Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

"Factores asociados a la falla virológica en pacientes nuevos com el VIH/SIDA que iniciaron TARGA"

por

Eduardo Sánchez Vergaray

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. André Reynaldo Santos Périssé

Rio de Janeiro, setembro de 2014.

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta dissertação, intitulada

"Factores asociados a la falla virológica en pacientes nuevos com el VIH/SIDA que iniciaron TARGA"

apresentada por

Eduardo Sánchez Vergaray

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.ª Dr.ª Cristina Barroso Hofer

Prof. Dr. Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva

Prof. Dr. André Reynaldo Santos Périssé – Orientador

Dissertação defendida e aprovada em 30 de setembro de 2014.

Catalogação na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

V494 Sánchez Vergaray, Eduardo
Factores asociados a la falla virológica en pacientes nuevos con el VIH/SIDA que iniciaron TARGA. / Eduardo Sánchez Vergaray. -- 2014.
vii,60 f. : tab. ; graf.

Orientador: Périssé, André RS
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2014.

1. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida - terapia. 2. Infecções por HIV – terapia. 3. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. 4. Falha de Tratamento. 5. Estimativa de Kaplan-Meier. 6. Análise de Sobrevida. I. Título.

CDD - 22.ed. – 614.5993

Agradecimientos

A André, como persona: por ser un gran amigo, por su invalorable apoyo, y por la gran paciencia que me ha tenido durante estos últimos tiempos, para realizar esta tesis y artículo final y como tutor: por ser muy preocupado, dedicado y acucioso revisor.

A Sheylla y Alicia, coordinadoras de la maestría, por su constante apoyo, y ánimos que nos daban a todos los alumnos para seguir adelante y por la gran preocupación que han demostrado por cada uno de nosotros durante este "corto tiempo" de arduo trabajo

A los profesores de la Maestría de FIOCRUZ, profesionales al 100%, personas muy amables, proactivas, con muchos conocimientos y muchas publicaciones y libros, que nos han inspirado a ser mejores

A mis amigos de la maestría, que han sido fuente de conocimientos y de intercambio de experiencias y de amistad durante 02 años de mucho trabajo y sacrificio para todos.

A Javier, por ser un buen amigo y apoyarme a pesar de su corto tiempo

A Miriam, mi compañera en las buenas y en las malas, por ser un constante apoyo, por su buen humor y por su paciencia para poder soportarme durante este largo perìodo de aprendizaje y de elaboración de tesis

A Carlita, mi pequeña hijita, por haber dejado algunas veces de estar con ella, para jugar, ella sabía muy bien que "su papá está haciendo su tesis" (como ella decía), pero creo que es la mejor enseñanza de constancia que le voy a dejar a ella y de repente no el mejor recuerdo.

A mis padres, Julia y Martin, porque por ellos soy médico y les debo mucho de lo que soy ahora

A Jorge y Martín, mis hermanos de siempre.

Índice

Resumen 1

Abstract 2

Introducción 3

Marco Teórico 4

Situación del VIH/SIDA en el Mundo y en América Latina 4

Situación del VIH/SIDA en el Perú 5

Enfermedad por el VIH/SIDA 9

La Fase Aguda: La Primo-infección por el VIH (15) 9

Fase crónica de la Infección: SIDA 10

El Tratamiento antirretroviral 12

Falla al tratamiento antirretroviral 14

Falla virológica 15

Objetivos 21

Objetivo General 21

Objetivos específicos 21

Materiales y Métodos 22

Diseño de estudio 23

Población 22

Criterios de elegibilidad 22

Criterios de inclusión 22

Criterios de exclusión 22

Fuente de Información 22

Definiciones operativas de las variables 23

Variables del estudio 23

Variables socio-demográficas 23

Variables de comportamiento 24

Variables clínicas 25

Análisis estadístico 25

Aspectos Éticos..... 26

Articulo 27

Introducción 27

Materiales y Métodos 28

Resultados 31

Discusión 32

Conclusiones 36

Referencias..... 37

TABLA1. Características socio-demográficas de los pacientes en TARGA del 2004-2005-HNHU(N=98)..... 41

TABLA2. Características de comportamiento de los pacientes en TARGA-HNHU 2004-2005 (N=98)..... 43

TABLA 3. Características clínicas de base seleccionadas de los pacientes en TARGA del HNHU 2004-2005 (N=98) 45

TABLA 4. Análisis bivariado y multivariado de los Factores asociados a Falla virológica de pacientes en TARGA del HNHU 2004-2005.....46

Recomendaciones finales..... 48

Referencias Bibliográficas 49

Anexo 1: CATEGORIAS CLINICAS PARA ADULTOS CON INFECCION VIH/SIDA. 55

Anexo 2: Esquemas de Primera línea de la Norma Técnica para el TARGA en adultos infectados por el Virus de la inmunodeficiencia humana (2004). 57

Anexo 3: Esquemas de segunda línea de la Norma Técnica para el TARGA en adultos infectados por el Virus de la inmunodeficiencia humana (2004). 58

Anexo 4 Curvas de Kaplan Meier de pacientes los pacientes en TARGA del 2004-2005-HNHU(N=98) considerando falla virológica y las variables características seleccionadas ($p<0.05$ en log rank test).....59

Listado de abreviaturas y siglas

ABC	Abacavir
ARV	Antirretroviral
AZT	Zidovudina
CDC	Centro de Control y Prevención de Enfermedades Infecciosas
CD4	Linfocito T CD4
CD4-gp120	Linfocito T CD4 y glicoproteína 120
CCR5	Quimiocina receptora de tipo 5
CXCR4	Quimiocina receptora de tipo 4
CV	Carga viral
DDI	Didanosina
DS	Desviación estandar
D4T	Estaduvina
EFV	Efavirenz
FDA	Oficina Americana de Administración de drogas y alimentos
gp-41	Glicoproteína 41 del VIH
HCs	Historias clínicas
HNHU	Hospital Nacional Hipólito Unanue
HR	Razon de riesgo
HR1	Regiones del VIH
HR2	Regiones del VIH
HSH	Hombre que tiene sexo con otros hombres
IND	Indinavir
INI	Inhibidores de la integrasa
INNTR	Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa
INS	Instituto Nacional de Salud
IP	Inhibidores de proteasa
ITS	Infección de Transmisión Sexual
LPV	Lopinavir
MINSA	Ministerio de Salud
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA

PROCETSS	Programa de Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y VIH /SIDA
RCP	Reacción de Cadena de Polimerasa
RENIEC	Registro nacional de identificación y estado civil
RIQ	rango intercuartil
RNA	El ácido ribonucleico
RTV	Ritonavir
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida
SQV	Saquinavir
TAM	Mutacion de análogo de la Timina
TARGA	Terapia antiretroviral de Gran Actividad
TB	Tuberculosis
TS	Trabajador(a) sexual
T-20	Enfuvirtida
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VIH-MDR	Virus VIH multi-resistente
V-3	Región V-3 del VIH
3TC	Lamivudina

Índice de Figuras

Figura 1. CASOS DE SIDA SEGÚN AÑO DE DIAGNÓSTICO PERU 1983-2014. 6

Figura 2. DISTRIBUCIÓN de SIDA POR EDAD Y SEXO PERU, 1983-2014..... 7

Figura 3. RAZÓN HOMBRE/MUJER DE SIDA EN PERU, 1983-2014. 7

Figura 4. CASOS ACUMULADOS DE SIDA, 1983-2014..... 8

Figura 5: NOTIFICACIÓN DE CASOS DE VIH/SIDA EN PERÚ, 1983-2012. 9

Resumen

Introducción: La introducción de la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), ha reducido la morbi-mortalidad de los pacientes con VIH/SIDA tratados, y la mejora en su calidad de vida, debido al control de la replicación viral del VIH y a la mejoría del sistema inmune, conllevando a la disminución de las infecciones oportunistas. La TARGA busca conseguir la supresión virológica del VIH, que sólo se consigue entre un 57% a 78% de los pacientes en TARGA. La identificación de factores asociados a falla virológica puede tener implicaciones para el tratamiento de los pacientes con antirretrovirales. **Metodología:** Se trata de un estudio retrospectivo de 98 pacientes nuevos que iniciaron esquema de antirretrovirales de primera línea entre Mayo del 2004 a Julio del 2005 en el Programa TARGA del Hospital Nacional Hipólito Unanue ubicado en Lima Este, Lima-Perú y que desarrollaron falla virológica. El modelo de riesgos proporcionales de Cox fue utilizado para identificar los factores asociados a falla virológica. **Resultados:** De 98 pacientes en TARGA, 67.3% eran varones con edad media de 35.65 años. El 94% recibió AZT ó D4T +3TC+NNTR. Se encontró que el 13.2% desarrollaron falla virológica. La variable régimen inicial de TARGA tuvo un nivel de significación estadística limítrofe, relacionado a la falla virológica, en el análisis multivariado de Cox. Los pacientes con el régimen inicial de DDI+3TC+NNTR (DDI fue usada en vez de AZT), tuvieron un incremento de riesgo de 7 veces mayor (HR: 7.0 IC95% 0.93-49.6) de desarrollar falla virológica.

