corresponden a algoritmos que combinan los distintos instrumentos de medición expuestos anteriormente, para generar un puntaje de adherencia compuesto. [40] combinó los resultados de MEMS, conteo de pastillas y cuestionarios, utilizando los datos de MEMS como base. En el caso de que los datos de MEMS no estuviesen disponibles, el siguiente método en la jerarquía fue un conteo de pastillas calibrado. En caso de que esta información tampoco estuviese disponible, la adherencia era calculada a partir de los resultados de los cuestionarios. Dado que estos últimos 2 instrumentos son reconocidos por sobrestimar la adherencia, se utilizaron ecuaciones específicamente desarrolladas para calibrar los resultados de los conteos de pastillas y los cuestionarios a los resultados de MEMS, y así obtener valores dentro del mismo orden de magnitud para los 3 instrumentos. El algoritmo utilizado en este estudio se expone en la figura 3.2.

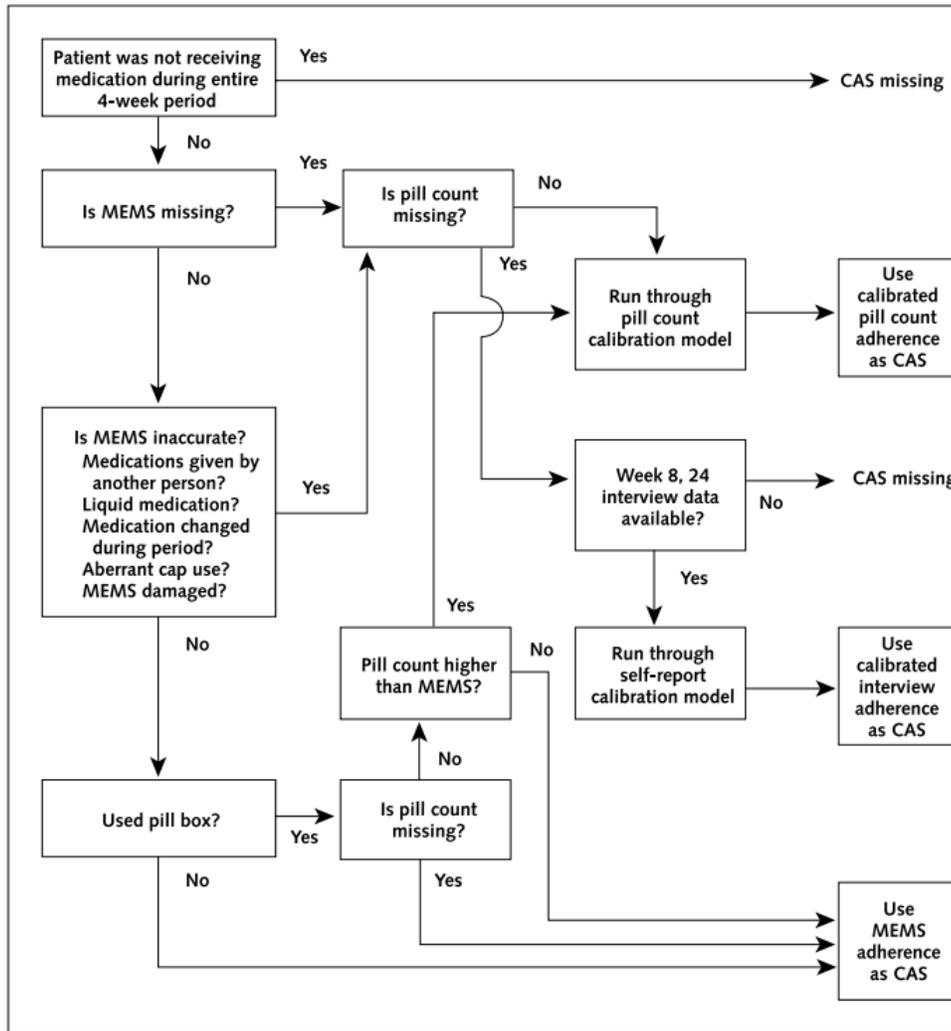


Figura 3.2: Ejemplo de algoritmo para el cálculo de adherencia compuesta. Fuente: [40].

3.2. Variables que impactan la adherencia

Múltiples estudios se han enfocado en encontrar variables explicatorias de la adherencia para pacientes en terapia antirretroviral. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recopiló información de estos estudios, generando una clasificación de las diferentes variables predictoras de la adherencia según la bibliografía [52]. Cada una de las variables mencionadas en esta categorización han sido ampliamente estudiadas en diferentes contextos, lo cual ha determinado conclusiones mixtas sobre sus impactos en la adherencia. Esta sección tiene por objetivo exponer las variables más estudiadas por la bibliografía, sin entrar a discutir su impacto y relevancia, dado que estos resultados están fuertemente asociados al contexto en que se haya realizado el estudio, y no necesariamente tendrán validez en el contexto nacional. Así, en base a esta clasificación y su desarrollo expuesto en el desarrollo de [22], se exponen a continuación las principales variables que impactan la adherencia a TAR, generando un listado de referencia para la incorporación de estas variables en una futura iteración de los

modelos desarrollados en este trabajo de título.

- **Variables socioeconómicas.** Este conjunto de variables resume el contexto social y económico en que se desenvuelve el paciente, es decir, agrupa variables como la raza, edad, género, ingresos anuales, nivel educacional y apoyo del entorno social. Se incluyen otras variables relevantes como el tipo de empleo, pertenencia a minorías étnicas y la tenencia de hijos.
- **Variables relativas al paciente.** Corresponden a variables que describen características psicológicas de los pacientes, junto a sus hábitos, creencias y conocimientos sobre la terapia antirretroviral. Se incluyen los resultados de distintas evaluaciones como variables, estudiándose, por cada paciente, su autoeficacia; qué tan olvidadizo es cada uno respecto al consumo de los fármacos de TAR; sus creencias erróneas sobre salud; la desconfianza en los tratamientos; la comprensión de las interacciones entre adherencia, carga viral y progreso de la enfermedad; y su motivación para adherir. También son incluidas otras variables de origen psicológico, como el padecimiento de depresión o cuadros depresivos, y altos niveles de angustia y ansiedad. Por último, se agrupan también variables como el consumo de alcohol y drogas.
- **Variables relativas a la condición médica.** Agrupa principalmente variables clínicas asociadas al bienestar del paciente durante el tratamiento. Tiempo en tratamiento, carga viral y conteo de linfocitos T CD4 son las principales variables de este conjunto. Estas variables han demostrado ser de particular interés para su estudio en interacciones con variables socioeconómicas y relativas al paciente.
- **Variables relativas al tratamiento.** Esta categoría reúne información específica sobre el tratamiento recetado a cada paciente, considerando variables como restricciones en la dieta, la complejidad del tratamiento medida en cantidad de pastillas y número de dosis diarias, y otros factores que signifiquen ajustes a las rutinas diarias de los pacientes. Se incluyen también efectos secundarios padecidos y otros síntomas que afecten la calidad de vida de los pacientes.
- **Variables relativas al sistema de salud.** Incluye variables que explican la relación entre el paciente y los distintos profesionales de salud que lo atienden, dado que la confianza de los pacientes en su proveedor de salud ha demostrado tener un impacto significativo en la adherencia. Esta categoría considera también la accesibilidad a información sobre el tratamiento y características del seguimiento médico realizado.

A modo de resumen, en la tabla 3.4 se expone una generalización de las variables por categoría.

Tabla 3.4: Resumen de variables predictoras de adherencia a TAR.
Fuente: Elaboración propia.

Variables socioeconómicas
Raza
Edad
Género
Nivel educacional
Ingreso anual
Empleo
Tipo de empleo
Hijos
Apoyo social
Variables relativas al paciente
Creencias respecto a la medicina
Confianza en el tratamiento
Conocimientos sobre TAR
Autoeficacia
Comprensión de conceptos TAR
Motivación para adherir
Salud mental (angustia, depresión)
Consumo de alcohol y drogas
Variables relativas a la condición médica
Tiempo en tratamiento
Carga viral
Conteo de linfocitos T CD4
Variables relativas al tratamiento
Restricciones alimenticias
Cantidad de fármacos recetados
Cantidad de dosis diarias
Efectos secundarios
Otros síntomas
Otros obstáculos en la vida diaria
Variables relativas al sistema de salud
Relación entre paciente y sus proveedores de salud
Accesibilidad a información sobre TAR
Nivel de seguimiento médico

3.3. Modelos clasificadores de adherencia

En el presente trabajo de título se proponen modelos de aprendizaje supervisado de clasificación para catalogar a los pacientes de la fundación en diferentes niveles de adherencia. Debido a que los especialistas de la fundación serán los futuros usuarios de nuevas iteraciones del modelo, para ellos es de vital importancia contar con algoritmos que permitan visualizar el

efecto de las diferentes variables independientes sobre la clasificación del nivel de adherencia a tratamiento. Así es el caso de los modelos de aprendizaje supervisado propuestos en el marco conceptual, pues permiten analizar el proceso de clasificación utilizado por el algoritmo desde una perspectiva comprensible. Esto posibilita la justificación de decisiones a nivel de tratamiento médico o de políticas públicas. Bajo esta misma lógica, modelos de “caja negra”, como lo son las redes neuronales, quedaron descartados del marco conceptual, dado que poseen la particularidad de que no es posible rescatar y analizar el proceso de clasificación.

El problema de clasificación de adherencia a tratamiento mediante algoritmos de aprendizaje de máquina ha sido abordado en limitadas ocasiones. En particular, estos se han orientado a la exploración de la factibilidad de esta aproximación, obteniendo resultados prometedores.

[60] aborda el problema de adherencia a medicamentos para pacientes que sufren de la enfermedad de Parkinson. Por cada paciente, conformaron una base de datos para el entrenamiento de los modelos, recolectando información proveniente de sensores Microsoft Kinect que detectan el movimiento de articulaciones de pacientes al caminar, registrándose datos cuando cada uno estuviese bajo el efecto de medicamentos, y sin haber tomado medicamentos. En este estudio se utilizaron 5 algoritmos distintos de aprendizaje supervisado para realizar las predicciones: árboles de decisión, algoritmo IBK de clasificación, Naive Bayes (NB), Support Vector Machine (SVM) y bosques aleatorios, donde cada algoritmo fue entrenado con la información de diferentes instancias por paciente. La implementación de dichos algoritmos es justificada por la amplia variedad de tareas de clasificación en la que son utilizados en la práctica, y por su bajo costo computacional. El modelo alcanzó un accuracy de un 78 % para una base de datos entrenada con la información de todos los pacientes. La principal limitación de este estudio es que asume que los patrones de movimiento de pacientes no adherentes es la misma que de pacientes adherentes que no han tomado sus medicamentos.

En [33], se utilizó una aproximación mixta para la predicción de adherencia a tratamiento para mujeres con cáncer de mamas, donde la clasificación entre adherente y no adherente fue asociada al abandono del tratamiento supuesto por la no-compra de un medicamento específico. La base de entrenamiento utilizada en el estudio consiste en dos tipos de datos: datos estáticos con características del paciente, como datos sociodemográficos; y datos dinámicos, correspondientes a series de tiempo que describen el comportamiento de compra de medicamentos específicos. Para los datos dinámicos se utilizó un clasificador de redes neuronales recurrentes, mientras que para los datos estáticos se analizó el desempeño de diferentes algoritmos de clasificación. Los resultados de ambas clasificaciones fueron concatenados como una última capa del modelo. El modelo general demostró buenos resultados al ser capaz de identificar un 82 % de los pacientes no adherentes. Los modelos de aprendizaje de máquina supervisado utilizados para la clasificación con datos estáticos fueron: regresiones logísticas, árboles de decisión y potenciación del gradiente, donde este último obtuvo los mejores resultados para accuracy, con un 74 %.

En [35], se abordó el problema de clasificación de adherencia para pacientes de insuficiencia cardíaca. Se contrastaron los resultados de literatura que han abordado este mismo problema, con los de la implementación de cerca de 11 clasificadores, tanto de aprendizaje de máquina como redes neuronales. La base de datos utilizada en el estudio cuenta con 80 atributos distintos por paciente, por lo que se utilizaron técnicas de selección de atributos para asegurar la independencia lineal entre las variables para los modelos. Además, debido a la naturaleza desbalanceada de las clases, también debieron ser implementadas también

técnicas de over-sampling³. Con el método propuesto, los algoritmos que obtuvieron mejores resultados de accuracy fueron SVM y los derivados de árboles de decisión, como árboles de regresión logística y bosques aleatorios.

3.4. Impacto económico de la adherencia

Desde la perspectiva económica, hasta el momento no se han llevado a cabo estudios que hayan abordado metódicamente una generalización del impacto de la adherencia en los sistemas públicos de salud de las naciones [5]. Sin embargo, algunos estudios desarrollados en entornos particulares brindan guías que servirán para extrapolar algunas conclusiones para el caso chileno. Estos estudios suelen diferenciar sus conclusiones en base a la disponibilidad de recursos para la atención de pacientes de VIH/SIDA, definiendo dos tipos de entornos: entornos de recursos limitados, y entornos de recursos abundantes.

[46] estudió la variación de los costos mensuales de atención según el nivel de adherencia a TAR de pacientes en un entorno de recursos limitados. Los autores estudiaron los costos directos para el sistema de salud implicados en el tratamiento de 6833 pacientes adultos infectado por VIH en Sudáfrica entre los años 2000 y 2006. El estudio analizó el origen de los distintos costos relacionados a la atención de los pacientes, agrupándolos en costos asociados a medicamentos TAR, costos asociados a medicamentos no-TAR, costos asociados a hospitalizaciones, y costos asociados a investigaciones. Como herramienta de medición de adherencia se utilizó un reporte de laboratorio para el cálculo de un porcentaje de adherencia, estudiándose la población en base a los cuartiles determinados por esta variable. El estudio encontró que los costos mensuales totales fueron hasta un 20 % más caros pacientes del cuartil más bajo de adherencia, comparado con pacientes pertenecientes al cuartil más alto. Para este último, los costos por hospitalizaciones significaron un 29 % de los costos totales, mientras que para el cuartil más bajo, dicha proporción aumentó a un 51 %. En base a estos resultados, el estudio concluyó que, en un entorno de recursos limitados, un mayor nivel de adherencia está relacionado a menores costos para el sistema público, asociado principalmente a la reducción de la ocupación hospitalaria. Por otro lado, se observó que una mayor adherencia implica un mayor gasto en medicamentos TAR, y a su vez, un menor gasto en medicamentos no-TAR, lo cual es un resultado coherente con la intuición.