Abstract

Introduction: The introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) has reduced morbidity and mortality of patients with HIV / AIDS treated, and improving their quality of life, due to the control of HIV viral replication and improvement of the immune system, leading to decreased opportunistic infections. HAART therapy seeks to achieve virologic suppression of HIV that is only achieved between 57% to 78% of patients with antirretroviral therapy. The identification of factors associated with virologic failure may have implications for the treatment of patients with antiretrovirals. **Methodology:** This is a retrospective study of 98 new HIV patients which starting antiretroviral therapy between May 2004 to July 2005 in the HAART Program Hipólito Unanue National Hospital in Lima East, Lima-Peru and who developed virologic failure. The proportional hazards model of Cox was used to study all factors associated with virologic failure. **Results:** Of 98 patients on HAART, 67.3% were male with mean age of 35.65 years. 94% received AZT ó D4T +3TC+NNTR We found that 13.2% developed virologic failure. The variable HAART regimen had a borderline level of statistical significance related a virologic failure, patients with initial regimen with DDI + 3TC + NNTR (DDI was use instead of AZT), were increased 7-fold greater risk (HR: 7.0 95% CI 0.93-49.6) to develop virologic failure.

Introducción

Habiendo transcurrido más de 30 años de la Epidemia de Virus de Inmunodeficiencia Humana y el Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA), en el Perú, aún dicha epidemia se constituye en un serio problema de Salud Pública de difícil abordaje. El Ministerio de Salud (MINSA) en la primera década de la epidemia, empezó a identificar los casos de SIDA por medio de una definición de caso que permitía identificar los casos de infección en estadio avanzado de la enfermedad, en vista de la falta de disponibilidad de pruebas de laboratorio.

En el año 1995, se creó e implementó el Programa Nacional de Prevención de ETS y VIH/SIDA (PROCETSS) y se desarrollaron intervenciones sanitarias basadas en el control de la transmisión del VIH como: el tamizaje de VIH a las gestantes, el tamizaje de los hemoderivados en los bancos de sangre, atención médica periódica a los grupos de elevada prevalencia de infecciones de transmisión sexual (ITS), e intervenciones para cambio de comportamiento a través de la estrategia de consejeras de pares.

En el año 2004 se inició la más grande intervención sanitaria para proveer Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) de manera universal en el Perú. El acceso a la TARGA ha permitido avances en la disminución de la morbi-mortalidad por VIH/SIDA sobre todo en Lima, que como capital del Perú, concentra el 70% de los casos de SIDA (1). El objetivo primordial del TARGA es conseguir la supresión virológica, que sólo se consigue entre un 57% a 78 % de los pacientes en TARGA (2,3). Se han determinado varios factores de riesgo asociados a falla virológica como: baja adherencia a la terapia antirretroviral, depresión, paciente joven, presencia de la resistencia primaria, etc. (4,5,6).

En vista de esta situación, si no conseguimos niveles indetectables de carga viral del VIH con la TARGA, se va a generar resistencia a los antirretrovirales y aparición de infecciones oportunistas (7). Por otro lado la falta de detección de la falla virológica se constituye en un problema en los centros hospitalarios donde no se realizan estas o se realizan en forma irregular dificultando el monitoreo de los pacientes en TARGA con chance de presentar falla virológica, resistencia a los antirretrovirales y menor sobrevida.

En el Hospital Nacional Hipólito Unanue (HNHU) se ha implementado el Programa TARGA y este se encarga de la atención y tratamiento de los pacientes con VIH/SIDA de la población en el área de Lima- Este.

El presente estudio pretende conocer los factores asociados a Falla virológica en pacientes nuevos que viven con el VIH/SIDA en TARGA en un Hospital Nacional de Lima Este, Lima-Perú.

Marco Teórico

Situación del VIH/SIDA en el Mundo y en América Latina

Según el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) (8) la epidemia del VIH/SIDA continúa siendo un importante problema de Salud Pública a nivel global. Se calcula que a fínales del año 2012 habían cerca de 35.3 millones de personas que vivían con el VIH/SIDA en todo el mundo y que de los cuales 32.1 millones eran adultos, 17.7 millones eran mujeres y 3.3 millones eran menores de 15 años (8). La morbilidad de la epidemia de VIH/SIDA ha variado considerablemente entre países y regiones, siendo la región del África subsahariana la más afectada con una prevalencia de VIH en adultos de 4.7%. Luego siguen las regiones del Caribe, Europa oriental/Asia central donde, en el año 2012, el 1% y el 0.7% de los adultos, respectivamente, vivían con el VIH (8,9).

El número de adultos y niños que se infectaron por el VIH en 2012 (23 millones) ha sido un 33% menor comparado con el año 2001. En un intervalo de 10 años, las nuevas infecciones por el VIH en adultos y jóvenes han descendido a un 50% en 26 países. Estos se han observado más en el Caribe (49%) y en África subsahariana (34%). Esto significa que el número de nuevas infecciones por VIH a nivel global está declinando. Sin embargo la distribución es desigual por regiones y por poblaciones. Además se observa que la carga de enfermedad por VIH permanece concentrada en África con altas tasas de nuevas infecciones en mujeres jóvenes y adolescentes. Por otro lado el número de nuevas infecciones ha aumentado más de un 40% en Oriente Medio y África septentrional.

En América Latina, la epidemia del VIH permanece estable. Eran 1.5 millones (1.2-1.9 millones) de personas que vivían con el VIH en el año 2012, en comparación a los 1.2 millones (970.000-1.5 millones) en el año 2001(9).

La TARGA ha tenido un importante impacto en la disminución de la mortalidad de las personas que fallecían por causas relacionadas con el SIDA ya que ha habido un descenso del 30% de la mortalidad en el año 2012 con respecto al año 2005 (9). Desde 1995, la TARGA ha salvado 14 millones de años-vida en estos países, de los cuales 9 millones

corresponden a África subsahariana. En América Latina, el número de pacientes con SIDA que fallecieron por causas relacionadas con el SIDA disminuyó en un 13.3%, entre los años 2005 y 2011.

En 2012, aproximadamente 9.7 millones de personas que vivían con el VIH en países de ingresos bajos y medios tuvieron acceso a la TARGA. Ello representa el 61% de las personas elegibles para recibir terapia antirretroviral en dichos países, según las normas de la Organización Mundial del Salud (OMS) del 2010 (8,9).

Es importante resaltar el tema de la Tuberculosis (TB). Ésta sigue siendo la causa principal de muerte en los pacientes con VIH/SIDA. Los pacientes co-infectados VIH/TB deben iniciar la TARGA, pues puede reducir el riesgo de enfermedad por TB entre personas con VIH/SIDA hasta en un 65% (8,10).

La epidemia de VIH en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) se está expandiendo en países de todos los niveles de ingresos, y se caracteriza por una alta carga de enfermedad por VIH y la agrupación importante de infecciones dentro de redes sexuales (11). La prevalencia del VIH entre HSH en las capitales es sistemáticamente mayor que en la población general, siendo en promedio 13 veces superior a la de la población general (9). En América Latina, durante la última década, diversos estudios han encontrado una prevalencia del VIH de por lo menos el 10% entre los HSH en 9 de los 14 países de la región, con niveles de infección tan altos como el 19% en algunas zonas de Colombia y Uruguay, el 21% en Bolivia y más del 12% de promedio en 10 ciudades de Brasil (12) y tres ciudades de Honduras (9).

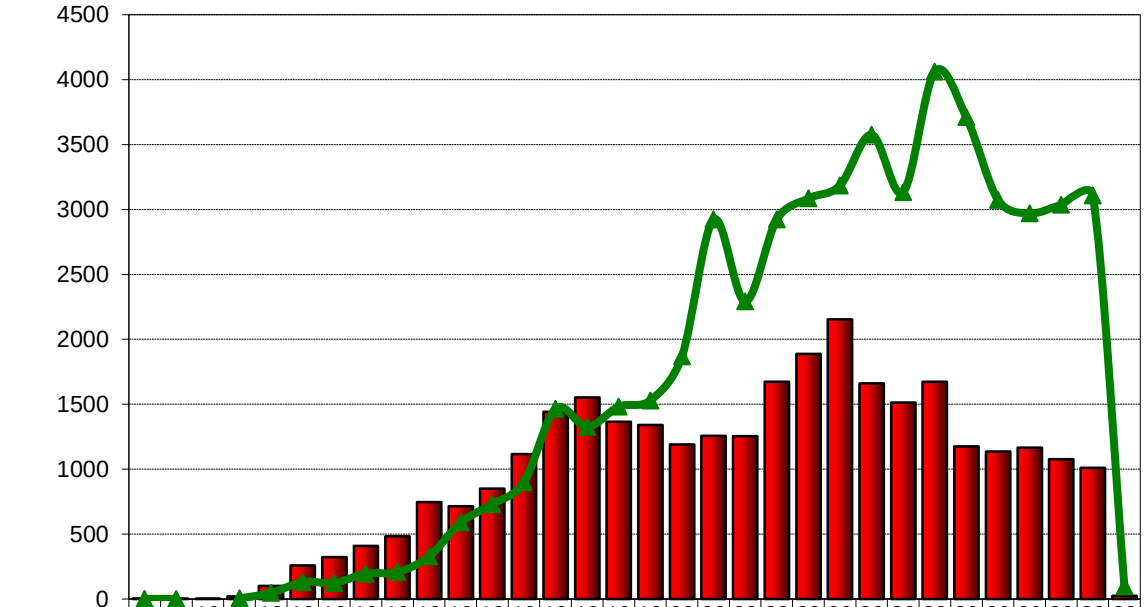
Situación del VIH/SIDA en el Perú

La prevalencia del VIH en el Perú es de 0,5%. La epidemia es catalogada de concentrada en vista que la prevalencia de la población vulnerable es mayor del 5% (1,13). La prevalencia de VIH en HSH y mujeres transgénero fue de 12.4% y 20.8% respectivamente, en este mismo estudio, fue de 23% en trabajadores sexuales (TS) (HSH que son TS) (14). En estudios anteriores, la prevalencia de VIH en las trabajadoras sexuales y gestantes era de 0.8% y 0.21%, respectivamente (1).

Según la Oficina General de Epidemiología, hasta el 31 de Enero del 2014 se han notificado 52.490 casos de VIH y 31.157 casos de SIDA (Figura 1) (1). Se observa que la mayor cantidad de casos de SIDA reportados son varones entre los 25 y 39 años de edad (Figura 2). Se debe tomar en cuenta que las personas pudieron haber adquirido la infección 10 años atrás. El 80% de todos los casos son hombres y el 20% son mujeres. La

razón hombre/mujer ha evolucionado de 10 hombres por 1 mujer (en el año 1983) a 3 hombres por 1 mujer (en el año 2004) y se mantiene en el 2013 en 3 hombres por 1 mujer (Figura 3).

Figura 1. CASOS DE SIDA SEGÚN AÑO DE DIAGNÓSTICO PERU 1983-2014+**



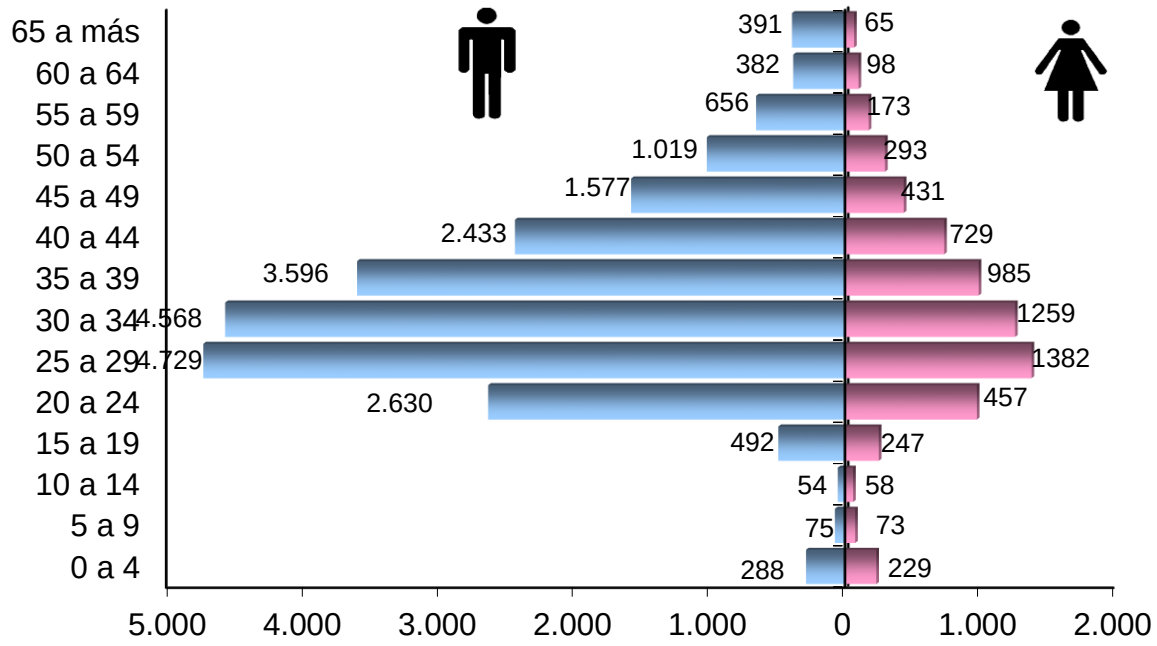
	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
SIDA	1	2	3	18	10	25	32	40	48	74	71	85	11	14	15	13	13	11	12	12	16	18	21	16	15	16	11	11	11	10	10	23
VIH	0	0		4	46	13	12	19	20	32	58	73	89	14	13	14	15	18	29	22	29	30	31	35	31	40	37	30	29	30	31	96

Fuente: Dirección General de Epidemiología-MINSA

****** Desde setiembre del 2003, que se reporta información sobre casos de VIH, en el recuadro del gráfico del año 1985 de casos de VIH, no se ha reportado dicha información hasta la fecha.

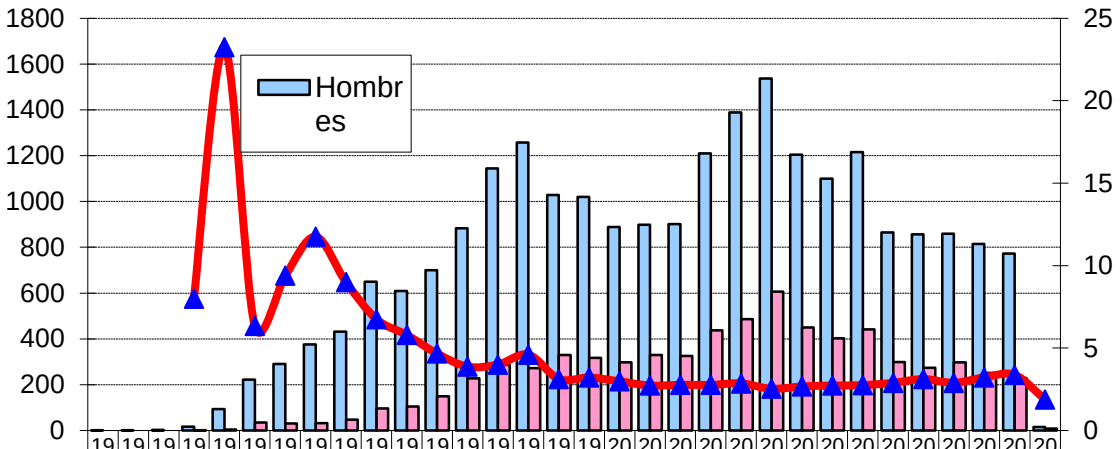
+Esta información sobre los casos nacionales de VIH/SIDA es información actualizada de la Oficina de Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú

Figura 2. DISTRIBUCIÓN DE SIDA POR EDAD Y SEXO PERU, 1983-2014.