[28] realizó un análisis similar, esta vez en un entorno de recursos abundantes. Se estudiaron los costos asociados a 325 pacientes en una clínica especializada en VIH en Estados Unidos, entre los años 1997 y 2003. El estudio utilizó un porcentaje de adherencia calculado en base a los *refill* de pastillas entregadas por el laboratorio, dividiendo la muestra en cuartiles para esta variable. Al igual que [46], los resultados del estudio indicaron que una mayor adherencia está relacionada a una disminución de la utilización hospitalaria, sin embargo, el análisis también demostró que, para este entorno, el cuartil más adherente implicó costos totales de tratamiento aproximadamente 33 % más altos que el cuartil menos adherente. Este resultado, aparentemente contradictorio a lo encontrado por [46], se explica principalmente por la diferencia de precios de los medicamentos TAR entre ambientes de recursos limitados y abundantes. [28] realizó también un análisis de sensibilidad de acuerdo con los precios de los medicamentos antirretrovirales, encontrando que los bajos precios de medicamentos TAR,

³ Técnica de amplificación de datos para balancear las clases de un problema de clasificación. En el estudio referenciado se utiliza SMOTE, una técnica que crea datos sintéticos para la clase minoritaria.

característicos de un entorno de recursos limitados, invierten la relación inicialmente encontrada por el estudio. Este descubrimiento es extendido por los autores al porcentaje que los medicamentos TAR ocupan dentro del gasto total en medicamentos para el tratamiento de enfermedades crónicas, que dentro de un entorno de recursos limitados varía entre el rango de 6 % a 22 %, mientras que en el caso de EEUU, este alcanza un 61 %. El análisis de sensibilidad realizado utilizó 2 precios anuales de los medicamentos TAR: USD 372, correspondiente a la valorización para entornos de recursos limitados y coherente con la valorización utilizada en [46]; y USD 14.074, correspondiente a la valorización del tratamiento por TAR del programa de descuentos estadounidense *Public Health Service Section 340B (PHS 340B) Drug Discount Program*.

Capítulo 4

Desarrollo metodológico

4.1. Pre-procesamiento

Esta sección tiene por objetivo mostrar en detalle el trabajo realizado para el desarrollo de los modelos. Todas las referencias a datos y variables están basadas en las tablas e información presentada en la Sección 5 del Capítulo 2 del presente informe.

4.1.1. Formulación de los etiquetados

Los etiquetados originalmente contemplados para el entrenamiento de los modelos consistían en clasificar a los pacientes según su pertenencia a distintos rangos de porcentajes de adherencia a TAR. Sin embargo, al no poseerse información directa sobre el porcentaje de adherencia de los pacientes, se propuso el cálculo de una aproximación de dicho porcentaje a partir de la información disponible en ALARMA_LAB, única fuente de datos de donde actualmente es posible extraer un indicador de adherencia para pacientes de la fundación. Utilizar esta tabla como fuente para generar una etiqueta de adherencia presenta una serie de desventajas, y su uso debe tener en cuenta múltiples consideraciones. Estas serán abordadas en el Capítulo 6 del presente informe.

En vista de lo anterior, para robustecer el análisis se crearon tres etiquetados distintos en base a esta tabla. Dos de ellos consideran el cálculo de una aproximación del porcentaje de adherencia para obtener múltiples niveles de adherencia, mientras que el tercero corresponde a una aproximación binaria de la adherencia, donde se considera que los pacientes adhieren o no adhieren al tratamiento.

4.1.1.1. Aproximación del porcentaje de adherencia

ALARMA_LAB registra los días de retraso en el retiro de pastillas en formato de serie de tiempo, es decir, por paciente, puede contener múltiples registros de atrasos en el retiro de pastillas durante el 2019. Para el cálculo de una aproximación del porcentaje de adherencia, en primer lugar, se filtraron todos los datos cuya variable *tenia_aun_medicamentos* tomara el valor “falso”, dado que esto indica que, al momento del retiro, el paciente poseía medicamentos de reserva suficientes para suplir los días entre la fecha en que debía retirar medicamentos y su siguiente retiro. De esta manera, para cada paciente se calculó la suma de la variable *dias_sin_TAR*, equivalente al total de días en que el paciente no consumió pastillas de TAR. Este número fue dividido por la cantidad de días entre la menor fecha en que debió

presentarse para el retiro de pastillas, y la fecha del último retiro de pastillas registrada en ALARMA_LAB, obteniéndose el porcentaje de días aproximado en que los pacientes no tomaron sus medicamentos. Calculando la diferencia entre este valor y 100 %, se obtuvo una aproximación del porcentaje de adherencia correspondiente al año 2019. En la ecuación 4.1 se resume el cálculo del porcentaje de adherencia aproximado para un paciente.

$$\%Adherencia = 100 * \left(1 - \frac{\sum dias_sin_TAR_{tenia_aun_medicamentos=False}}{fecha_retiro_{final} - fecha_ausencia_{inicial}}\right) \quad (4.1)$$

4.1.1.2. Etiquetado según experta de la fundación

Según el conocimiento y las necesidades de la experta del negocio que acompaña el presente estudio, Claudia Cortés, se definieron cinco niveles de adherencia en base a los porcentajes descritos por la tabla 4.1. La desventaja de esta aproximación es que el etiquetado resultante presenta clases fuertemente desbalanceadas, por lo que para el entrenamiento de los modelos será necesario utilizar técnicas artificiales de balanceo de datos.

Tabla 4.1: Intervalos para el etiquetado en base a cuartiles. Fuente: Elaboración propia.

Etiqueta	Rango de %adherencia
Nivel 1	[0 - 50] %
Nivel 2	(50 - 70] %
Nivel 3	(70 - 90] %
Nivel 4	(90 - 95] %
Nivel 5	(95 - 100] %

4.1.1.3. Etiquetado en base a cuartiles

Como se ha expuesto anteriormente, el desarrollo de un modelo de clasificación considerando un set de entrenamiento con clases desbalanceadas tiene una serie de complicaciones. Para resolver este problema sin utilizar técnicas de balanceo de datos, se optó crear una etiqueta en base a rangos de adherencia definidos por los cuartiles de la distribución de esta variable. Así, se definieron cuatro etiquetas expuestas a la tabla 4.2.

Tabla 4.2: Intervalos para el etiquetado en base a cuartiles. Fuente: Elaboración propia.

Etiqueta	Rango de %adherencia
Nivel 1	[0 - 60,7] %
Nivel 2	(60,7 - 77,0] %
Nivel 3	(77,0 - 86,3] %
Nivel 4	(86,3 - 100] %

4.1.1.4. Etiquetado por presencia en ALARMA_LAB

Finalmente, para reducir los sesgos y problemas que involucra un etiquetado en base a un porcentaje adherencia aproximado por el método descrito anteriormente, se optó también por

realizar un etiquetado binario dado por la aparición de cada paciente en ALARMA_LAB. Así, los pacientes presentes en dicha tabla serán catalogados como no adherentes, mientras que los pacientes ausentes serán catalogados como adherentes. Esta información se resume en la tabla 4.3.

Tabla 4.3: Descripción del etiquetado ALARMA_LAB. Fuente: Elaboración propia.

Etiqueta	Descripción
0 - Adhiere	El paciente no presentó retrasos en el retiro de pastillas durante el 2019
1 - No adhiere	El paciente presentó retrasos en el retiro de pastillas durante el 2019

4.1.2. Transformación de variables dinámicas

4.1.2.1. Conteo de fallos virológicos

En primer lugar, se transformó el registro de carga viral contenido en TBL_LAB_RNA. Originalmente, cada fila de esta tabla correspondía al registro de la medición de carga viral para un paciente en una fecha determinada, lo cual significa que para cada paciente existen múltiples filas que dan cuenta de la evolución de su carga viral a lo largo del tiempo. El objetivo de este procesamiento fue lograr una nueva tabla que contuviera una fila por paciente, indicando la cantidad de fallos virológicos padecidos por el paciente desde el inicio de su tratamiento en la fundación. Para esto, se utilizaron la definición y criterios del plan AUGE respecto a fallos virológicos, modificado según los estándares de la fundación: se contabilizaron como fallos virológicos dos mediciones consecutivas (en un margen menor a 60 días) de carga viral mayores a 200 copias/mL. Teóricamente, cada vez que existiese un registro de carga viral (CV) mayor a 200 copias/mL, este debería ser seguido de una nueva medición de CV antes de los próximos 60 días. Sin embargo, al explorar TBL_LAB_RNA, se encontraron distintos ejemplos de mediciones de CV por sobre las 200 copias/mL que no fueron seguidas por una nueva medición dentro del plazo determinado por el Minsal. Así, se operó bajo el supuesto de que también se considerarían fallos virológicos cualquier medición aislada por sobre las 200 copias/mL. Por otro lado, en caso de que sí se haya registrado una segunda medición de CV dentro de los siguientes 60 días, ambas mediciones se contarían como solo un fallo virológico, solo si ambas superaron las 200 copias/mL. En caso de que la segunda medición tuviese un valor de carga viral indetectable, la medición original se consideraría como un “blip”, es decir, no se contabilizará como fallo virológico.

Debido a la estrecha relación entre la carga viral y adherencia, es posible suponer que el contador de fallos virológicos puede ser un indicador del comportamiento de adherencia de los pacientes desde el inicio de su tratamiento. Así, esta variable busca reflejar el comportamiento de adherencia pasado de los pacientes.

Para complementar la información otorgada por el contador de fallos virológicos, por paciente se calculó también la carga viral promedio y la desviación estándar histórica de esta variable. La idea tras incorporar estas variables es capturar mayor información sobre la adherencia pasada del paciente.

4.1.2.2. Variables calculadas a partir del conteo de CD4

TBL_LAB_CD4 almacena el conteo de linfocitos T CD4 en formato de serie de tiempo para cada paciente. El procesamiento de esta tabla buscó generar variables estáticas que aportaran información relevante para la clasificación del nivel de adherencia.

Como se ha abordado anteriormente, los linfocitos T CD4 son los encargados de regular la respuesta del sistema inmune, por lo que existe una relación directa entre la concentración de linfocitos T CD4 en la sangre y el bienestar de los pacientes. Bajos niveles de CD4 están asociados a la aparición de enfermedades oportunistas, enfermedades defintorias de SIDA, hospitalizaciones y la eventual muerte del paciente.

La concentración de estas células en la sangre puede variar a lo largo de un tratamiento TAR por causas distintas a la adherencia a tratamiento, como pueden ser la respuesta de los pacientes ante la administración de un determinado fármaco, o una mutación del virus. Además, las concentraciones normales de linfocitos T CD4 y su variabilidad, como es el caso de muchas otras variables fisiológicas, es determinada en gran medida por la genética de cada individuo. Así, para incorporar una aproximación a los niveles normales de CD4 de cada individuo, se incorporó como variable el promedio histórico de CD4, además de la desviación estándar histórica de esta variable.

La bibliografía sugiere que el comportamiento de adherencia de los pacientes para un determinado período de tiempo se debe en gran medida al estado anímico y de salud de estos. Así, dado que la adherencia a estudiar fue calculada para el año 2019, se incorporaron las 3 últimas mediciones de CD4 para cada paciente, a fin de representar el estado de salud más reciente de estos.

4.1.2.3. Régimen de fármacos

Como se ha abordado Capítulo 3, las variables relativas al tratamiento han demostrado ser predictoras del comportamiento de adherencia de los pacientes en TAR. Por esta razón, se utilizó la información disponible en la tabla TBL_ART_auditoria para construir una variable binaria que indique el tipo de régimen de pastillas que cada paciente sigue.

Para la construcción de esta variable, Claudia Cortés entregó una lista (ver tabla 4.4) con los fármacos utilizados por la fundación en el tratamiento de sus pacientes, su nomenclatura respectiva utilizada en TBL_ART_auditoria, y el formato de consumo, es decir, si el fármaco debe consumirse cada 12 o 24 hrs.

TBL_ART_auditoria contiene información cada régimen de pastillas recetado desde que cada paciente entró a la fundación. Se filtró la tabla, eliminando los valores nulos en la columna *fechafin*, lo cual conserva sólo el registro más reciente para cada paciente. Así, se creó la variable *farmaco12hrs*, la cual toma el valor 1 cuando al menos uno de los fármacos recetados sigue un régimen de consumo de 12 hrs, y 0 cuando sigue un régimen de 24 hrs.

Tabla 4.4: Nomenclatura utilizada para procesamiento de TBL_ART_auditoria. Fuente: Elaboración propia

Nomenclatura TBL_ART_auditoria	Medicamento	Régimen
EFV	Efavirenz	24 hrs
NVP	Nevirapina	24 hrs
RAL	Raltegravir	12 hrs
RAL HD	Raltegravir	24 hrs
DTG	Dolutegravir	24 hrs
ATV	Atazanavir	24 hrs
LPV/r	Lopinavir + Ritonavir	12 hrs
DRV	Darunavir	12 y 24 hrs
TRU	Emtricitabina + Tenofovir (FTC/TDF)	24 hrs
ABC/3TC	Kivexa	24 hrs
FTC/TAF/EVG/COBI	Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabina, Tenofovir alafenamida (Genvoya)	24 hrs
FTC/TDF/EVG/COB	Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabina, Tenofovir difumarato (Stribild)	24 hrs
ABC/3TC/DTG	Triumeq	24 hrs

4.1.3. Procesamiento de TBLBASIC

El procesamiento de esta tabla no requirió de transformaciones estructurales, por lo que se centró en transformar cada variable a un número real o un valor binario.

En primer lugar, todas las variables en formato de fecha, es decir, *birth_d*, *hivdiagnosis_d* y *enrol_d* fueron transformadas a años. Luego, cada variable categórica fue estandarizada para después ser binarizada. Este último paso implicó un aumento significativo de las columnas de la tabla, determinado por la cantidad de valores únicos que podía tomar cada columna. Los pasos del procesamiento se enumeran a continuación:

- Para reducir el número final de columnas, la columna *nacionalidad* fue simplificada a una variable que indica si el paciente es chileno o extranjero.
- Se eliminaron los valores 1 y 3 para *cdcstage*, correspondientes a datos mal computados
- Para reducir la cantidad de variables agruparon las sub categorías *cdcstage*, conservando únicamente los valores A, B y C.
- Se eliminó la columna *mode*, la cual contenía casi un tercio de *missing values*, conservando la columna *adquisición*, la cual aporta la misma información y está casi completa.
- Se eliminó la columna *recart_y* debido a su alta cantidad de *missing values*.

4.1.4. Unificación de las fuentes de información

Una vez definida la variable dependiente y transformadas las variables dinámicas, se unificaron las distintas fuentes de información en una sola tabla. Esto fue posible gracias a que TBLBASIC contiene, para 5.340 pacientes, los dos identificadores únicos de pacientes utilizados por separado en ALARMA_LAB, TBL_LAB_RNA y TBL_LAB_CD4. Sin embargo, el cruce de información, sumado a la transformación de variables, significó una disminución importante del volumen de datos. Las cantidades de pacientes resultantes para cada etiquetado y nivel de adherencia, son presentados en las tablas 4.5, 4.6 y 4.7.

Tabla 4.5: Cantidad de pacientes por nivel de adherencia para etiquetado por cuartil. Fuente: Elaboración propia.

Etiqueta	Cantidad de pacientes
Nivel 1	100
Nivel 2	125
Nivel 3	121
Nivel 4	115
Total	461

Tabla 4.6: Cantidad de pacientes por nivel de adherencia para etiquetado por experta. Fuente: Elaboración propia.

Etiqueta	Cantidad de pacientes
Nivel 1	62
Nivel 2	96
Nivel 3	237
Nivel 4	62
Nivel 5	4
Total	461

Tabla 4.7: Cantidad de pacientes por nivel de adherencia para etiquetado por presencia en ALARMA_LAB. Fuente: Elaboración propia.

Etiqueta	Cantidad de pacientes
Presente	1152
Ausente	1279
Total	2431

La significativa reducción del volumen de datos para los etiquetados dependientes del cálculo de porcentaje de adherencia se debe al surgimiento de distintos **criterios de exclusión**. Estos corresponden a condiciones que debe cumplir cada paciente para pertenecer al conjunto de datos de estudio, y fueron definidos durante el procesamiento y cruce de datos. Estos criterios son:

1. Cada paciente debe estar presente en las 5 tablas a estudiar: TBLBASIC, TBL_LAB_RNA, TBL_LAB_CD4, TBL_ART_auditoria y ALARMA_LAB.
2. Cada paciente debe poseer al menos 2 registros sin medicamentos de reserva en ALARMA_LAB.
3. Poseer al menos 3 conteos de CD4.
4. No poseer *missing values*.

Para el etiquetado por presencia en ALARMA_LAB el primer criterio se relaja debido a que ALARMA_LAB corresponde a la etiqueta. Esto causa que los sujetos de estudio sean considerablemente más que para los otros dos etiquetados.

En la tabla 4.8 se exponen las variables pertenecientes a las bases de datos finales¹, las cuales fueron sujetos de un análisis exploratorio y posterior entrenamiento de los modelos.

Tabla 4.8: Columnas de las tablas finales para el entrenamiento de los modelos. Fuente: Elaboración propia

Columna	Descripción
patient	Identificador único para cada paciente
nivel_adherencia / presente_ausente	Etiqueta respectiva
farmaco12hrs	Régimen de pastillas de 12 o 24 hrs
fallos_virologicos	Cantidad histórica de fallos virológicos
rna_promedio	Promedio histórico de carga viral
rna_stdv	Desviación estándar histórica de carga viral
cd4_promedio	Conteo histórico promedio de CD4
cd4_stdv	Desviación estándar del conteo histórico de CD4
cd4_1	Última medición de CD4
cd4_2	Penúltima medición de CD4
cd4_3	Antepenúltima medición de CD4
birth_d	Edad del paciente en años
enrol_d	Años desde el ingreso a la fundación
hivdiagnosis_d	Años desde el diagnóstico de VIH
sexo	Hombre, mujer o transgénero
cdcstage	Categorización agrupada de ingreso CDC (A, B o C)
adquisicion	Método de adquisición de la infección (sexual, usuario de drogas intravenosas, heridas cortopunzantes en trabajadores de la salud o transmisión en el parto)
condusexual	Comportamiento sexual (bisexual, heterosexual u homosexual)
nacionalidad_chilena	Chileno o extranjero

4.2. Análisis exploratorio de los datos

4.2.1. Análisis descriptivo y gráfico

El análisis exploratorio de los datos se llevó de manera análoga para las 3 bases de datos resultantes del preprocesamiento. Cabe destacar que las bases determinadas por los etiquetados de experta y de cuartil son idénticas, diferenciadas únicamente por los porcentajes de cohorte utilizados para determinar artificialmente los niveles de adherencia. Esto implica que las variables y relaciones existentes entre ellas para los 2 etiquetados mencionados son idénticas. Dado que la diferencia en volumen de datos entre estos 2 etiquetados y el etiquetado de alarma es significativa (461 pacientes y 2.431 pacientes, respectivamente), es importante comprobar que la primera base de datos conforme una muestra representativa. Respecto a la proporción de los sexos, estado de ingreso, método de adquisición, conducta sexual y nacionalidad, expuestas en la tabla , es posible observar que no existen diferencias alarmantes,

¹ Son 3 tablas finales, una por cada etiquetado: por experta, por cuartil o por presencia en ALARMA_LAB

lo que sugiere que la muestra es representativa.

Tabla 4.9: Comparación entre variables categóricas. Fuente: Elaboración propia.

	Experta y Cuartil	Alarma
Sexo femenino	13,7 %	11,9 %
Sexo masculino	86,4 %	88,0 %
CDC A	62,5 %	61,2 %
CDC B	12,6 %	13,6 %
CDC C	24,9 %	43,4 %
Adquisición IVDU	0,7 %	0,3 %
Adquisición ocupacional	0,4 %	0,2 %
Adquisición sexual	98,5 %	99,3 %
Adquisición transmisión vertical	0,4 %	0,2 %
Conducta bisexual	9,5 %	11,1 %
Conducta heterosexual	24,7 %	23,0 %
Conducta homosexual	65,7 %	65,9 %
Nacionalidad chilena	90,2 %	90,7 %

Para analizar gráficamente la relación entre variables, se computaron las matrices de correlación para cada etiquetado, las cuales se exponen como mapas de calor en las figuras 4.1, 4.2 y 4.3.

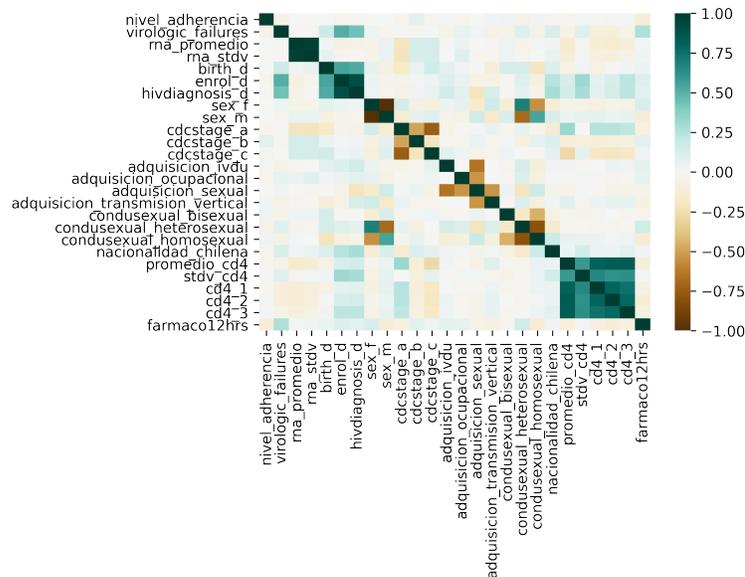


Figura 4.1: Mapa de calor de correlaciones entre variables para el etiquetado por cuartil. Fuente: Elaboración propia.

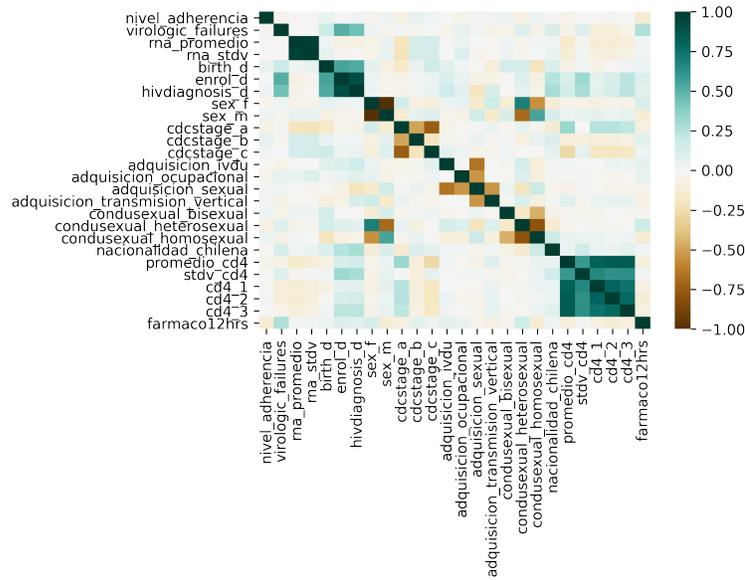


Figura 4.2: Mapa de calor de correlaciones entre variables para el etiquetado por experta. Fuente: Elaboración propia.

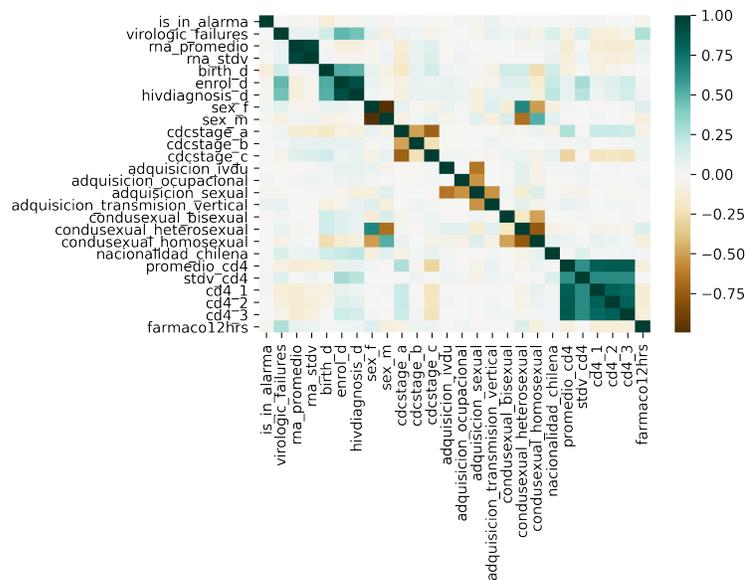


Figura 4.3: Mapa de calor de correlaciones entre variables para el etiquetado por presencia en ALARMA_LAB. Fuente: Elaboración propia.

Respecto a las relaciones entre las variables independientes, para todos los etiquetados se pueden observar fuertes correlaciones positivas entre la edad de los pacientes, los años desde su diagnóstico y los años en tratamiento dentro de la fundación, cuya explicación es relativamente directa: mientras mayor sea el tiempo que lleve el paciente diagnosticado, mayor es la probabilidad de haber iniciado tratamiento en la fundación. Considerando que TAR es un tratamiento que debe seguirse de por vida, lógicamente los pacientes que lleven más años en tratamiento serán los mayores. Otra correlación positiva de magnitud considerable es

observable entre estas variables y la cantidad de fallos virológicos, donde a mayor tiempo en tratamiento, mayor será la posibilidad de haber incurrido en un periodo de baja adherencia, y por ende, en un aumento significativo de la carga viral. Es observable que cada variable relacionada al conteo de linfocitos T CD4 presenta una fuerte correlación positiva con cada una de las otras variables de este conjunto. Recordando que estas variables corresponden a medidas históricas y cronológicas, el sentido común podría explicar esta relación: si un paciente en TAR presenta actualmente un sistema inmune en buenas condiciones, lo más probable es que haya permanecido sano y adherente a TAR durante un margen considerable de tiempo anterior (la supresión viral se alcanza luego de 6 meses continuados de TAR). Finalmente, es posible observar una correlación positiva entre ser mujer y tener una conducta sexual heterosexual, mientras que esta correlación es negativa para un paciente masculino. Históricamente el VIH ha sido una enfermedad que ha afectado en mayor medida a hombres que tienen sexo con hombres, y en el caso femenino ha prevalecido principalmente a mujeres que tienen sexo con hombres, tendencia que es verificable por medio de la correlación entre estas variables.

En cada una de las 3 bases de datos es posible observar que las correlaciones entre las etiquetas y el resto de las variables es débil. Esto marca desde ya un mal precedente para la capacidad predictiva de los modelos. En particular, para los etiquetados en base al porcentaje de adherencia calculado (etiquetado de cuartil y etiquetado de experta), sólo una variable supera el 10% de correlación, siendo esta una correlación negativa para *farmaco12hrs*. Esto sugiere que los esquemas de TAR que signifiquen una ingesta más frecuente de medicamentos tienen un impacto negativo sobre la adherencia, lo cual se ajusta a lo expuesto en la sección 3.2. Sin embargo, esta la fuerza de esta relación disminuye notablemente en el etiquetado de alarma. Para este caso, la única variable que alcanza una correlación de magnitud mayor al 10% corresponde a la edad del paciente, nuevamente siendo una correlación negativa. Esto permite inferir que los pacientes de mayor edad presentan una menor adherencia a TAR. Esta relación no se mantiene para el resto de los etiquetados, donde la correlación además de disminuir notablemente de magnitud, cambia de sentido, sugiriendo que los pacientes de mayor edad presentan mejor adherencia. Las correlaciones mencionadas se exponen en la tabla 4.10

Tabla 4.10: Correlaciones entre etiquetados y variables independientes.

Fuente: Elaboración propia.

	Cuartil	Experta	Alarma
nivel_adherencia / is_in_alarma	1,000000	1,000000	1,000000
virologic_failures	-0,059783	-0,027734	0,008521
rna_promedio	0,000480	-0,012613	-0,024373
rna_stdv	-0,001363	-0,015495	-0,012944
birth_d	0,006881	0,051450	-0,109969
enrol_d	-0,032489	0,004614	-0,033820
hivdiagnosis_d	-0,009710	0,023688	-0,027978
sex_f	-0,007564	-0,031593	0,021795
sex_m	0,007564	0,031593	-0,023098
cdcstage_a	-0,032187	-0,066178	0,008230
cdcstage_b	0,080785	0,064497	-0,010535
cdcstage_c	-0,025900	0,024620	-0,000926
adquisicion_ivdu	0,009101	-0,000715	-0,004876
adquisicion_ocupacional	-0,033075	-0,049494	0,011467
adquisicion_sexual	-0,003081	0,014241	-0,029106
adquisicion_transmision_vertical	0,027672	0,023872	0,047835
condusexual_bisexual	0,034264	0,035419	-0,009122
condusexual_heterosexual	-0,055845	-0,072124	0,004114
condusexual_homosexual	0,029551	0,043634	0,002385
nacionalidad_chilena	-0,023534	-0,021462	0,007278
promedio_cd4	-0,036202	-0,039568	-0,007062
stdv_cd4	0,018031	-0,006784	0,011343
cd4_1	-0,017663	-0,022226	0,013506
cd4_2	0,011290	0,009962	-0,003805
cd4_3	0,011174	-0,006343	0,001339
farmaco12hrs	-0,121126	-0,135624	-0,023296

Para cada uno de los 3 etiquetados se analizó la distribución de las variables no binarias o categóricas. Esto se llevó a cabo por medio de la construcción de histogramas separados por nivel de adherencia, para cada variable, lo cual permite comprobar rápidamente que los datos presentan un comportamiento similar en cada uno de los niveles de adherencia (las proporciones de los niveles permanecen relativamente constantes para cada intervalo). Esto ayuda a descartar relaciones no lineales entre las variables independientes y cada etiquetado. Los gráficos mencionados se exponen en las figuras 4.4, 4.5 y 4.6.