Fuente: Dirección General de Epidemiología-MINSA

Figura 3. RAZÓN HOMBRE/MUJER DE SIDA EN PERU, 1983-2014***



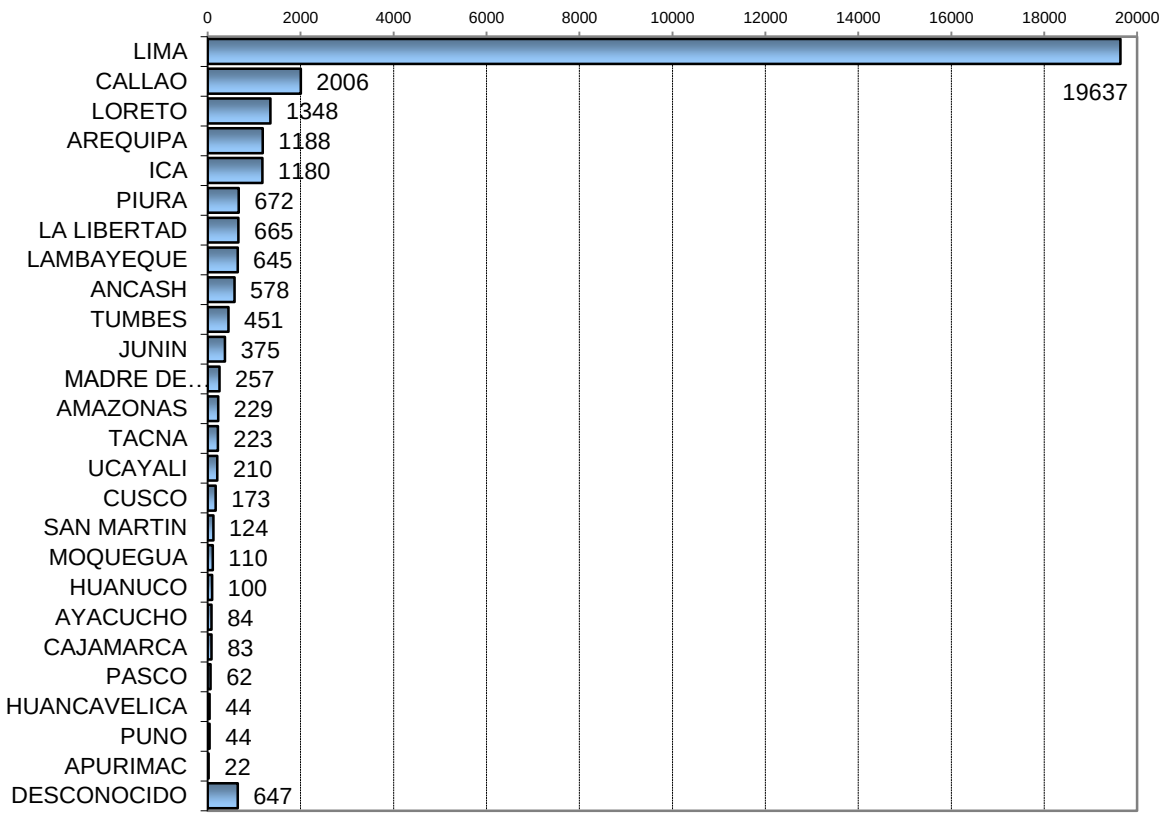
	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Hombres	1	2	3	16	93	22	29	37	43	64	60	70	88	11	12	10	10	88	89	90	12	13	15	12	10	12	86	85	85	81	77	15
Mujeres	0	0	0	2	4	35	31	32	48	96	10	15	22	28	27	32	31	29	32	32	43	48	60	45	40	44	29	27	29	25	22	8
Razón H/M				8,	23	6,	9,	11	9,	6,	5,	4,	3,	4,	4,	3,	3,	2,	2,	2,	2,	2,	2,	2,	2,	2,	2,	3,	2,	3,	3,	1,

Fuente: Dirección General de Epidemiología-MINSA

***No se reporta información en los recuadros de razón H/M del año 1983, año 1984 y el año 1985. Esta falta de información se observa desde octubre del 2001.

Se observa que la mayoría de los casos de SIDA (70%) están concentrados en el Departamento de Lima y del Callao (Figura 4). Aunque en la Selva Amazónica (Loreto) está afectado por la epidemia del VIH/SIDA en forma importante y otras que tienen un importante número de casos como Arequipa e Ica, mientras que los departamentos de la Sierra de Perú (Puno, Apurimac y Huancavelica) tienen bajas prevalencias de VIH (1). Hasta el año 2012 (Figura 5). Hasta fines del 2012 había 18.638 casos notificados en el Perú. Los casos acumulados se encuentran concentrados en Lima, Callao, Loreto y Arequipa.

Figura 4. CASOS ACUMULADOS DE SIDA, 1983-2014.



Fuente: Dirección General de Epidemiología-MINSA

Figura 5. NOTIFICACIÓN DE CASOS DE VIH/SIDA EN PERÚ, 1983-2012

Departamento	1983-1990		1991-2000		2001-2012	
	VIH	SIDA	VIH	SIDA	VIH	SIDA
AMAZONAS	0	1	22	25	295	156
ANCASH	0	1	174	255	826	318
APURIMAC	0	0	5	10	25	12
AREQUIPA	6	31	293	302	1129	846
AYACUCHO	0	2	19	54	160	28
CAJAMARCA	0	1	33	37	172	43
CALLAO	38	108	820	786	2635	1076
CUSCO	2	4	32	66	282	100
HUANCAVELICA	0	0	1	13	66	30
HUANUCO	0	1	55	55	438	44
ICA	1	6	143	324	969	833
JUNIN	0	2	117	152	919	212
LA LIBERTAD	3	15	218	216	1642	420
LAMBAYEQUE	0	12	267	191	1435	425
LIMA	420	834	6850	7199	20382	11373
LORETO	1	13	248	302	2968	1008
MADRE DE DIOS	0	0	8	24	273	231
MOQUEGUA	0	3	44	53	224	52
PASCO	0	0	45	32	237	28
PIURA	1	0	267	257	1444	405
PUNO	1	1	16	18	38	23
SAN MARTIN	0	1	101	49	1310	63
TACNA	2	2	54	98	238	92
TUMBES	0	1	169	112	546	245
UCAYALI	0	0	193	52	1223	152
DESCONOCIDO	23	76	226	117	1201	423
PERU	**498**	**1115**	**10420**	**10799**	**41077**	**18638**

Fuente: Dirección General de Epidemiología-MINSA

Enfermedad por el VIH/SIDA

La Fase Aguda: La Primo-infección por el VIH (15)

La infección aguda por VIH es definida como el período de infección del VIH hasta la seroconversión total (aproximadamente 30 días), y es diagnosticada por la detección del antígeno p24 o del RNA viral (a través de la prueba RCP VIH), en la ausencia de una respuesta positiva a las pruebas ELISA y Western blot. La seroconversión parcial a las proteínas del VIH por el Western blot ocurre usualmente dentro de los primeros 30 días

de la infección (15). En este momento el paciente puede tener un Elisa para VIH positivo pero el Western blot aún ser negativo.

El período de la infección temprana con VIH abarca desde el tiempo de seroconversión hasta los seis meses posteriores a la transmisión del VIH (aproximadamente 180 días). El intervalo de seis meses está basado en el tiempo estimado de estabilización de la carga viral y el conteo de CD4 después de la infección ("set-point" viral).

Del 40% al 90% de los pacientes presentan, a las cuatro semanas siguientes a la infección por VIH, un cuadro clínico de gravedad variable caracterizado por fiebre, adenopatías, cefalea, artralgias, mialgias y exantema. Se acompaña de leucopenia, trombocitopenia y aumento de las transaminasas y semeja un episodio de mononucleosis infecciosa típica. Un grupo de pacientes pueden presentar un síndrome neurológico (meningitis viral aguda a líquido cefalorraquídeo de meningitis aséptica, encefalitis, polineuritis) o una infección oportunista como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, candidiasis esofágica, etc (15,16,17).

Debido a las implicancias clínico-epidemiológicas de la primo-infección por VIH, es importante enfatizar la importancia del diagnóstico precoz en esta etapa de la enfermedad. Las elevadas cargas virales en el plasma y en las secreciones genitales, junto a factores fenotípicos del virus que se transmite, hacen que la primo-infección sea un período "hiperinfeccioso", que en varios estudios (18,19) se ha asociado a altas tasas de transmisión. Durante la infección aguda se detectan cargas virales plasmáticas en el orden de los millones de copias de RNA viral por mililitro y un descenso transitorio de los Linfocitos T CD4 que, en ocasiones, puede ser inferior a las 200 cél/Ml. Luego de los 6-12 meses, los niveles de carga viral se estabilizan (15).

Cabe señalar que la terapia antirretroviral pudiera ser usada para suprimir la replicación viral en la infección aguda, con objeto de reducir la trasmisión del VIH. En algunos estudios se ha demostrado beneficios antes y durante la seroconversión (18).

Fase crónica de la Infección: SIDA

En esta fase ocurre un incremento de la tasa de mortalidad de los linfocitos T CD4 debido a la hiperactivación crónica del sistema inmunológico. Esto implica que la mayoría de las células mueren por mecanismos indirectos y no por la infección directa por el VIH. Esta hiperactividad del sistema inmune va a conducir a la apoptosis celular, resultando insuficientes los mecanismos homeostáticos que tratan de mantener las células dentro de niveles normales (20).