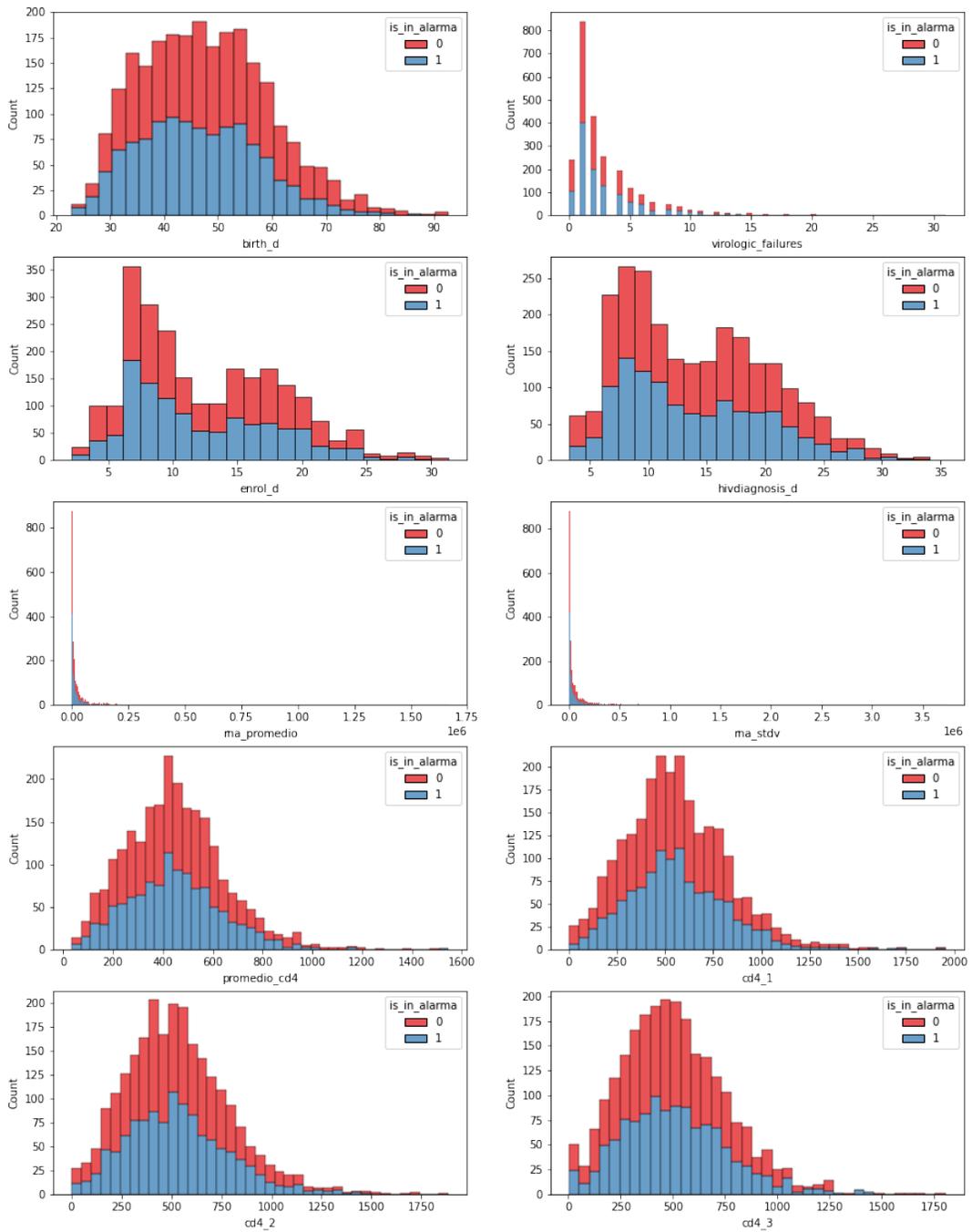


Figura 4.4: Distribución de las variables no categóricas según la presencia en ALARMA_LAB. Fuente: Elaboración propia.

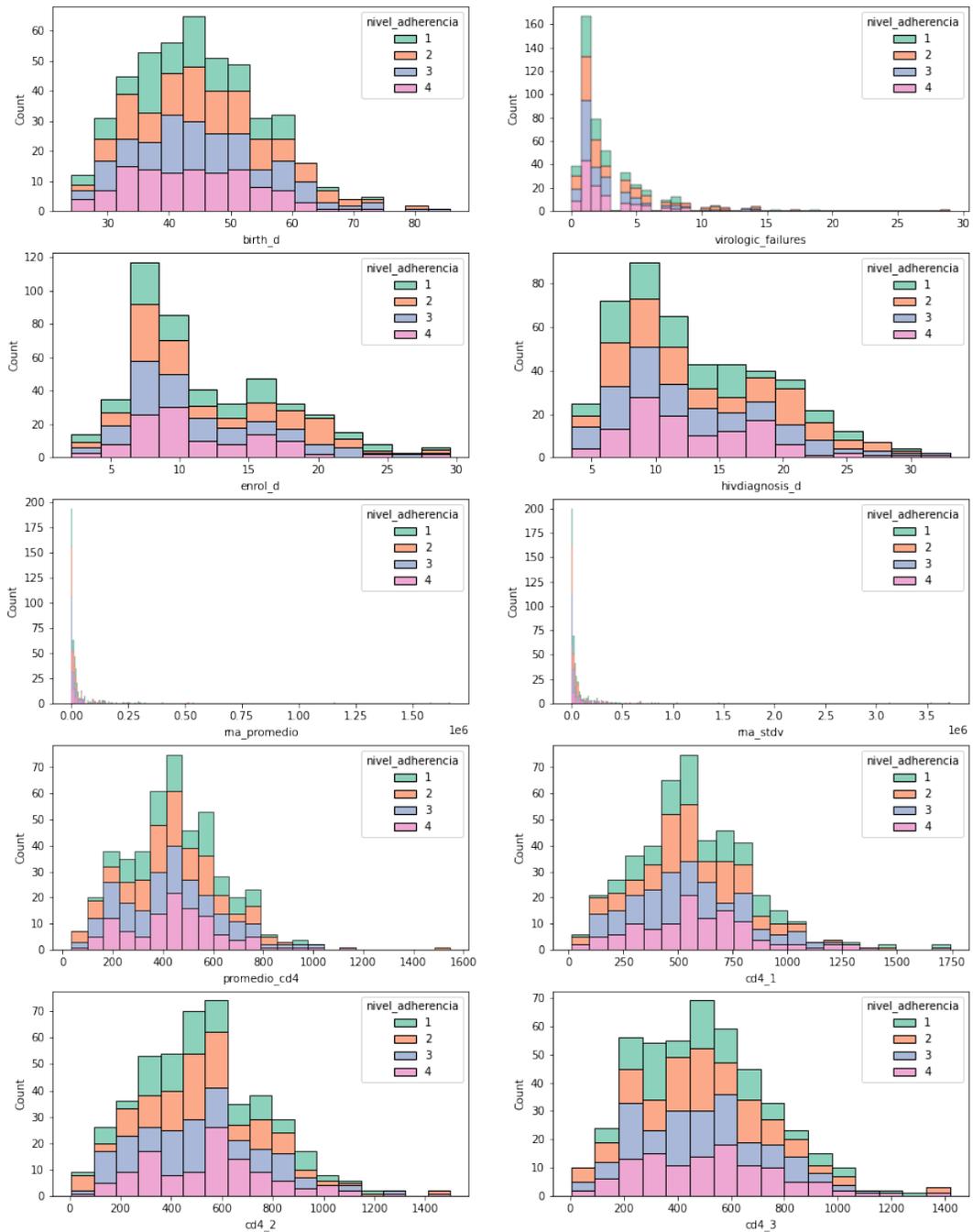


Figura 4.5: Distribución de las variables no categóricas según el nivel de adherencia en el etiquetado de cuartil. Fuente: Elaboración propia.

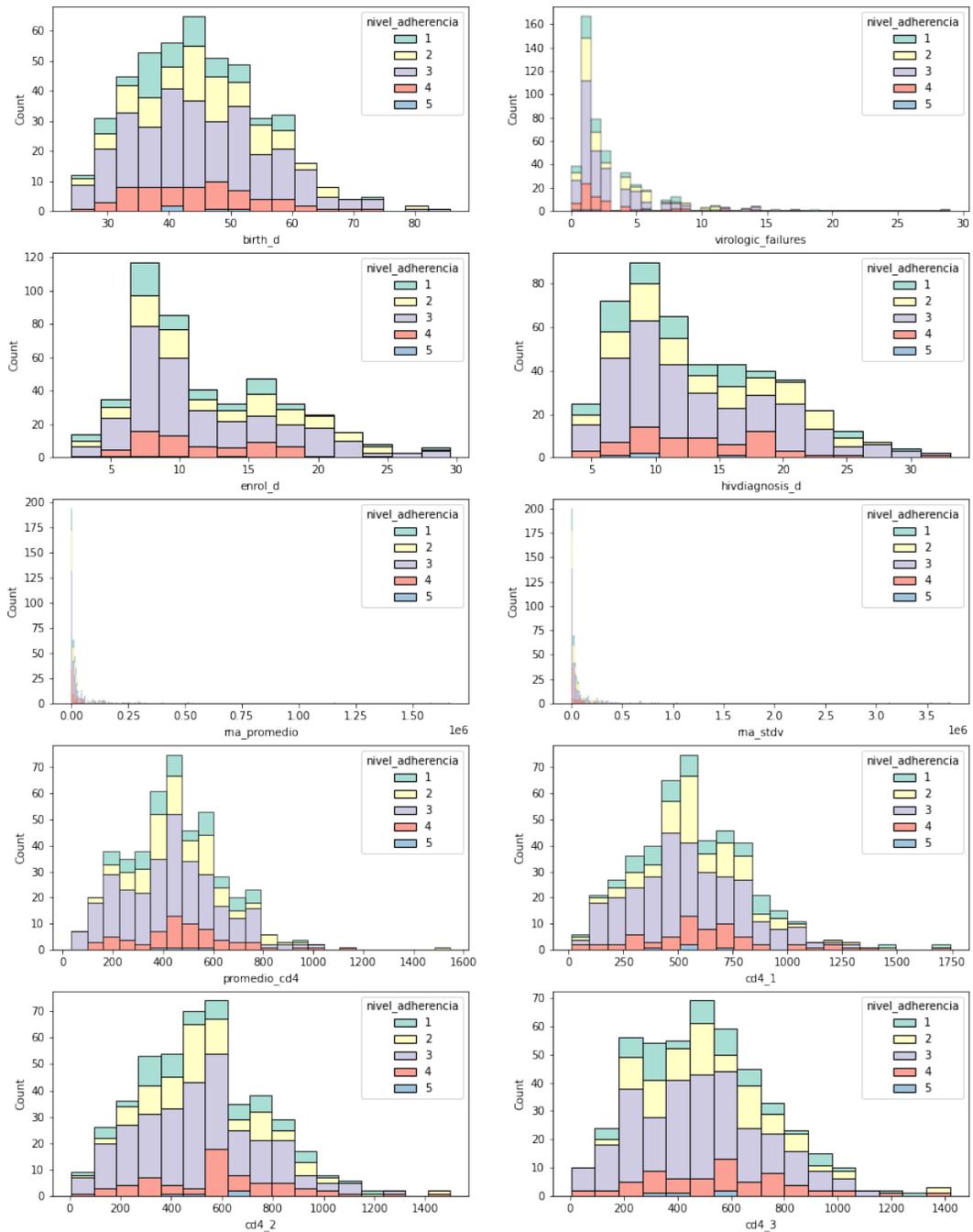


Figura 4.6: Distribución de las variables no categóricas según el nivel de adherencia en el etiquetado de experta. Fuente: Elaboración propia.

4.2.2. Análisis de diferencia de medias (ANOVA)

Debido a que gráficamente no resultó trivial concluir diferencias sobre las variables de los distintos grupos conformados por los etiquetados, se buscó establecer si existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Para esto, se realizó un análisis de varianza de una vía. A continuación, se exponen solamente las variables con diferencias de medias estadísticamente significativas a un 95 % para cada uno de los etiquetados.

Tabla 4.11: Medias de variables significativas para el etiquetado por cuartil de adherencia. Fuente: Elaboración propia.

	Edad	CDC B3
Nivel 1	42.486324	4.1 %
Nivel 2	45.849192	5.2 %
Nivel 3	45.287424	5.3 %
Nivel 4	43.334049	12.8 %

Tabla 4.12: Medias de variables significativas para el etiquetado por experta de la fundación. Fuente: Elaboración propia.

	CD4 Promedio
Nivel 1	475.207105
Nivel 2	480.370804
Nivel 3	422.706856
Nivel 4	482.704374
Nivel 5	446.798077

Tabla 4.13: Medias de variables significativas para el etiquetado por presencia en ALARMA_LAB. Fuente: Elaboración propia.

	Ausente	Presente
CD4-1	511.412741	559.199389
CD4-2	497.277302	527.954927
CD4-3	472.711991	502.151261
CD4 Promedio	432.814573	451.643344
CD4 Desviación	132.981534	138.802638
Transmisión vertical	0.0 %	0.46 %

4.3. Desarrollo de los modelos

Como ya se ha mencionado, el presente trabajo de título corresponde a una primera aproximación al desarrollo de modelos de clasificación de adherencia para pacientes de la Fundación Arriarán. Dado lo anterior, y sumado a las limitaciones causadas por la naturaleza de los datos utilizados, se proponen modelos simples, aplicados por la literatura en problemas similares. Los modelos seleccionados son Random Forest, Naive Bayes, Support

Vector Machine y Regresión Logística, todos adaptados a problemas de clasificación. Cada uno de estos modelos fue entrenado utilizando los 3 etiquetados y optimizado de acuerdo con las implicancias técnicas de cada set de datos, sumando un total de 12 modelos a evaluar. A continuación se detalla el proceso de entrenamiento para cada uno de estos.

4.3.1. Definición de variables

Para el presente estudio, se decidió utilizar cada una de las variables resultantes del pre-procesamiento, expuestas en la tabla 4.8. Esta decisión se basa principalmente en que los resultados del análisis exploratorio no permitieron descartar variables debido al bajo impacto de cada una sobre los distintos etiquetados. Además, dadas la limitada cantidad de variables y el bajo costo computacional del entrenamiento de cada modelo, se optó por no implementar métodos automáticos de selección de variables en esa iteración.

Según la literatura y lo expuesto en la sección 3.2, la interacción entre variables relativas a la condición médica ha demostrado un poder explicativo sobre la adherencia [22]. Sin embargo, las variables mencionadas por estos textos, como el nivel educacional, no son manejadas actualmente por la fundación. Por esta razón, para el desarrollo de los modelos se optó por no incorporar interacciones entre variables, evitando mayor ruido en los datos.

4.3.2. Estructura y optimización de los modelos

La construcción de los modelos se realizó utilizando la librería de Python Sci-Kit Learn [39]. Esta librería, además de disponibilizar distintos algoritmos de aprendizaje de máquina, también posee métodos y funciones para el procesamiento previo de los datos. Cada modelo fue construido en base a 3 pasos principales: normalización de los datos, balanceo de las clases y aplicación del algoritmo de clasificación. Para cada modelo, estos pasos fueron secuenciados por medio de un *pipeline*, una clase utilizada para secuenciar una lista de transformaciones y obtener los estimadores para un modelo. La normalización utilizada fue *MinMaxScaler*, normalizando los valores de cada variable entre 0 y 1, y el algoritmo de balanceo de datos utilizado fue SMOTE². Los hiperparámetros de cada modelo fueron optimizados por medio de *GridSearchCV*, una clase que recibe una lista de valores para cada parámetro de un modelo, para luego elegir empíricamente la combinación óptima de hiperparámetros.

4.3.3. Entrenamiento y resultados

El resultado del entrenamiento de cada modelo se obtuvo en base a una validación cruzada *Stratified-K-fold* de 10 pliegues. Las métricas elegidas fueron *recall* y *weighted recall*. Los resultados del entrenamiento de los modelos utilizando los 3 etiquetados disponibles se exponen en la tabla 4.14. Cabe destacar que los resultados deben ser analizados de manera independiente entre etiquetados, pues el tipo de problema de clasificación varía según el etiquetado utilizado.

² SMOTE sólo se utilizó para el etiquetado experta, debido al fuerte desbalance entre clases. Para el etiquetado de cuartil y de alarma, no se realizó ningún método de balanceo de clases, ya que estos etiquetados no presentan un desbalance significativo

Tabla 4.14: Métricas de *recall* para el entrenamiento de los modelos.

Fuente: Elaboración propia.

	Experta (5 clases)		Cuartil (4 clases)		Alarma (2 clases)	
	Weighted recall	Recall	Weighted recall	Recall	Weighted recall	Recall
Random Forest	38,4 %	22,6 %	27,5 %	27,2 %	53,4 %	52,9 %
Naive Bayes	17,8 %	17,3 %	28,6 %	27,8 %	54,4 %	53,3 %
Support Vector Machine	32,8 %	22,4 %	30,8 %	29,9 %	52,9 %	52,9 %
Logistic Regression	23,8 %	21,8 %	30,6 %	28,8 %	53,9 %	53,3 %

Como muestra la tabla anterior, para el problema de clasificación determinado por el etiquetado de experta (5 clases), el mejor resultado lo obtuvo el modelo Random Forest, con un 38,4 % y un 22,6 % para las métricas de *recall* y *weighted recall*, respectivamente. La diferencia entre ambos valores indica que el modelo presenta un desempeño mejor que el azar en las clases mayoritarias, pero posee un bajo rendimiento desde una perspectiva general. Es decir, pese al entrenamiento con clases balanceadas artificialmente por SMOTE, las clases extremadamente desbalanceadas del etiquetado original (ver 4.6) repercuten en la habilidad del modelo para identificar de manera aceptable las clases minoritarias. El sobreajuste del modelo a las clases mayoritarias no permite concluir sobre su poder explicativo, el cual, globalmente, supera sólo por un 2,6 puntos porcentuales la probabilidad de etiquetar el nivel de adherencia de un paciente correctamente al azar, siendo esta probabilidad de referencia un 20 %.

Respecto al etiquetado de cuartil, la manera en que fue construido este set de datos impactó nivelando los resultados para las métricas expuestas, es decir, estos modelos presentaron un comportamiento más homogéneo en la clasificación que los modelos del etiquetado de experta. De todas maneras, considerando que en este caso la probabilidad de referencia para una clasificación aleatoria es de un 25 %, el modelo de mejor rendimiento, Support Vector Machine, supera el azar por sólo 4,9 puntos porcentuales.

Por último, los modelos para el etiquetado de alarma también presentaron un comportamiento relativamente homogéneo debido a sus clases balanceadas. En particular, Naive Bayes fue el modelo de mayor desempeño, superando por 3,3 puntos porcentuales una clasificación aleatoria con 50 % de probabilidad de éxito.

Pese a que los resultados muestran cierto poder explicativo por parte de los modelos, estos son suficientemente deficientes como para no ser necesario realizar un análisis de los estimadores resultantes. El bajo rendimiento de los modelos, muy lejano de lo deseable, eran esperables teniendo en consideración los resultados de la investigación del estado del arte y del análisis exploratorio de los datos, punto que se desarrollará en la sección 7.1.2.

Capítulo 5

Discusión

5.1. Aproximaciones utilizadas para la variable dependiente: porcentaje de adherencia calculado y adherencia binaria

Sin dudas, la limitación más importante para el presente estudio fue la ausencia de una variable dependiente confiable. Fundación Arriarán históricamente ha realizado seguimiento a la adherencia de los pacientes en TAR por medio de un cuestionario breve de auto reporte, el cual registran en papel. Por temas logísticos, esta información lamentablemente no pudo ser utilizada para el desarrollo de los modelos, y dado que el presente trabajo corresponde a una primera aproximación para el desarrollo de estos, como prueba de concepto, se optó por buscar una solución por medio de distintas aproximaciones que utilizaran sólo las variables almacenadas de manera digital por la fundación.

La primera aproximación, correspondiente al cómputo de un porcentaje de adherencia artificial, determinó 2 etiquetados: el etiquetado de cuartil y el etiquetado por experta. Sin embargo, por distintas razones, los porcentajes de adherencia utilizados están bastante lejos de ser indicadores reales y confiables de la adherencia a TAR de los pacientes de la Fundación Arriarán. En primer lugar, para ambos etiquetados se construyeron todos los niveles de adherencia utilizando exclusivamente pacientes que presenten registros dentro de ALARMA_LAB. Dado que ALARMA_LAB es una tabla de registro automático de retrasos en el retiro de pastillas, cada paciente que figure en dicha tabla, por definición, ya presenta un comportamiento potencialmente subadherente. Trabajar exclusivamente con esta información implica un sesgo de selección importante, ya que quedan automáticamente descartados del análisis todos los pacientes que no hayan presentado retrasos en el retiro de pastillas. Es decir, quedan potencialmente descartados del análisis los pacientes que sí hayan presentado una adherencia óptima, los cuales, según la fundación, corresponderían a la gran mayoría de los pacientes en tratamiento.

Por otro lado, el porcentaje de adherencia calculado se obtiene a partir contabilizar únicamente los días de retraso en el retiro de pastillas donde los pacientes no tuvieron acceso a medicamentos de reserva. Este acercamiento no permite considerar el comportamiento del paciente durante los días en que sí tuvo acceso a pastillas, es decir, implícitamente asume que los pacientes mantuvieron una adherencia óptima cada vez que tuvieron acceso a los fármacos de TAR. Así, la lógica indica que el modelo desarrollado en la presente memoria es más cercano a un modelo predictor del comportamiento de retiro de pastillas que a un modelo

predictor de la adherencia a TAR. Pese a esto, dado que los datos del retiro de pastillas es la única información disponible que podría permitir inferir información sobre la adherencia de los pacientes, el trabajo realizado se ha debido llevar a cabo bajo el cuestionable supuesto de que el comportamiento de retiro de pastillas es extrapolable y similar al comportamiento de consumo de fármacos de TAR en el día a día. Sin embargo, como se ha visto en la sección 3.2, la adherencia a TAR es explicada fuertemente por la autoeficacia y sentido de responsabilidad de los pacientes hacia el tratamiento. Claramente, presentar múltiples retrasos en el retiro de pastillas es un indicador de insuficiencia de estas 2 variables, lo cual es un argumento a favor para sustentar el acercamiento utilizado.

Debido a todo lo expuesto en el párrafo anterior es que se optó por una segunda aproximación: un tercer etiquetado que no requiriera del cálculo de un porcentaje de adherencia artificial. Así, se utilizó una aproximación binaria a la adherencia, considerando la aparición en ALARMA_LAB como un indicador de no adherencia. Este enfoque consideró a todos los pacientes activos tratándose en la fundación según los datos de CCASAnet, sin embargo, nuevamente ignora el comportamiento de los pacientes fuera del proceso de retiro de pastillas, y a su vez, castiga a cualquier paciente presente en ALARMA_LAB, incluso a pacientes que presenten un único retraso en el retiro de pastillas.

Según expertos de la fundación, sólo entre un 10 % y un 15 % de los pacientes poseen un comportamiento de adherencia por debajo de lo deseable, es decir, presentan menos de un 90 % de adherencia, mientras que, según los resultados del presente estudio para el porcentaje de adherencia calculado, un 85,7 % de los pacientes de la fundación presentarían menos de un 90 % de adherencia. Por otro lado, según los resultados para el etiquetado de alarma, un 47,4 % de los pacientes serían considerados como no adherentes. Estas contradicciones entre las fuentes de información sugieren que las aproximaciones utilizadas en este estudio no son fiables, pero a su vez, podrían indicar que los expertos de la fundación están sobreestimando la adherencia. Estos resultados son preocupantes, y sugieren que para el futuro del proyecto es necesario definir una métrica concreta de medición de adherencia, que permita almacenar y utilizar esta información.

5.2. Temporalidad de la adherencia

Un punto importante a considerar al momento de analizar el trabajo realizado es que ALARMA_LAB solo posee información para retrasos en el retiro de pastillas ocurridos durante el 2019. Esto implica que, a partir de las distintas variables demográficas y de tratamiento incluidas en los modelos, se intentó clasificar el comportamiento de adherencia para el año mencionado. Este acercamiento está muy lejos de ser ideal, pues al tomar en cuenta lo expuesto en la sección 3.2, es posible observar que gran parte del comportamiento de adherencia de los pacientes es explicado por su salud mental, situación laboral, relaciones interpersonales, entre otros. Es decir, la adherencia es explicada en gran medida por factores mutables en el tiempo, y por ende, es lógico pensar que la adherencia es una variable que varía en el tiempo. La ausencia de un registro formal de adherencia, sumado a la escasez de variables explicativas de la adherencia, limitaron el planteamiento del presente trabajo, forzando a estudiar como una variable constante.

5.3. Escasez de variables explicativas de la adherencia y modelamiento del problema

Como se abordó en la sección 3.2, la literatura sugiere al menos 29 variables predictoras de la adherencia, expuestas en la tabla 3.4, de las cuales, Fundación Arriarán registra y tiene actualmente disponibles 7: edad, género, carga viral, conteo de linfocitos T CD4, tiempo en tratamiento, cantidad de fármacos recetados y cantidad de dosis diarias recetadas. Gran parte de las variables socioeconómicas y la totalidad de las variables relativas al paciente no están actualmente disponibles, lo cual seguramente limitó considerablemente la capacidad predictiva de los modelos. Por otro lado, considerando las variables sí disponibles para su estudio, el análisis exploratorio realizado expuso la bajísima correlación entre estas variables y los distintos etiquetados. Esta baja correlación puede ser explicada, en primer lugar, por la artificialidad de la variable independiente, y en segundo lugar, por el modelamiento del problema. Respecto a este segundo punto, considerando que una cantidad importante de las variables explicativas de la adherencia pueden presentar una alta variabilidad a lo largo del tiempo (como es el caso de las variables relativas al paciente, expuestas en la tabla 3.4), plantear el problema sin involucrar la temporalidad de las variables podría presentar fuertes limitaciones. Para atenuar las consecuencias de este enfoque estático, se incorporaron dentro de los modelos variables como el promedio y desviación estándar de la carga viral y de los conteos de linfocitos T CD4, así como también el conteo histórico de fallos virológicos y los últimos 3 conteos de linfocitos T CD4. Sin embargo, es claro que la información más antigua tendrá menor impacto sobre el comportamiento actual o futuro, lo cual es un efecto que por medio del modelamiento presentado en este estudio no fue posible capturar.

Capítulo 6

Análisis de impacto social y económico

El proyecto propuesto en este trabajo de título tiene por objetivo principal servir como insumo para el seguimiento y tratamiento de pacientes con VIH/SIDA de la Fundación Arriarán. Una identificación temprana de potenciales pacientes no adherentes puede ayudar a la formulación de intervenciones que busquen impactar positivamente la adherencia de los pacientes. Esta sección tiene por objetivo estudiar y cuantificar el beneficio potencial de implementar un modelo predictor de la adherencia de los pacientes, sin embargo, primero es necesario definir los alcances de este análisis. En primer lugar, no se contemplan los costos de implementación del proyecto en particular debido a que este aún se encuentra en fases iniciales de planificación, lo que implica que aún no se define ninguna solución en particular. Además, dado que la formulación de las intervenciones mencionadas será responsabilidad de los profesionales de la salud de la fundación, este análisis tampoco considera los costos asociados a dichas intervenciones. El proyecto en cuestión podría ser extrapolable a pacientes tratándose fuera de Fundación Arriarán, pudiendo impactar a cualquier persona infectada de VIH/SIDA tratándose en la nación. Por esta razón, el objeto de estudio es estimar el impacto directo del aumento de la adherencia porcentual de los pacientes tratándose en Chile, desde una perspectiva social y económica, considerando los pacientes, y el sistema de salud público y privado.

6.1. Impacto social e individual

El impacto social de aumentar la adherencia es un beneficio directo tanto para el bienestar de las personas, como para el control de la pandemia. Un individuo alcanza la supresión viral luego de alrededor de 6 meses continuados de terapia antirretroviral. En este estado, el paciente frenará el avance de la enfermedad, evitando así el deterioro de su sistema inmune, y por consiguiente, la muerte por medio de una enfermedad definitoria de SIDA. Como ya se ha mencionado, la adherencia cumple un rol crucial en evitar el desarrollo de resistencia a los fármacos utilizados en la terapia. Al mantener altos niveles de adherencia, los pacientes evitan requerir de medicamentos alternativos, los cuales suelen implicar peores efectos secundarios que los fármacos convencionales. Los beneficios individuales de una adherencia óptima también contemplan una mejora de la vida personal del paciente, en gran medida debido a que una persona en estado de supresión viral anula el riesgo de traspasar la enfermedad a un nuevo individuo por medio de la actividad sexual [23], mejorando así su vida sexual y de pareja. Por otro lado, desde el punto de vista epidemiológico, eliminar el riesgo de contagio

trae un evidente beneficio: frena en gran medida la propagación del virus en la población. Finalmente, lograr identificar pacientes no adherentes puede mejorar la eficiencia y eficacia de las intervenciones, permitiendo desarrollar material específico para ciertos grupos de la población, lo cual se traduce en una población más informada respecto de las implicancias de una infección por VIH, lo que a largo plazo puede impactar positivamente en los prejuicios de la sociedad hacia esta enfermedad.

6.2. Impacto económico

En base a los resultados y conclusiones de los estudios expuestos en la sección 3.4, para evaluar el impacto de incrementar la adherencia en el caso chileno es necesario entender el contexto nacional de acuerdo con la categorización de entornos de recursos limitados y abundantes, considerando su posición como país en vías de desarrollo. Por otro lado, debido a la alta complejidad y cantidad de factores que afectan la adherencia, las distintas definiciones de adherencia, y las diversas cuentas que afectan el gasto total del sistema de salud en el tratamiento del VIH/SIDA, es necesario acotar el problema. Así, la presente evaluación económica se centra en definir una oportunidad o costo total de la solución para el sistema de salud, en base a los costos o ganancias asociados a transformar un paciente no adherente en un paciente adherente. Para esto, se redujo el análisis a 3 fuentes de gastos: medicamentos de esquemas TAR, medicamentos para el tratamiento de enfermedades oportunistas y hospitalizaciones relacionadas a VIH/SIDA. El resto de las fuentes de gasto, como exámenes y controles médicos, por simplicidad se asumen constantes para cualquier persona en tratamiento TAR (adherente o no adherente), y por ende quedan fuera del análisis.