El progresivo deterioro de la inmunidad celular y humoral va a conducir a una inmunosupresión grave, a la aparición de múltiples infecciones oportunistas infecciosas por reactivación de infecciones latentes (ej. Toxoplasmosis, Infección por Citomegalovirus, Tuberculosis, Leishmaniasis) y, en algunos casos, por infecciones recientes (ej: Neumococo, Tuberculosis). Algunos individuos progresarán más rápidamente que otros y la progresión dependerá de las características del virus y del hospedero (21)

La incidencia de las infecciones oportunistas así como de la mortalidad y morbilidad asociada a ellas, se ha reducido gracias a la TARGA (7). Pero, se siguen diagnosticando pacientes con infecciones oportunistas, incluso cuando la TARGA no funciona, lo que da lugar a la persistencia de la replicación viral y la destrucción del sistema inmunológico.

Cabe señalar que la terapia contra las infecciones oportunistas se ha ido modificando durante la epidemia de VIH/SIDA. Actualmente se cuenta con más información relacionada a la eficacia, toxicidad e interacciones medicamentosas de las drogas que se usan en las infecciones oportunistas.

Las infecciones oportunistas puedes ser categorizadas en 3 grupos después del inicio de TARGA (22,23):

- Aquellas que se producen en las primeras 12 semanas de iniciada la TARGA y está dada por la recuperación de los antígenos específicos funcionales del linfocito CD4 ayudante. Los linfocitos tienen una importante actividad contra los antígenos antiguos o a los que ha sido expuesto recientemente. Como esta categoría está dada por la recuperación de los antígenos específicos funcionales del linfocito CD4 ayudante, las infecciones oportunistas se presentarían como infecciones subclínicas que estarían en relación a la reconstitución inmunológica.
- Las infecciones oportunistas que se presentan luego de las 12 semanas de instaurada la TARGA en pacientes con disminución de los niveles de carga viral y recuento de CD4 >200 cel/ml.
- Las infecciones oportunistas que se presentan en el paciente en falla virológica e inmunológica.

Es importante señalar que durante la TARGA se re-establece la capacidad del huésped para formar granulomas. Debido al restablecimiento inmunitario, sin embargo, la rapidez con que ocurre este proceso y la falta de mecanismos inmunológicos compensadores

provoca el descontrol de las respuestas que se asocian con el daño tisular que se observa en el Síndrome de Reconstitución Inmune (23).

El sistema de clasificación más aceptado para la infección por VIH y las infecciones oportunistas, publicado inicialmente por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades Infecciosas (CDC) de los Estados Unidos en 1986, se basa en ciertas condiciones asociadas con la infección por VIH (Anexo 1) (24).

El Tratamiento antirretroviral

La TARGA suprime la replicación viral del VIH permitiendo mejorar la sobrevida de las personas infectadas con VIH y ha revolucionado el tratamiento del VIH/SIDA. El antirretroviral efectivo consigue una supresión sostenida de la replicación viral del VIH logrando aumento graduales de los linfocitos CD4, a veces hasta valores normales. El antirretroviral no erradica al virus, la replicación viral continua en el tejido linfoide a pesar del tratamiento supresivo (24).

La adherencia al tratamiento antirretroviral es de gran importancia ya que, cuando el paciente cumple con la terapia, se mantiene la concentración óptima del fármaco, evitándose por tanto una alta replicación viral y, por tanto, una gran reducción en la selección de las mutaciones de resistencia.

Actualmente hay más de 30 antirretrovirales (ARVs) aprobados por la FDA. Los tratamientos actuales están basados en la administración de inhibidores de la transcriptasa reversa, ya sean nucleósidos (INTR) o no nucleósidos (INNTR), y en inhibidores de proteasa (IP) e inhibidores de integrasa. La clase de los inhibidores de la transcriptasa reversa se divide en 2 grupos: los inhibidores análogos de la transcriptasa reversa, ya sean nucleósidos (INTR) o no nucleósidos (INNTR).

Los primeros antirretrovirales usado en la práctica clínica fueron los INTR, siendo algunos cambiados por otros en vista de tener mejor perfil de tolerancia y menos toxicidad. Estos actúan como sustratos alternativos y compiten con los nucleótidos fisiológicos, de los que difieren en cambios mínimos en la molécula de ribosa. La incorporación de los análogos nucleósidos finaliza la síntesis del DNA del VIH y su replicación.

Los INNTR se describieron por primera vez en 1990. Actúan inhibiendo la transcriptasa reversa de forma no competitiva. Se unen directamente al centro activo de la enzima,

inhibiendo la actividad de la polimerasa DNA dependiente del DNA y del ARN viral, al disrumpir el lugar catalizador de la enzima.

Con los conocimientos acerca de la estructura molecular de la proteasa codificada por el VIH, los primeros IP se diseñaron a inicios de los años 90. Los IP bloquean la proteasa del VIH, impidiendo la maduración de las proteínas virales e inhibiendo de forma potente la replicación viral. La proteasa esta codificada en el gen pol como un homodímero sintético, con una cavidad central donde se sitúa el sustrato (26).

La integrasa es una enzima viral esencial que participa en el ciclo viral del VIH y que cataliza la unión del DNA viral del VIH, producto de la transcripción reversa, con el DNA genómico de la célula huésped (27). Todos los pasos que comprenden el proceso de la integración son susceptibles de ser blanco terapéutico de los inhibidores de la integrasa. Los inhibidores de integrasa (INI) tienen como mecanismo de acción la inhibición de la transferencia de cadena. Se pueden dividir en aquellos que inhiben tanto el procesamiento como la transferencia de cadena (inhibidores bifuncionales, que bloquean la fijación de la enzima libre en el DNA viral) y aquellos que inhiben únicamente la transferencia de cadena (inhibidores específicos se transferencia de cadena, dirigidos contra los complejos entre la integrasa y los extremos del DNA viral) (27).

Los antagonistas de los receptores de quimiocinas son una nueva familia de ARV que han pasado a formar parte del arsenal terapéutico para el tratamiento de la infección por VIH. En el segundo paso del proceso de entrada del VIH. La interacción CD4-gp120 provoca cambios conformacionales en la envuelta viral que permiten al complejo CD4-gp120 interaccionar con los receptores de quimiocinas CCR5 o CXCR4 (26)

La región V3 de gp120 es considerada el principal determinante, aunque no la única, del uso del correceptor. La secuencia de aminoácidos de V3 determina en gran medida el uso preferencial del receptor CCR5 o CXCR4 por el VIH para entrar en la célula. Maraviroc, es el primer antagonista de CCR5 para el tratamiento de la infección por VIH.

La glicoproteína gp-41 es la principal responsable del proceso de fusión, durante el proceso de fusión se produce una reorganización estructural de gp-41 que provoca la interacción entre las regiones HR1 y HR2 y lleva a la formación de una estructura termoestable de seis hélices, que es fundamental para que se produzca la fusión entre las membranas del VIH y la célula blanco.

Enfuvirtida, molécula conocida como T-20, es un péptido sintético de 36 aminoácidos, el cual mimetiza la región HR2 de gp41 y representa el primer inhibidor de la entrada del VIH aprobado para uso clínico. (26)

En el Perú, se estableció un Comité de Expertos en la Atención del paciente con VIH/SIDA del MINSA (28), el cual daba recomendaciones acerca del TARGA en base a la revisión y análisis de las guías internacionales e información actualizada en VIH/SIDA. Este mismo Comité sentó las bases del Programa de TARGA y el de Adherencia, en vista de que elaboraron la Norma Técnica del TARGA y Adherencia del MINSA. Todo paciente que ingresó al Programa TARGA, lo hacía en forma voluntaria y firmaba un consentimiento informado. Cuando el paciente manifestaba su disposición a recibir los ARVs y previo proceso de evaluación médica para evaluar infecciones oportunistas ocultas, comorbilidades, etc, el médico tratante propondrá el esquema antirretroviral de primera línea o segunda línea de acuerdo a la Norma Técnica Nacional de TARGA (Anexos 2 y 3).

Falla al tratamiento antirretroviral

La TARGA ha mejorado en forma sustancial la sobrevida en los pacientes, por lo que gran parte de los pacientes permanecen en buena condición clínica e inmunológica y con una viremia del virus de VIH indetectable. Pero otros pacientes se encuentran en falla virológica, es decir con viremia detectable producidas por cepas del virus VIH resistentes a los antirretrovirales.