6.2.1. Estimación de las fuentes de gasto

El último informe de datos de ONUSIDA [50] indicó que, durante el 2018, se estima que en Chile vivían entre 63.000 y 78.000 personas con VIH, hubo un total de 5.000 nuevas infecciones y 590 muertes relacionadas al SIDA. Del total de infectados, sólo un 82 % se encontraba diagnosticado y un 63 % tratándose con TAR. Según el Informe VIH/SIDA Cobertura GES y Estadísticas (Constanza Forascepi, 2018), para el año 2017, un 25 % de las personas diagnosticadas ese año fueron pacientes de ISAPRE, siendo el 75 % restante pacientes de FONASA. Como supuesto, esta proporción se extiende a la población completa para el resto del análisis. Según el mismo informe, para el año 2017, ISAPRES desembolsaron casi \$42 mil millones sólo en TAR, monto que corresponde únicamente a prestaciones indicadas por el plan AUGE (expuestas en 6.3) y no a tratamientos de enfermedades oportunistas. Asumiendo el mismo crecimiento del gasto presentado en el gráfico de la imagen 6.1, ajustado por el IPC, presentado en la tabla 6.1, se puede estimar que para el 2020 las ISAPRES desembolsaron cerca de \$56 mil millones en TAR. Considerando la baja proporción de pacientes embarazadas y pacientes menores de 18 años, se asume este monto como el gasto en medicamentos TAR del sector privado para el 2020.

Gasto GES VIH en ISAPRES:
Tratamiento Antirretroviral (TARV)
(millones pesos de 2017)

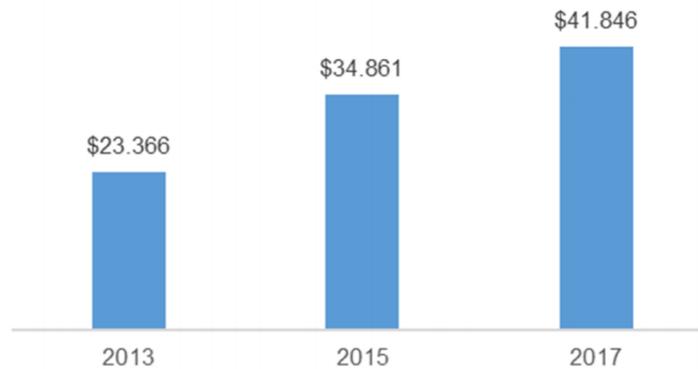


Figura 6.1: Fuente: Informe VIH/SIDA Cobertura GES y Estadísticas (Constanza Forascepi, 2018).

Tabla 6.1: Inflación histórica Chile (IPC). Fuente: Inflation.eu.

Periodo	Inflación
2005	3,66 %
2006	2,57 %
2007	7,82 %
2008	7,09 %
2009	-2,58 %
2010	2,97 %
2011	4,44 %
2012	1,49 %
2013	2,84 %
2014	4,64 %
2015	4,38 %
2016	2,71 %
2017	2,27 %
2018	2,57 %
2019	3,00 %
2020	2,97 %

Para el caso del sector público, para estimar el monto total invertido en medicamentos TAR se promediaron los valores estimados según 2 fuentes de información.

En primer lugar, se consideró el informe “Los 10 medicamentos que generan el mayor gasto en el sector público de salud” (DESAL y CENABAST, 2016), el cual indica que de los \$513.229 millones invertidos en la adquisición de medicamentos para el sector público, los primeros 4 medicamentos que generaron el mayor gasto por este concepto, fueron fármacos destinados al tratamiento de pacientes de VIH/SIDA (ver figura 6.2). Estos medicamentos suman un total de \$58.065 millones, equivalente a un 11,3 % del gasto. Nuevamente, ajustando por el IPC, se puede estimar que el gasto en medicamentos TAR por parte del sistema público

durante el 2020 fue cercana a los \$64.600 millones.

Nº	Producto	Monto total comprado	Porcentaje del total
1	Tenofovir+Emtricitabina 300/200 mg comprimido	\$ 18.375.684.602	17,9%
2	Abacavir+Lamivudina 600/300 mg comprimido	\$ 13.829.767.012	13,5%
3	Raltegravir 400 mg comprimido	\$ 12.938.549.050	12,6%
4	Atazanavir 300 mg cápsula	\$ 12.921.568.140	12,6%
5	Trastuzumab 600 mg/5 ml ampolla	\$ 9.150.300.000	8,9%
6	Insulina NPH humana 100 UI/ml ampolla 10 ml	\$ 8.028.848.994	7,8%
7	Paracetamol 500 mg comprimido	\$ 7.295.071.790	7,1%
8	Vacuna antineumocócica conjugada 10 valente ampolla	\$ 7.037.100.000	6,9%
9	Medroxiprogesterona+Estradiol 25/5 mg ampolla 0,5 ml	\$ 6.420.679.593	6,3%
10	Rituximab 10 mg/ml ampolla 50 ml	\$ 6.413.753.800	6,3%
Total medicamentos seleccionados		\$ 102.411.322.981	100,0%

Figura 6.2: Lista de los 10 medicamentos que generan el mayor gasto al sector público de salud el 2016. Fuente: DESAL y CENABAST.

En segundo lugar, se utilizó el arancel mensual de referencia para los esquemas terapéuticos con antirretrovirales de inicio o sin fracasos previos en personas de 18 años y más, extraído de los aranceles expuestos por el Minsal dentro del Plan AUGE [19]. Dado que se desconoce la proporción de pacientes embarazadas o pacientes menores de 18 años, se trabajó bajo el supuesto de que todos los pacientes de VIH/SIDA del país siguen este régimen de medicamentos. Manteniendo la misma tasa de contagios y defunciones expuestas en el informe de datos de ONUSIDA [50], se puede estimar que para finales del 2020 cerca de 80.000 personas vivían con VIH en nuestra nación. Asumiendo, como dice el informe, que sólo un 63 % se encuentra tratándose con TAR, es posible estimar que, para finales del 2020, 50.400 personas se encontraban en tratamiento por terapia antirretroviral. Como se mencionó anteriormente, sólo un 75 % de estos pacientes se atienden por FONASA, lo cual permite estimar que 37.800 personas recibieron TAR a través del sistema público durante el 2020. Así, se puede estimar que el gasto anual en medicamentos TAR por el sector público es cercano a los \$55.300 millones.

Tipo de intervención sanitaria	Prestación o Grupo de prestaciones	Periodicidad	Arancel	Copago%	Copago\$
Diagnóstico	Sospecha infección por VIH	Cada vez	6.080	20 %	1.220
	Sospecha infección por VIH en embarazadas	Cada vez	3.530	20 %	710
Tratamiento	Exámenes de determinación carga viral	Cada vez	32.140	20 %	6.430
	Exámenes linfocitos T y CD4	Cada vez	43.890	20 %	8.780
	Exámenes resistencia genética en VIH/SIDA	Cada vez	280.830	20 %	56.170
	Evaluación pretratamiento con antirretrovirales	Cada vez	85.440	20 %	17.090
	Esquemas terapéuticos con antirretrovirales de rescate en personas de 18 años y más	Mensual	351.590	20 %	70.320
	Esquemas terapéuticos con antirretrovirales para prevención transmisión vertical: embarazo	Por tratamiento completo	1.069.090	20 %	213.820
	Terapia antirretroviral para prevención transmisión vertical: parto	Por tratamiento completo	67.080	20 %	13.420
	Terapia para prevención transmisión vertical: recién nacido	Por tratamiento completo	355.050	20 %	71.010
	Terapia para prevención transmisión vertical: puerperio	Por tratamiento completo	5.670	20 %	1.130
	Terapia antirretroviral en personas menores de 18 años	Mensual	291.950	20 %	58.390
	Esquemas terapéuticos con antirretrovirales de inicio o sin fracasos previos en personas de 18 años y más	Mensual	121.930	20 %	24.390
Seguimiento	Seguimiento recién nacidos y niños expuestos al VIH (hijos de madres con VIH (+))	Por tratamiento completo	83.370	20 %	16.670
	Seguimiento personas VIH (+) de 18 años y más con tratamiento antirretroviral	Mensual	6.880	20 %	1.380
	Seguimiento personas VIH (+) menores de 18 años con tratamiento antirretroviral	Mensual	12.620	20 %	2.520

Figura 6.3: Protección financiera síndrome de la inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA. Fuente: [19].

Promediando las estimaciones calculadas anteriormente, es posible concluir que el sector público, durante el 2020, gastó aproximadamente \$60.000 millones en medicamentos TAR.

Respecto a las hospitalizaciones relacionadas al tratamiento del VIH/SIDA en nuestro país, el informe de Estudio de Cuentas Nacionales VIH/SIDA y ETS 2005 [18] indica que para ese año se gastaron, por concepto de enfermedades oportunistas, cerca de \$300.000.000. Considerando que para ese año vivían alrededor de 25.000 personas con VIH en la nación [12], y suponiendo que un 50 % de ellos recibía TAR, el gasto proporcional a la cantidad de infectados en TAR durante el 2020 (ajustado por el IPC) sería de unos \$1.000 millones, el cual se asume proporcional a la cantidad de pacientes en TAR atendidos en los sistemas público y privado.

Sobre la cantidad de pacientes hospitalizados, nuevamente se consideraron 2 fuentes de información para el cálculo de un promedio. La primera fuente consiste en [18], la cual indica que del total de pacientes atendidos por el sistema privado, un 5,8 % fue hospitalizado en el 2005. La segunda fuente de información corresponde a los datos almacenados por Fundación Arriarán, y en particular, la tabla TBLFOLLOW de CCASAnet. Según estos datos, el promedio de defunciones anuales entre los años 2013 y 2018 de personas tratándose en el

Hospital San Borja es de 30 personas. Este número significa el 4,9% respecto del total de personas vivas actualmente siguiendo un esquema TAR en la fundación (607 personas), el cual se asume como el porcentaje de pacientes tratándose en el sistema público que requieren hospitalizaciones. Así, se considera 5,4%, el promedio entre ambos porcentajes expuestos anteriormente, como el porcentaje de pacientes anuales que requieren de hospitalizaciones debido a causas relacionadas al VIH/SIDA.

Lamentablemente, el monto de los gastos por concepto de medicamentos no relacionados a terapia antirretroviral (desde ahora, medicamentos no-TAR) carece de una documentación detallada que permita realizar estimaciones certeras para nuestro país. En bibliografía, la proporción que implica esta cuenta sobre el gasto total por concepto de tratamiento de personas infectadas por VIH es extremadamente variable, seguramente dependiendo de factores económicos y políticos, y de la penetración de la pandemia en cada país. Por esta razón, el análisis se desarrolla en función de escenarios, donde el gasto total en medicamentos no-TAR se expresa como un porcentaje del gasto total en medicamentos TAR. Los 3 escenarios elegidos para el gasto en medicamentos no-TAR fueron un 50%, 100% y 150% del gasto en medicamentos TAR.

La información calculada hasta el momento se resume en la tabla 6.2.

Tabla 6.2: Resumen de gastos relacionados al tratamiento TAR en los sistemas público y privado de salud. Fuente: Elaboración propia.

	Sistema público	Sistema privado
Pacientes en TAR	37.800	12.600
Hospitalizaciones	2.041	680
Gasto anual medicamentos TAR (millones)	\$60.000	\$56.000
Gasto anual hospitalizaciones (millones)	\$750	\$250
Gasto anual medicamentos no-TAR 50% (millones)	\$30.000	\$28.000
Gasto anual medicamentos no-TAR 100% (millones)	\$60.000	\$56.000
Gasto anual medicamentos no-TAR 150% (millones)	\$90.000	\$84.000

6.2.2. Estimación del impacto económico de la adherencia a TAR en Chile

Ajustando según el IPC el monto gastado por el sector público para el tratamiento de enfermedades crónicas según [14], es posible estimar que para el 2020, los sectores público y privado gastaron al rededor de \$485.500 millones en el tratamiento de enfermedades crónicas. Considerando el gasto anual en medicamentos TAR calculado para los sectores público y privado, el porcentaje de gasto que implica el tratamiento TAR en el sistema de salud chileno es de alrededor de un 24%, lo cual es cercano a la cota superior de 22% de los rangos expuestos para escenarios de recursos limitados según [28]. De esta manera, el análisis se desarrolla considerando que Chile presenta un contexto similar al de un país de recursos limitados para el tratamiento del VIH. Bajo este supuesto, se utilizaron los resultados presentados en [46], expuestos en la tabla 6.3, para aproximar el impacto de aumentar la adherencia de los pacientes en el país.

Tabla 6.3: Extracto: Características de pacientes y costos de atención, por cuartil de adherencia. Montos en USD. Fuente: [46].

	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4
Rango de adherencia	[4 - 45] %	(45 - 75] %	(75 - 91] %	(91 - 100] %
Medicamentos TAR	\$11,0	\$29,4	\$41,1	\$47,2
Hospitalizaciones	\$190,2	\$180,7	\$140,1	\$91,9
Consultas	\$65,2	\$80,4	\$82,1	\$78,2
Conteos CD4 y carga viral	\$6,2	\$4,3	\$6,0	\$7,0
Medicamentos no-TAR	\$55,4	\$62,8	\$49,0	\$43,5
Investigaciones	\$36,6	\$34,3	\$40,4	\$38,6
Otros	\$15,1	\$17,4	\$14,3	\$12,2

Un punto importante a considerar es la distribución de la adherencia entre los datos del estudio y el caso nacional. Para el caso nacional, se asume la distribución encontrada en el presente trabajo de título, expuesta en la tabla 4.2. Dado lo anterior, para efectos de simplificación del análisis, se agruparon los resultados de [46] para los cuartiles 2 y 3, y estos se contrastarán con el resultado del cuartil de adherencia más alta. Se consideró la diferencia porcentual entre el promedio de gastos de los cuartiles no adherentes en el estudio y los gastos del cuartil adherente. Así, se puede asumir que el impacto económico de transformar un paciente no adherente en uno adherente, significará un aumento del 33,9% en gastos de medicamentos TAR, una disminución de un 22,2% de gasto en medicamentos no-TAR, y una disminución de un 42,7% en gastos por hospitalizaciones. La información expuesta se resume en la Tabla 6.4.

Tabla 6.4: Impacto porcentual de la adherencia sobre los gastos de tratamiento (en base a los montos de [46]). Montos en USD. Fuente: Elaboración propia.

	No adherente	Adherente	Δ %
Medicamentos TAR	\$35,25	\$47,2	+33,9 %
Hospitalizaciones	\$160,4	\$91,9	-42,7 %
Medicamentos no-TAR	\$55,9	\$43,5	-22,2 %

Considerando los montos anuales calculados para las 3 fuentes de costos, y la diferencia porcentual entre los gastos de personas adherentes y no adherentes, es posible calcular los gastos anuales por estos conceptos para personas adherentes y no adherentes. Utilizando las ecuaciones 6.1¹, 6.2² y 6.3³, se despejaron los montos de gasto anual público para pacientes no adherentes, y luego calcularon estos montos para pacientes adherentes, considerando también los 3 escenarios de gastos en medicamentos no-TAR. El mismo procedimiento se realizó para el sector privado, exponiéndose los resultados en la tabla 6.6.

$$\$60.000.000.000 = X_{publico} + (1 + 33,9\%) * X_{publico} \quad (6.1)$$

¹ $X_{publico}$ = Total gasto anual en medicamentos TAR de pacientes no adherentes en el sistema público

² $Y_{publico}$ = Total gasto anual en medicamentos no-TAR de pacientes no adherentes en el sistema público

³ $Z_{publico}$ = Total gasto anual en hospitalizaciones de pacientes no adherentes en el sistema público

$$\$30.000.000.000 = Y_{publico} + (1 - 22,2\%) * Y_{publico} \quad (6.2)$$

$$\$750.000.000 = Z_{publico} + (1 - 42,7\%) * Z_{publico} \quad (6.3)$$

Tabla 6.5: Gastos anuales diferenciados estimados entre pacientes adherentes y no adherentes. Montos en millones de pesos chilenos. Fuente: Elaboración propia.