La aparición en los últimos años de nuevos fármacos pertenecientes a nuevas familias de antirretrovirales como enfurvitide, maraviroc, raltegravir, etravirina, tripanavir y darunavir, han permitido construir nuevos esquemas de tratamientos antirretrovirales con altas chances de éxito para el tratamiento de los pacientes con cepas del virus VIH resistentes a los ARV.

En el Perú, se cuenta con la nueva Norma Técnica de Atención Integral del adulto con Infección VIH (29), en la que se incluye este nuevo arsenal de nuevas familias de ARV necesarios para el tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes en falla virológica.

Se asume que un tratamiento antirretroviral es eficaz si mantiene al paciente con VIH asintomático, sin infecciones oportunistas, sin deterioro inmunológico y con supresión de la replicación viral del VIH.

Existen varias razones por las que un paciente con VIH en TARGA puede fallar a los ARV (30):

a. Virológicas: presencia de resistencia viral primaria (virus resistente transmitido al paciente nuevo en la infección) o secundaria (seleccionada durante el transcurso de paciente en TARGA).

b. Características individuales y basales del paciente como edad, carga viral basal elevada, CD4 basales menores a 200 células/ml, presencia de enfermedades como co-infección como el VHC, comorbilidades, determinadas medicaciones como ARV (ej: Tenofovir y Didanosina) u otras (interferón, quimioterapia, corticoides), y utilización previa de antirretrovirales.

c. Medicamentoso: potencia de la TARGA.

d. Clínico: mala adherencia y seguimiento clínico irregular.

e. Psicosocial: uso de drogas, alcoholismo, depresión, psicosis y analfabetismo.

f. Efectos adversos y toxicidad a los antirretrovirales.

g. Farmacológico: problemas relacionados con la farmacocinética de las drogas.

h. Falta de acceso a los servicios de Salud y desabastecimiento de ARV.

Falla virológica

En el Perú, en el seguimiento de un paciente en TARGA es imprescindible el monitoreo de la carga viral del VIH para detectar la falla virológica y posteriormente se puede detectar las fallas clínica e inmunológica. Por lo que la carga viral para ARN-VIH se constituye en el gold estándar para el monitoreo de los pacientes en TARGA, cuando se dispone de los recursos adecuados (31). Cabe señalar que el monitoreo de los pacientes con VIH en TARGA en algunos países de limitados recursos es sólo realizado usando criterios clínicos e inmunológicos.

En un escenario de países con recursos limitados en el año 2006, la OMS hizo recomendaciones acerca de la TARGA en los adultos y adolescentes acerca de la falla a los ARV, definiéndola como la presencia de niveles plasmáticos de ARN del VIH por encima de 10,000 copias /ml en una persona con VIH que toma TARGA más de 6 meses (32). En la recomendación del año 2010 de la OMS, los niveles de definición de falla virológica han sido disminuidos hasta 5,000 copias /ml (33).

Aunque se ha observado que el criterio clínico y de CD4 sérico de la OMS tiene pobre sensibilidad y especificidad en detectar la falla virológica, en vista de esta situación los individuos con adecuada supresión virológica pueden ser incorrectamente clasificados, por lo que algunos individuos pueden ser cambiados a un esquema de segunda línea tempranamente y otros en forma tardía, permitiendo el desarrollo de resistencia a los ARV (34). En el estudio de Kantor en Kenia se refuerza esta observación realizada (35). Ellos siguieron 149 pacientes que fueron tratados con TARGA durante 23 meses y usaron el criterio de OMS para acceder al tratamiento de segunda línea por falla virológica. Pero fueron definidos con la clasificación errónea de falla al tratamiento ARV cuando ocurría una disminución de un 25% del CD4 sérico con una carga viral indetectable (menos de 400 copias/ml). Lo interesante fue que en este estudio los pacientes tenían cargas virales para VIH y determinaron quienes eran adherentes a la TARGA e incluso quienes eran sospechosos de tener falla inmunológica (es decir disminución del CD4 sérico más de 25 cel/Ml en 6 meses). 86 de 149 pacientes fueron clasificados erróneamente de tener falla virológica, el 38% de estos pacientes tenían CD4 sérico menor de 200 cel/ml, y 18 de 42 pacientes que tenían disminución del 50% del CD4 sérico, fueron también clasificados erróneamente de tener falla virológica. En el análisis multivariado mostró que la clasificación errónea del paciente de falla virológica, estuvo asociada a altos valores de CD4 sérico (35). Por lo que se concluyó que el monitoreo inmunológico como indicador de falla virológica permite una inadecuada clasificación de la falla virológica, por lo que debe ser reevaluado ya que prematuramente puede hacer que el paciente cambie a esquema de segunda línea. Por otro lado su utilidad es limitada llegando a tener una discordancia con la carga viral del RNA del VIH entre el 10 al 30% (36).

En el estudio de Ma, se hizo un estudio multicéntrico realizado en 8 provincias de China, donde se incluyeron sujetos con VIH que estaban recibiendo tratamiento ARV por lo menos 6 meses, se estratificaron a 3 grupos según la duración de tratamiento (6-11 meses, 12-23 meses y más de 24 meses), y se usó la clasificación de la OMS de 2006 (37). Se encontró falla virológica probable (entre 1001-10,000 copias/Ml) en el 6%, 8% y 12% de los grupos de duración de tratamiento, respectivamente. Para falla virológica definida como > de 10,000 copias /ml, se encontró el 10%, 4% y 18% en los mismos grupos estratificados por duración de tratamiento. En este estudio los autores muestran que hubo discordancia inmunológica y virológica en un 26%. Además tuvieron problemas con el abastecimiento de Lamivudina (3TC) para el tratamiento de primera línea por lo que tuvieron que usar Didanosina (DDI). Estos pacientes con DDI tuvieron 4 veces más chance de desarrollar inadecuada respuesta virológica que aquellos que usaron 3TC (37).

Se observa que las definiciones de falla virológica son variadas en diferentes estudios clínicos y guías individuales (38,39,40) y en las Guías Nacionales de Manejo de TARGA en adultos en el Perú (28,29). En un estudio en Estados Unidos en el año 2006 consideraba el concepto de FV si el nivel plasmático de RNA del VIH es mayor de 50 copias por ml al año de tratamiento ARV (41). Hoy las recomendaciones consideran falla a los ARV cuando la carga viral es mayor de 200 copias/ml o más de 50 copias/ml de acuerdo al método utilizado. Esta consideración se tiene en cuenta en vista de que se requiere de un umbral pequeño de RNA del VIH para que no se produzca la acumulación potencial de mutaciones de los antirretrovirales que pudieran comprometer la segunda línea de tratamiento.

Aunque hay que tener en cuenta y tener cuidado en que el cambio de metodologías en el laboratorio y el cambio de los límites de detección han llevado a la obtención de resultados que generan dificultades para su interpretación y cuyo significado y pronóstico aún se desconoce.

En el Perú en el año 2004, cuando se implementó la Norma Técnica de TARGA (28), se consideró que el parámetro más importante para valorar la respuesta al tratamiento es el nivel plasmático de la carga viral (CV) que debe alcanzar niveles máximos de supresión viral (CV menor de 400 copias/ml). Este criterio se ha mantenido aún con la nueva Norma del año 2012 (29).

Los criterios de cambio de tratamiento por falla al ARV consideraban los niveles plasmáticos de RNA-VIH (CV) mayores de 400 copias/ml. Los criterios específicos para un cambio de terapia por el diagnóstico de falla virológica son:

- Falla para suprimir los niveles plasmáticos de RNA-VIH (CV) hasta niveles indetectables (menores de 400 copias/ml), entre el sexto y noveno mes luego de haber iniciado la TARGA.
- Detección repetida de virus en plasma después de una supresión inicial hasta niveles indetectables, sugiere el desarrollo de resistencia. Considerar un nivel de incremento por encima de 5,000 copias/ml en por lo menos 2 controles con un intervalo 2 meses.
- Cualquier incremento significativo de la CV, definido como un aumento igual o superior a 3 veces el nivel basal de la CV de inicio, no atribuible a una infección intercurrente, vacuna o metodología de la prueba de CV(29), a excepción de los casos mencionados en los dos ítems anteriores.

En el Perú en el año 2012, se implementó la Norma de Técnica de Atención Integral del adulto con VIH donde se ha planteado respecto al paciente en falla a los ARV que el cambio de esquema de tratamiento en caso sea falla terapéutico, debe tener una de las siguientes condiciones:

- Fracaso para suprimir niveles plasmáticos de CV a < 400 copias/ml a los 6 meses de iniciado el TARGA
- Paciente con niveles plasmáticos de CV previamente indetectable, que presenta CV > 400 copias/ml en dos mediciones efectuadas con un intervalo de 4 semanas (resistencia secundaria)
- Cualquier incremento igual o superior a 3 veces el nivel basal de inicio, no atribuible a una infección intercurrente, vacuna o metodología de la prueba de CV.

En tal sentido el punto de corte que por encima de este (más de 400 copias/ml) estaremos hablando de falla virológica, que se ha considerado en estas Normas de TARGA del Ministerio de Salud, en vista de que no se contaba con técnicas ultrasensibles, que detecten bajas viremias del VIH.

Predictores de Falla virológica

Robbins (42) usó un modelo de predicción de riesgo de desarrollar falla virológica y usó los datos de 712 pacientes del Hospital de Massachusset, estratificando a los pacientes según el riesgo de falla virológica en bajo, medio y alto riesgo, tomando en cuenta ciertos parámetros como adherencia subóptima, CD4 menor de 100 cel/Ml, consumo de alcohol y drogas, paciente experimentado con ARVs, pérdida de más de una cita médica, falla virológica previa y supresión virológica menos de 12 meses. Las tasas de falla virológica para el grupo de riesgo bajo, medio y alto fueron 3%, 13% y 28.6% respectivamente.

En un estudio retrospectivo en Francia (5) se determinaron los factores de falla virológica y resistencia en 71 pacientes con VIH, con un rango de edad de 23 a 69 años, con un seguimiento promedio de 29 meses, encontrándose que el 21% experimentó falla virológica con un régimen INNTR. Se encontró que la falla virológica estaba asociada a dejar de tomar la medicación, depresión, ser un paciente joven y tener baja adherencia durante la evaluación basal. La mejora de la adherencia con INNTR va a depender si se reduce la cantidad de pastillas o si la dosis es única, consiguiéndose la mejora de la adherencia a la TARGA y por consiguiente la mejora en la calidad de vida del paciente (5,43).

En un estudio realizado en Holanda (44) se evaluaron a 271 pacientes nuevos en TARGA y que recibían inhibidores de proteasa y se evaluaron los predictores de falla virológica y el resultado en el seguimiento de dichos pacientes. La falla virológica a la TARGA se observó en el 40% de los pacientes. Los factores de riesgo para falla virológica al tratamiento ARV fueron el ARN del VIH basal, el conteo de CD4 sérico basal y el uso de Saquinavir. Durante el seguimiento de uno año después del inicio de TARGA, se observó que el 6.3% desarrolló nuevos episodios de enfermedades oportunistas asociadas al SIDA, principalmente en los primeros 3 meses de TARGA. Solo el 3% de ellos fallecieron. El cambio de esquema por otro esquema ocurrió por lo menos en una ocasión en el 53% de los pacientes. Esto ocurrió significativamente en los regímenes que tenían Saquinavir y Ritonavir (44). Lo interesante fue que los pacientes de este estudio que estaban en TARGA a pesar de tener enfermedad avanzada y exposición previa a los antirretrovirales, tuvieron éxito virológico. Además cabe señalar que estos pacientes estaban siendo manejados por médicos infectólogos y enfermeras entrenadas en VIH/SIDA (44).

En otro estudio transversal en Tanzania (45) se evaluaron los predictores de falla virológica, de adherencia incompleta y de resistencia a los antirretrovirales en pacientes que habían recibido TARGA más de 6 meses. En 23 de 150 pacientes se encontró adherencia incompleta. La falla virológica fue identificada en el 32% de los pacientes y ésta estuvo asociada a adherencia incompleta y al tratamiento antirretroviral autofinanciado. Un factor protector fue la revelación del status de VIH a los familiares. (45).

En un estudio observacional realizado en China (46) en dos centros rurales de atención de pacientes con VIH/SIDA, se reclutaron, entre el año 2003 y el año 2004, 365 pacientes y se hizo seguimiento hasta Mayo del 2010. Se encontró falla virológica en el 64.4% de los pacientes durante el seguimiento. 75 pacientes fallecieron y se encontraron mutaciones resistentes al VIH en un 64.4%. La mediana del inicio de la TARGA al desarrollo de la falla virológica fue de 17.5 meses y la falla inmunológica fue de 55.2 meses. La mortalidad por infecciones oportunistas estuvo asociada a ser varón, tener CD4 sérico menor de 50 cel/Ml y tener mutaciones resistentes a los ARVs (46).

En otro estudio de corte transversal y observacional (47) realizado en Kampala se estudiaron 137 pacientes con VIH que recibían TARGA. Se evaluó la prevalencia de supresión viral, la falla virológica y las mutaciones a los ARVs. El 66% de los 137

pacientes tuvieron supresión viral a pesar de la enfermedad avanzada. El 91% fueron tratados con NNTR y en el 22% se documentó haber presentado falla virológica.

Por otro lado se ha descrito alta prevalencia de resistencia a los antirretrovirales en pacientes en falla virológica de los países de bajos recursos como Zimbague, Uganda y Malawi (48), y altas tasas de falla virológica que van desde el 14 al 53% (49). En vista la presencia de cepas del VIH-MDR, ésta se constituye en un importante en los países africanos.

En una cohorte retrospectiva de 596 pacientes con VIH de 4 clínicas de Malawi se estudió en cohortes de pacientes que había iniciado TARGA hace 12 meses, la presencia de cepas de VIH-MDR a través de pruebas de genotipaje, encontrándose sólo un 3.4% de dichas cepas (49). En vista de esta situación es importante la vigilancia de los patrones de resistencia para garantizar la adecuada selección de regímenes TARGA de segunda línea en vista de la emergencia de resistencia a los ARVs en los países de bajos recursos.

En un estudio transversal realizado en pacientes con VIH en Tanzania, se encontró que 48 de 180 pacientes desarrollaron falla virológica, encontrándose asociación con adherencia incompleta, TARGA auto-financiada por el paciente durante algunos meses (50).

En un estudio del Grupo de GHESKIO de Haití (51) se ve como una respuesta rápida a una falla virológica va a condicionar la disminución de la mortalidad, ya que los que no rotan a segunda línea después de la falla virológica van a tener mayor mortalidad. En esta cohorte de 3126 pacientes que iniciaron TARGA entre Marzo del 2003 y Julio del 2008, el 15% de ellos reunió los criterios de falla de la OMS. Solo 195 fueron rotados a un esquema de segunda línea. Cuando se hace el estudio de sobrevida a los 12 meses, se encuentra que la mortalidad en los que hicieron la rotación a segunda línea fue del 93% vs 88%, que no hicieron la rotación. Al realizarse el análisis de los predictores de mortalidad después de la falla a la TARGA se encuentra que estaban asociados: peso en el más bajo cuartil según el sexo, cuenta de CD4 sérico menos de 100 cel/Ml, adherencia menos del 90% en el momento de la falla y no hacer la rotación a los ARVs de segunda línea (51).

Se ha hecho un interesante análisis de los datos de una cohorte de 18 centros de VIH en Lusaka-Zambia. Estos fueron categorizados en 3 grupos de acuerdo a la ratio de posesión de medicación. De 27,115 pacientes nuevos en TARGA 17,060 (62.9%) tuvieron óptima

adherencia y 2,373 pacientes tuvieron pobre adherencia. El riesgo de mortalidad se incrementa en aquellos con pobre adherencia (52).

Se hizo un estudio de una cohorte de pacientes con VIH en Uganda (53) acerca de los factores de riesgo asociado a falla virológica en el Hospital de Arua, centro de referencia localizado en una zona rural de Uganda. Se hizo seguimiento durante 24 meses y se encontró que en los meses 12 y 24, estaban en tratamiento 701/72% y 369/70% de los pacientes, que el 75% y el 72% tuvieron CV indetectables (< 400 copias /Ml), siendo los factores de riesgo de falla: pobre adherencia, diagnóstico de TBC después del inicio de TARGA, concentraciones subterapeúticas de NNTR, síntomas clínicos y bajo peso basal.

Objetivos

Objetivo General

Estudiar los factores asociados a la falla virológica de los pacientes con VIH/SIDA que iniciaron TARGA en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de Lima – Perú entre Mayo del 2004 hasta Julio del 2005.

Objetivos específicos

1. Describir las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes con VIH/SIDA que iniciaron TARGA en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre el Mayo del 2004 hasta Julio del 2005.

2. Evaluar la ocurrencia de enfermedades indicadoras de SIDA y causas de muerte en los pacientes nuevos con VIH/SIDA que iniciaron TARGA en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Mayo del 2004 hasta Julio del 2005.

3. Determinar la prevalencia de falla virológica en los pacientes nuevos con VIH/SIDA que iniciaron TARGA en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Mayo del 2004 hasta Julio del 2005.