	Sector público	Sector privado
Gasto anual medicamentos TAR pacientes adherentes	\$34.895	\$32.569
Gasto anual medicamentos TAR pacientes no adherentes	\$25.105	\$23.431
Gasto anual hospitalizaciones pacientes adherentes	\$273	\$91
Gasto anual hospitalizaciones pacientes no adherentes	\$477	\$159
Gasto anual medicamentos no-TAR pacientes adherentes (50 %)	\$13.127	\$12.252
Gasto anual medicamentos no-TAR pacientes no adherentes (50 %)	\$16.873	\$15.748
Gasto anual medicamentos no-TAR pacientes adherentes (100 %)	\$26.254	\$24.504
Gasto anual medicamentos no-TAR pacientes no adherentes (100 %)	\$33.746	\$31.496
Gasto anual medicamentos no-TAR pacientes adherentes (150 %)	\$39.381	\$36.756
Gasto anual medicamentos no-TAR pacientes no adherentes (150 %)	\$50.619	\$47.244

6.2.3. Impacto económico de transformar un paciente no adherente en adherente

Para estimar el costo o beneficio de que un paciente no adherente alcance niveles óptimos de adherencia, primero es necesario estimar los gastos anuales promedio para un paciente no adherente y uno adherente. El procedimiento utilizado consistió en dividir cada fuente de gasto anual diferenciada para pacientes adherentes y no adherentes (ver tabla 6.6) por el total respectivo de pacientes de cada tipo. Sin embargo, actualmente se desconocen los niveles de adherencia promedio en el país, por lo que para realizar esta estimación, nuevamente se realizó un análisis de escenarios. En el escenario optimista para la adherencia, se consideró que un 90 % de la población adhiere óptimamente a TAR, mientras que para el escenario medio y pesimista, se consideraron 80 % y 70 % de pacientes adherentes, respectivamente. La tabla 6.6 indica la cantidad de pacientes de cada categoría, para cada escenario de adherencia

Tabla 6.6: Escenarios para cantidad de pacientes adherentes y no adherentes, diferenciado por sector público y privado. Fuente: Elaboración propia.

	70 % de adherencia		80 % de adherencia		90 % de adherencia	
	Público	Privado	Público	Privado	Público	Privado
Pacientes adherentes	26.460	8.820	30.240	10.080	34.020	11.340
Pacientes no adherentes	11.340	3.780	7.560	2.520	3.780	1.260

Dividiendo respectivamente los resultados expuestos en las tablas 6.6 y 6.6, es posible calcular separadamente los gastos anuales de un paciente adherente y un paciente no adherente por conceptos de medicamentos TAR, medicamentos no-TAR y hospitalizaciones, para 9 escenarios distintos. Los resultados respectivos para los gastos de un paciente adherente fueron restados con los de un paciente no adherente para determinar el impacto unitario de

que un paciente no adherente alcance la adherencia óptima. Este procedimiento se llevó a cabo de manera separada entre los sectores público y privado, exponiéndose los resultados para cada escenario en la tabla 6.7.

Tabla 6.7: Escenarios para el impacto de transformar un paciente no adherente en adherente, diferenciado por sector público y privado. Fuente: Elaboración propia.

% Adherentes	% Costo no-TAR	Impacto sector público	Impacto sector privado
90 %	50 %	\$1.206.637	\$3.475.531
90 %	100 %	\$215.689	\$700.878
90 %	150 %	\$(775.258)	\$(2.073.775)
80 %	50 %	\$603.318	\$1.737.766
80 %	100 %	\$107.845	\$350.439
80 %	150 %	\$(387.629)	\$(1.036.888)
30 %	50 %	\$402.212	\$1.158.510
30 %	100 %	\$71.896	\$233.626
30 %	150 %	\$(258.419)	\$(691.258)

6.2.4. Escenarios para la oportunidad total

Finalmente, dado que las estimaciones para el gasto total anual, en cada una de las 3 fuentes de gastos trabajadas, no depende de la proporción de pacientes adherentes en la nación, se puede calcular la oportunidad total de transformar a todos los pacientes no adherentes en adherentes en función de la proporción del gasto en medicamentos no-TAR sobre medicamentos TAR. Los 3 escenarios descritos se resumen en la tabla 6.8.

Tabla 6.8: Escenarios para la oportunidad total del proyecto en el sistema de salud. Fuente: Elaboración propia.

% Costo no-TAR	Impacto en el sistema de salud
50 %	\$8.940.255.899
100 %	\$1.698.411.130
150 %	\$(5.543.433.640)

En base a los resultados expuestos se puede concluir que el efecto económico directo de eliminar la no adherencia, pese a ser incierto, podría oscilar aproximadamente entre un ahorro de \$5.500 millones y un gasto adicional de casi \$9.000 millones para el sistema de salud completo. Debe considerarse que el presente análisis no considera los efectos indirectos de aumentar la adherencia, entre los cuales se encuentra la reducción de las tasas de contagio, teniendo una serie de implicancias a mediano y largo plazo para el sistema de salud que siempre se traducirán en un ahorro en funciones de prevención y tratamiento. Es decir, por una inversión no mayor al 8 % del gasto actual por conceptos de medicamentos TAR, medicamentos no-TAR y hospitalizaciones relacionadas al VIH/SIDA, sería posible impactar a gran escala el gasto público y privado en materias de atención y prevención del VIH/SIDA. Por otro lado no menos importante, lograr adherencia óptima en los pacientes en TAR incrementará sustancialmente su bienestar y calidad de vida. Sin dudas, estos son resultados esperanzadores, y representan un fuerte argumento para apoyar el desarrollo de un modelo predictor de la adherencia de los pacientes.

Capítulo 7

Conclusiones

7.1. Desarrollo metodológico

7.1.1. Análisis exploratorio y pre-procesamiento

El análisis exploratorio realizado demostró que las variables actualmente manejadas por la fundación lamentablemente no poseen correlaciones significativas sobre los etiquetados construidos. Se concluye que este resultado está principalmente condicionado por la ausencia de datos confiables de la adherencia de los pacientes, lo cual obligó a formular una variable que intentara representar estos valores a partir de los atrasos en el retiro de pastillas. En segundo lugar, estos resultados son explicados por la ausencia de variables relevantes según el estado del arte, como se abordó en la sección 5.3. Y en tercer lugar, por la naturaleza de las variables independientes utilizadas, ya que, debido a que en los alcances del presente trabajo de título se definió que no se incorporarían modelos de serie de tiempo en el análisis, variables como el conteo de linfocitos T CD4 y la carga viral debieron ser simplificadas por medio de promedios históricos y desviaciones estándar.

7.1.2. Desarrollo de los modelos

Como se indicó en la sección 4.3.3, el resultado del entrenamiento de los modelos está muy por debajo de lo deseable, logrando superar sólo por pocos puntos porcentuales una clasificación aleatoria en cada uno de los etiquetados. Considerando lo anterior, y sumado a la ausencia de una medición directa de la adherencia de los pacientes, la escasez de variables explicativas, y la imposibilidad del desarrollo un modelamiento más elaborado del problema, se decidió no profundizar en un análisis de los parámetros finales de los modelos. No obstante, teniendo en cuenta todas las dificultades e impedimentos expuestos en el capítulo 5, es considerado esperanzador para el desarrollo de una solución futura que los modelos hayan mostrado cierto poder explicativo.

7.2. Análisis de impacto social y económico

El análisis realizado demostró que el impacto económico de optimizar la adherencia de los pacientes en TAR a nivel nacional es incierto, fluctuando entre un ahorro de casi \$9.000 millones anuales y un gasto de cerca de \$5.500 millones anuales en el tratamiento del VIH/-

SIDA. Pese a lo anterior, se concluye que el impacto social directo e indirecto son más que suficientes para justificar la inversión en proyectos que busquen aumentar la adherencia de los pacientes en Chile. Entre estos beneficios destacan la disminución de las tasas de mortalidad producto de la enfermedad, y también una importante disminución en las tasas de contagio a nivel nacional. Estos dos factores, a largo plazo, también significarían ahorros importantes por la reducción en gastos de prevención y control de la pandemia en Chile.

7.3. Conclusión del trabajo

En relación a la hipótesis de investigación presentada en este trabajo de título, se concluye que **no es posible aceptar ni rechazar** la factibilidad del desarrollo de un modelo de machine learning capaz de clasificar el comportamiento de adherencia de los pacientes de Fundación Arriarán. Por otro lado, sí es posible concluir que, dado el contexto de las fuentes de información utilizadas, actualmente no es posible el desarrollo de un modelo funcional para la clasificación de la adherencia. De todas formas, se espera que el trabajo realizado sirva de guía y prueba de concepto para los profesionales del Web Intelligence Centre, quienes ya se encuentran desarrollando los próximos pasos del proyecto. En particular, se espera que gracias a los resultados y recomendaciones expuestos, la hipótesis original de esta memoria pueda ser probada en condiciones ideales.

7.4. Sugerencias y pasos a seguir

7.4.1. Innovar en la recolección de información

Uno de los espacios de mejora identificados durante el desarrollo del proyecto es la manera en que Fundación Arriarán recolecta y almacena datos de los pacientes: para lograr desarrollar un modelo clasificador o predictor la adherencia de los pacientes, primero es necesario digitalizar el registro de la adherencia e integrar este proceso al registro del resto de las variables de ingreso y de control utilizadas para realizar seguimiento al tratamiento.

El registro de las variables de ingreso y de control de los pacientes tratándose en la fundación es actualmente realizado de manera manual, por medio de un formulario construido en Microsoft Access. Los datos ingresados en dicho formulario son almacenados dentro de distintas tablas con funciones específicas (seguimiento de efectos secundarios, seguimiento de pacientes embarazadas, registro de los esquemas recetados, entre otros), que en su conjunto conforman CCASAnet. CCASAnet corresponde al producto de un programa de estandarización de datos desarrollado por la red de epidemiología del VIH para el Caribe, Centro y Sudamérica, cuyo propósito es crear un repositorio de datos que ayude responder preguntas sobre las características regionales de la pandemia del VIH [13]. En base a lo observado durante el trabajo realizado, CCASAnet parece presentar algunas limitaciones y problemas de usabilidad. Por ejemplo, pese a que cada registro de las tablas de este sistema está asociado a un ID único por paciente, la base de datos no presenta relaciones entre tablas, lo cual parece haber causado que poco a poco ciertas tablas dentro de la base quedaran abandonadas. Otra razón que podría haber causado este abandono de funciones es que CCASAnet no fue desarrollado considerando las necesidades específicas del personal de salud de la fundación. Por ejemplo, CCASAnet no contempla ningún espacio para el registro de la adherencia

o para realizar seguimiento al proceso de retiro de pastillas de los pacientes. Esto resultó en que el personal de Fundación Arriarán creara soluciones separadas para cada necesidad, descentralizando la información de los pacientes.

En este contexto, y dada la expertiz del WIC en el desarrollo de soluciones basadas en aplicaciones de las tecnologías de la información, se presenta una oportunidad importante para desarrollar una solución integral que permita apoyar el seguimiento de los pacientes de la fundación. Se sugiere que la solución a implementar cumpla con los protocolos internacionales establecidos por iniciativas como CCASAnet, pero que además simplifique la usabilidad desde la perspectiva del personal de salud, centrándose en incorporar únicamente las funcionalidades necesarias. Para esto, se sugiere realizar un levantamiento del proceso de ingreso y control de los pacientes de la fundación. Desde la perspectiva de los pacientes, se sugiere desarrollar una plataforma que permita el registro de variables psicosociales por medio de cuestionarios aplicados directamente a los pacientes. Se sugiere que estos cuestionarios sean aplicados en cada ocasión que los pacientes deban retirar pastillas en el laboratorio, es decir, de manera mensual.

7.4.2. Ampliar el número y calidad de variables

En vista de lo expuesto en la sección 5.3, es necesario para el futuro del proyecto contar con información más detallada sobre las variables que explican la adherencia de los pacientes. En base a esto, se sugiere fuertemente incorporar dentro de la solución la recolección de las variables expuestas en la tabla 3.4, priorizando la recolección de información sobre la autoeficacia, salud mental y motivación para adherir de los pacientes, desarrollando cuestionarios como SEAMS (ver tabla 3.3) junto a expertos en el área. Como segunda prioridad, se sugiere recolectar información sobre cada una de las variables socioeconómicas expuestas en la tabla 3.4. En base a la investigación realizada, se espera que con la información aportada por ambos conjuntos de variables se puedan lograr mejoras sustanciales en el desempeño de los modelos, pero no descarta la probable necesidad de recolectar información sobre variables relativas al tratamiento y variables relativas al sistema de salud.

7.4.3. Seleccionar un método de medición de adherencia

Como ya se ha expuesto, no poseer un registro disponible de la adherencia de los pacientes es la principal limitante del trabajo desarrollado hasta el momento. Por esta razón, es crucial contar con un registro digitalizado de la adherencia, pero además, este registro debe corresponder a una medición lo más robusta posible. Como se expuso en la sección 3.1, los métodos mixtos ofrecen una medición de la adherencia lo menos sesgada posible por medio de la combinación de distintos métodos de medición de adherencia. Por esta razón, se sugiere definir en conjunto a los expertos de la fundación, un algoritmo de mixto para la medición de la adherencia de los pacientes. Además, dado que el seguimiento por medio de pastilleros electrónicos MEMS es el estándar de referencia para llevar estudios en relación a la adherencia a distintos tratamientos, se sugiere evaluar la implementación de este mecanismo, al menos para la fase de creación de la base de entrenamiento de los futuros modelos.

7.4.4. Simplificar el problema de clasificación

En vista de que el trabajo desarrollado hasta ahora no ha sido capaz de validar o rechazar la hipótesis de investigación, se sugiere priorizar el desarrollo de un mínimo producto viable para el modelo de clasificación. En este sentido, y considerando las implicancias logísticas de implementar un método mixto de medición de adherencia, abordar la adherencia como un problema de clasificación binaria podría permitir obtener resultados que permitan validar la hipótesis de manera temprana. En este caso, se sugiere implementar un cuestionario de adherencia simplificado, como el expuesto en la tabla 3.2. Por otro lado, para evitar desbalances importantes en iteraciones posteriores de la solución, se sugiere volver a considerar la cantidad de clases o niveles de adherencia a implementar como etiquetado. Siguiendo esta línea, se propone el desarrollo de un etiquetado de 3 niveles de adherencia: adherentes óptimos, adherentes y no adherentes.

7.4.5. Modelar considerando temporalidad de las variables

Se sugiere que la próxima aproximación al problema se realice considerando que la adherencia es un indicador que varía a lo largo del tiempo. Considerando que la adherencia depende de factores que podrían presentar diferencias significativas en períodos breves de tiempo, como lo es la salud mental de los pacientes, se sugiere realizar un seguimiento mensual de cada una de estas variables (incluida la adherencia), incorporando su registro dentro del proceso de retiro de pastillas en el laboratorio clínico de la fundación. Esto permitiría la implementación de un modelamiento por medio de series de tiempo, enfocado en predecir el comportamiento de adherencia para el próximo periodo.

7.4.6. Explorar modelos de caja negra

Los modelos de caja negra fueron inicialmente descartados por la imposibilidad de profundizar en el impacto de cada una de las variables independientes incorporadas en el modelo. Sin embargo, considerando que las variables sugeridas como resultado de la investigación del estado del arte ya han sido ampliamente estudiadas por la literatura, y por ende, sus implicancias sobre la adherencia de los pacientes ya son conocidas, es que se sugiere volver a considerar este tipo de modelos. Teniendo en cuenta el modelamiento de series de tiempo propuesto, y el volumen de datos que esta aproximación generaría, se sugiere explorar la implementación de redes neuronales recurrentes y convolucionales, algoritmos que presentan una serie de ventajas respecto al tiempo de entrenamiento de los modelos, en comparación a técnicas tradicionales de machine learning, para problemas similares. Los modelos de caja negra se caracterizan por maximizar el rendimiento de las clasificaciones o predicciones, captando las relaciones no lineales implícitas dentro de un set de datos. Tomando en cuenta la gran diversidad de variables que impactan la adherencia, la implementación de redes neuronales podría resultar en un modelo de mejor desempeño para la identificación de pacientes no adherentes. Considerando los potenciales beneficios económicos, sociales e individuales asociados a impactar la adherencia de los pacientes en terapia antirretroviral, maximizar la detección de pacientes no adherentes es equivalente a maximizar la cantidad de vidas salvadas, lo cual siempre será preferible a reducir este impacto con el propósito de entender el impacto de cada variable sobre la clasificación.

Bibliografía

- [1] Fundación Arriarán, 2019. URL <https://www.fundacionarriaran.cl/>.
- [2] 90-90-90: Tratamiento para todos, 2020. URL <https://www.unaids.org/es/resources/909090>.
- [3] Rita L Ailinger, Patricia L Black, and Natalie Lima-Garcia. Use of electronic monitoring in clinical nursing research. *Clinical nursing research*, 17(2):89–97, 2008.
- [4] Óscar Alvis, Liz De Coll, Lourdes Chumbimune, Cristina Díaz, Judith Díaz, and Mary Reyes. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en adultos infectados con el vih-sida. In *Anales de la Facultad de Medicina*, volume 70, pages 266–272. UNMSM. Facultad de Medicina, 2009.
- [5] Jean B Nachega, Vincent C Marconi, Gert U van Zyl, Edward M Gardner, Wolfgang Preiser, Steven Y Hong, Edward J Mills, and Robert Gross. Hiv treatment adherence, drug resistance, virologic failure: evolving concepts. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*, 11(2):167–174, 2011.
- [6] Jean B Nachega, Vincent C Marconi, Gert U van Zyl, Edward M Gardner, Wolfgang Preiser, Steven Y Hong, Edward J Mills, and Robert Gross. Hiv treatment adherence, drug resistance, virologic failure: evolving concepts. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*, 11(2):167–174, 2011.
- [7] David R Bangsberg, Frederick M Hecht, Edwin D Charlebois, Margaret Chesney, and Andrew Moss. Comparing objective measures of adherence to hiv antiretroviral therapy: electronic medication monitors and unannounced pill counts. *AIDS and Behavior*, 5(3): 275–281, 2001.
- [8] Sabrina K Been, Elif Yildiz, Pythia T Nieuwkerk, Katalin Pogány, David AMC Van De Vijver, and Annelies Verbon. Self-reported adherence and pharmacy refill adherence are both predictive for an undetectable viral load among hiv-infected migrants receiving cart. *PloS one*, 12(11):e0186912, 2017.
- [9] Silenat Biressaw, Woldaregay Erku Abegaz, Markos Abebe, Workeabeba Abebe Taye, and Mulugeta Belay. Adherence to antiretroviral therapy and associated factors among hiv infected children in ethiopia: unannounced home-based pill count versus caregivers’ report. *BMC pediatrics*, 13(1):132, 2013.
- [10] Leo Breiman. Random forests. *Machine learning*, 45(1):5–32, 2001.
- [11] Kristina M Brooks and Peter L Anderson. Pharmacologic-based methods of adherence assessment in hiv prevention. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 104(6):1056, 2018.
- [12] Karen Cáceres and Rodolfo Pino. Estimaciones poblacionales sobre vih en chile 2017

- spectrum, onusida. *Revista chilena de infectología*, 35(6):642–648, 2018.
- [13] Caribbean, Central and South America network for HIV epidemiology. CCASAnet, 2012. URL <https://www.ccasanet.org/>.
- [14] Daniela Caro. *Impacto Económico de las Enfermedades Crónicas*. 2014.
- [15] Nitesh V Chawla, Kevin W Bowyer, Lawrence O Hall, and W Philip Kegelmeyer. Smote: synthetic minority over-sampling technique. *Journal of artificial intelligence research*, 16:321–357, 2002.
- [16] Margaret A Chesney, JR Ickovics, DB Chambers, AL Gifford, J Neidig, B Zwickl, Albert W Wu, and Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in hiv clinical trials: the aactg adherence instruments. *AIDS care*, 12(3):255–266, 2000.
- [17] Ton J Cleophas and Aeilko H Zwinderman. *Machine Learning in Medicine-a Complete Overview*. Springer, 2015.
- [18] María Luisa Daigre, Patricia Álvarez, Ingrid Flores, and Carolina Andrade. 2005.
- [19] AUGE 85 Ministerio de Salud. Problemas de salud. URL <https://auge.minsal.cl/problemasdesalud/index/18>.
- [20] Ministerio de Salud. Guía clínica síndrome de la inmunodeficiencia adquirida: Vih/sida, 2005.
- [21] Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Glosario del VIH/SIDA. URL <https://clinicalinfo.hiv.gov/es/glossary/estado-serologico>.
- [22] Ann E Deschamps, Veerle De Graeve, Eric Van Wijngaerden, Veerle De Saar, Anne-Mieke Vandamme, Kristien Van Vaerenbergh, Helga Ceunen, Herman Bobbaers, Willy E Peetermans, Peter J De Vleeschouwer, et al. Prevalence and correlates of nonadherence to antiretroviral therapy in a population of hiv patients using medication event monitoring system®. *AIDS Patient Care & STDs*, 18(11):644–657, 2004.
- [23] Robert W Eisinger, Carl W Dieffenbach, and Anthony S Fauci. Hiv viral load and transmissibility of hiv infection: undetectable equals untransmittable. *Jama*, 321(5):451–452, 2019.
- [24] John Farley, Susan Hines, Amy Musk, Sherley Ferrus, and Vicki Tepper. Assessment of adherence to antiviral therapy in hiv-infected children using the medication event monitoring system, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 33(2):212–218, 2003.
- [25] Usama Fayyad, Gregory Piattetsky-Shapiro, and Padhraic Smyth. The kdd process for extracting useful knowledge from volumes of data. *Communications of the ACM*, 39(11):27–34, 1996.
- [26] S Jane Flint, Vincent R Racaniello, Glenn F Rall, Anna Marie Skalka, and Theodora Hatzioannou. *Principles of virology, Volume 2: pathogenesis and control*. John Wiley & Sons, 2020.

- [27] Gregg C Fonarow, Kirkwood F Adams, William T Abraham, Clyde W Yancy, W John Boscardin, ADHERE Scientific Advisory Committee, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *Jama*, 293(5):572–580, 2005.
- [28] Edward M Gardner, Moises E Maravi, Cornelis Rietmeijer, Arthur J Davidson, and William J Burman. The association of adherence to antiretroviral therapy with healthcare utilization and costs for medical care. *Applied health economics and health policy*, 6(2): 145–155, 2008.
- [29] Edward M Gardner, William J Burman, John F Steiner, Peter L Anderson, and David R Bangsberg. Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. *AIDS (London, England)*, 23(9):1035, 2009.
- [30] MS Gottlieb, JD Weisman, A Saxon, PT Fan, and HM Schanker. Pneumocystis pneumonia — los angeles, May 2001. URL https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm.
- [31] Trevor Hastie, Robert Tibshirani, and Jerome Friedman. Overview of supervised learning. In *The elements of statistical learning*, pages 9–41. Springer, 2009.
- [32] HIV.gov. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with hiv, 2019. URL <https://clinicalinfo.hiv.gov/es/node/9196>.
- [33] Thomas Janssoone, Clémence Bic, Dorra Kanoun, Pierre Hornus, and Pierre Rinder. Machine learning on electronic health records: Models and features usages to predict medication non-adherence. *arXiv preprint arXiv:1811.12234*, 2018.
- [34] Seth C Kalichman, Christina M Amaral, Heidi Stearns, Denise White, Jody Flanagan, Howard Pope, Chauncey Cherry, Demetria Cain, Lisa Eaton, and Moira O Kalichman. Adherence to antiretroviral therapy assessed by unannounced pill counts conducted by telephone. *Journal of general internal medicine*, 22(7):1003, 2007.
- [35] Georgia Spiridon Karanasiou, Evanthia Eleftherios Tripoliti, Theofilos Grigorios Papadopoulos, Fanis Georgios Kalatzis, Yorgos Goletsis, Katerina Kyriakos Naka, Aris Bechlioulis, Abdelhamid Errachid, and Dimitrios Ioannis Fotiadis. Predicting adherence of patients with hf through machine learning techniques. *Healthcare technology letters*, 3(3):165–170, 2016.
- [36] Hernando Knobel, Jordi Alonso, José L Casado, Julio Collazos, Juan González, Isabel Ruiz, José M Kindelan, Alexia Carmona, Javier Juega, Antonio Ocampo, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of hiv-infected patients: the geema study. *Aids*, 16(4):605–613, 2002.
- [37] Sotiris B Kotsiantis. Decision trees: a recent overview. *Artificial Intelligence Review*, 39(4):261–283, 2013.
- [38] Stacey M Lavsa, Ashley Holzworth, and Nicole T Ansani. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *Journal of the American Pharmacists Association*, 51(1):90–94, 2011.
- [39] Scikit learn. Sci-kit learn documentation. URL <https://scikit-learn.org>.
- [40] Honghu Liu, Carol E Golin, Loren G Miller, Ron D Hays, C Keith Beck, Sam Sanan-

- daji, Judith Christian, Tomasa Maldonado, Dena Duran, Andrew H Kaplan, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to hiv protease inhibitors. *Annals of internal medicine*, 134(10):968–977, 2001.
- [41] Honghu Liu, Carol E Golin, Loren G Miller, Ron D Hays, C Keith Beck, Sam Sanandaji, Judith Christian, Tomasa Maldonado, Dena Duran, Andrew H Kaplan, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to hiv protease inhibitors. *Annals of internal medicine*, 134(10):968–977, 2001.
- [42] Michael H Merson, Jeffrey O’Malley, David Serwadda, and Chantawipa Apisuk. The history and challenge of hiv prevention. *The lancet*, 372(9637):475–488, 2008.
- [43] GG Moisen. Classification and regression trees. In: *Jørgensen, Sven Erik; Fath, Brian D.(Editor-in-Chief). Encyclopedia of Ecology, volume 1. Oxford, UK: Elsevier. p. 582-588.*, pages 582–588, 2008.
- [44] Richard D Moore and Richard E Chaisson. Natural history of hiv infection in the_era of combination antiretroviral therapy. *Aids*, 13(14):1933–1942, 1999.
- [45] Donald E Morisky, Lawrence W Green, and David M Levine. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*, pages 67–74, 1986.
- [46] Jean B Nachega, Rory Leisegang, David Bishai, Hoang Nguyen, Michael Hislop, Susan Cleary, Leon Regensberg, and Gary Maartens. Association of antiretroviral therapy adherence and health care costs. *Annals of internal medicine*, 152(1):18–25, 2010.
- [47] U.S. Department of Health National Institutes of Health and Human Services. HIV/AIDS Treatment Guidelines: Recognizing and managing antiretroviral treatment failure. URL <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv/438/recognizing-and-managing-antiretroviral-treatment-failure>.
- [48] Harriet Okatch, Kaylin Beiter, Jessica Eby, Jennifer Chapman, Tafireyi Marukutira, Ontibile Tshume, Mogomotsi Matshaba, Gabriel M Anabwani, Robert Gross, and Elizabeth Lowenthal. Brief report: apparent antiretroviral over-adherence by pill count is associated with hiv treatment failure in adolescents. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 72(5):542, 2016.
- [49] ONUSIDA. Hoja Informativa — Día Mundial del SIDA, 2019. URL https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf.
- [50] ONUSIDA. UNAIDS data 2019, 2019. URL <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data>.
- [51] World Health Organization. WHO activities for the prevention and control of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): report by the Director-General, 1985.
- [52] World Health Organization et al. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. World Health Organization, 2003.
- [53] Lars Osterberg and Terrence Blaschke. Adherence to medication. *New England journal of medicine*, 353(5):487–497, 2005.
- [54] Lars Osterberg and Terrence Blaschke. Adherence to medication. *New England journal of medicine*, 353(5):487–497, 2005.

- [55] Jessica H Oyugi, Jayne Byakika-Tusiime, Edwin D Charlebois, Cissy Kityo, Roy Mugerwa, Peter Mugenyi, and David R Bangsberg. Multiple validated measures of adherence indicate high levels of adherence to generic hiv antiretroviral therapy in a resource-limited setting. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 36(5):1100–1102, 2004.
- [56] Chao-Ying Joanne Peng, Kuk Lida Lee, and Gary M Ingersoll. An introduction to logistic regression analysis and reporting. *The journal of educational research*, 96(1): 3–14, 2002.
- [57] Irina Rish et al. An empirical study of the naive bayes classifier. In *IJCAI 2001 workshop on empirical methods in artificial intelligence*, volume 3, pages 41–46, 2001.
- [58] Jessica Risser, Terry A Jacobson, and Sunil Kripalani. Development and psychometric evaluation of the self-efficacy for appropriate medication use scale (seams) in low-literacy patients with chronic disease. *Journal of nursing measurement*, 15(3):203–219, 2007.
- [59] Bonnie L Svarstad, Betty A Chewning, Betsy L Sleath, and Cecilia Claesson. The brief medication questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient education and counseling*, 37(2):113–124, 1999.
- [60] Conrad S Tucker, Ishan Behoora, Harriet Black Nembhard, Mechelle Lewis, Nicholas W Sterling, and Xuemei Huang. Machine learning classification of medication adherence in patients with movement disorders using non-wearable sensors. *Computers in biology and medicine*, 66:120–134, 2015.
- [61] Makarena Varela and Susan Galdames. Depresión y adhesión a terapia anti-retroviral en pacientes con infección por vih atendidos en el hospital san pablo de coquimbo, chile. *Revista chilena de infectología*, 31(3):323–328, 2014.
- [62] Glenn J Wagner and Judith G Rabkin. Measuring medication adherence: Is assessment of missed doses sufficient? *Aids*, 13(17):2491, 1999.
- [63] Web Intelligence Centre. WIC, 2021. URL <https://wic.uchile.cl/>.