4. Analizar los factores asociados a falla virológica en los pacientes con VIH/SIDA que iniciaron TARGA en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre el Mayo del 2004 hasta Julio del 2005.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de una cohorte retrospectiva de pacientes mayores ó de 18 años, con diagnóstico de VIH/SIDA, que habían iniciado TARGA en Mayo del 2004 hasta Julio del 2005, dichos pacientes acudían a la clínica de ITS/VIH/SIDA, donde se encuentra el Programa TARGA del Hospital Nacional Hipólito Unanue (HNHU) de Lima-Perú.

Población

La Población estudiada incluyó a 98 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA entre Mayo del 2004 y Julio del 2005, sobre los cuales habían registros de seguimiento en el Programa TARGA del HNHH.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores ó de 18 años que acuden a controlarse periódicamente al Programa TARGA del Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- Diagnosticado de VIH por un resultado de ELISA VIH positiva y una prueba confirmatoria positiva de Western Blot o Inmunofluorescencia para el VIH.
- Paciente con VIH/SIDA nuevo que vaya a tomar TARGA por primera vez a partir del Mayo del 2004 y que no ha tomado anteriormente antirretrovirales.

Criterios de exclusión

- Paciente gestante con VIH y en profilaxis para disminución de transmisión vertical del VIH.
- Pacientes que no contaron con ningún tipo de información de seguimiento (información clínica recogida previa y posterior del inicio de TARGA o una determinación de carga viral o CD4 sérico efectuado previo o con posterioridad al inicio de la TARGA)

Fuente de Información

La información de los individuos se obtuvo a partir de la revisión de las historias clínicas (HCs) y de las fichas de TARGA de cada paciente del Programa de TARGA del HNHU. En dichas fichas de TARGA se guarda información sobre la evaluación de cada

individuo realizada por Servicio Social y por Psicología del Programa TARGA. En las fichas de TARGA, se registran en forma periódica (cada 3-6 meses) los resultados de CD4 sérico y CV VIH. Se revisó la información de pruebas de monitoreo en la intranet del Instituto Nacional de Salud (INS).

Para la extracción de datos de todas las fuentes primarias fue creada una ficha de investigación clínica-epidemiológica donde se ha guardado toda la información obtenida (ver anexo). A continuación, toda la información fue transferida a una hoja de datos, creándose una base de datos codificada en Microsoft Excel 2010.

Definiciones operativas de las variables

La falla virológica fue definida para el estudio en 2 formas: a) como niveles plasmáticos de CV > 400 copias/ml a los 6 meses de iniciado el TARGA y que presenta CV>400 copias/ml en dos mediciones efectuadas con un intervalo de 4 semanas, b) niveles plasmáticos de CV > 400 copias/ml a los 6 meses de iniciado el TARGA en una medición acompañada con rotación a un esquema de segunda línea. La CV fue realizada utilizando RPC convencional (Método Amplicor VIH- 1 de Roche) durante el período del 2004 al 2006 en el INS de Lima-Perú. La fecha de falla virológica fue definida como el tiempo hasta que la falla virológica ocurra desde el inicio de la TARGA.

Las enfermedades indicadoras del SIDA fueran definidas de acuerdo a la clasificación del CDC de 1993 (23).

Variables del estudio

En nuestro estudio se evaluó la asociación entre la falla virológica y los grupos de variables socio-demográficas, variables de comportamiento y variables clínicas.

Variables socio-demográficas

Las variables consideradas en el presente estudio fueron:

- Edad (en años)
- Sexo: masculino y femenino
- Estado civil: Inicialmente categorizado en casado, conviviente, separado, soltero y viudo, fueron recategorizadas en “con pareja” (que incluía al casado y conviviente) “sin pareja” (separado, soltero, divorciado y viudo).

- Nivel de instrucción: Inicialmente categorizada en analfabeto, primaria, secundario, técnico completo y técnico incompleto, universitario completo y universitario incompleto, fue recategorizada en bajo (que comprendió las categorías de analfabeto, primaria, secundaria) y alto (que comprendió las categorías de técnico completo, técnico incompleto, universitario completo y universitario incompleto).
- Población de Procedencia: Fue categorizada en urbana, rural campesina y urbana marginal. Luego fue recategorizada en urbana y no urbana.
- Ocupación: Comprende: obrero, empleado, comerciante formal, comerciante informal, profesional, técnico, estudiante, ama de casa y otro. Luego fue recategorizada en obrero, empleado, comerciante (esta incluido el formal e informal), técnico-profesional (que comprende profesional y tècnico), estudiante, ama de casa y otro.
- Ingreso mensual Familiar: Fue categorizado en menor a 01 sueldo mínimo vital (SMV), mayor de 01SMV a 2 SMV, mayor de 02 SMV a 3 SMV y mayor a 03 SMV. Fue recategorizado en menor e igual a 01 SMV y mayor a 01 SMV.
- Condición de empleo: Inicialmente categorizado como desempleado, asalariado, trabajador independiente, trabajador familiar no remunerado, fue recategorizado en desempleado y empleado (asalariado, trabajador independiente, trabajador familiar no remunerado).
- Lugar de Procedencia: Categorizado como Lima Este (distritos El Agustino, San Juan de Lurigancho, Ate, Chosica-Lurigancho, La Molina, Santa Anita, Santa Eulalia, Chaclacayo, Chosica y Cieneguilla) y no Lima Este (distritos fuera del area de Lima Este como Carabayllo.

Variables de comportamiento

- Orientación sexual: Fue categorizado en HSH y No HSH
- Número de parejas sexuales en el último año: Fue categorizado en ignorado, 0-1 parejas sexuales y “mayor e igual de 2 parejas sexuales”.
- Relaciones sexuales con preservativos: Fue categorizado en Si/No/Ignorado
- Status serológico de la pareja actual: Fue categorizado en positivo / negativo / ignorado.

- Tabaquismo, consumo de alcohol, consumo de drogas y antecedente de ETS fueron categorizados en Si/No/ignorado.

Variables clínicas

- Promedio de CD4 sérico basal: Fue categorizado en "CD4 sérico basal > 200 cel/Ml" y "CD4 sérico basal ≤ 200Cel /Ml".
- Carga viral basal: Fue categorizado en CV basal mayor e igual a 100,000 copias/ Ml y CV basal menor de 100,000 copias /Ml.
- Estadio clínico: Categorizado como "No SIDA" > 200 cel/Ml y "SIDA" ≤200 cel/Ml.
- Régimen de Inicio de TARGA: Categorizados en 02 categorías: AZT ó D4T +3TC+NNTR y DDI+3TC+NNTR En los estudios (5,51) los esquemas de ARV son categorizados de esta manera en vista de usar los NNTR en el esquema de primera línea en sus países.

Análisis estadístico

Las variables con distribución normal fueron reportadas con medias y desviación estándar. Las variables con distribución no normal fueron reportadas con medianas y rangos intercuartiles. Las variables categóricas fueron reportadas por medio de frecuencias absolutas y relativas.

El modelo de regresión bivariado de Cox fue construido para evaluar la asociación bruta entre la falla virológica y las variables estudiadas (54-57). La variable tiempo de falla se definió como el tiempo hasta que ocurra la falla virológica, es decir desde el tiempo de inicio de TARGA hasta el momento que se produzca cualquiera de los eventos de falla. Fueron utilizadas las curvas de Kaplan Meier para mostrar las distintas estimaciones de la función de supervivencia (S(t)) en cada estrato analizado y el log rank test fue usado para testear la hipótesis de igualdad en las funciones de supervivencia.

En el modelo multivariado se consideró que ingresaban al análisis aquellas variables que tenían un $p \leq 0.25$ en el modelo bivariado. Los que fallaron son censurados en el momento de la falla virológica y los que no fallaron fueron censurados en la última visita. Se hizo la verificación de los residuos para las variables del modelo multivariado.

La medida interpretada fue razón de riesgo (HR). Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico STATA 9.0 (Stata Corp, College Station,TX-USA). Para el modelo final, se consideró significancia estadística cuando $p<0.05$.

Aspectos Éticos

Los investigadores han manejado con confidencialidad la información. Para realizar este estudio se tuvo la aprobación del Comité de Ética del INS (RD 520-2013-DG-OGITT.OPE/INS) y del Comité de Ética e Investigación del HNHU (Oficio 984-DG-OAI-Nº409/HNHU), exonerando del uso de consentimiento informado.

Articulo

Factores asociados a la falla virológica en Pacientes nuevos con el VIH/SIDA que iniciaron TARGA en el Perú

Eduardo Sánchez Vergaray*, MD, Javier David Loza Herrera**, MD, André Reynaldo Santos Périssé***, MD, PhD

*Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales- Programa TARGA-Hospital Nacional Hipólito Unanue, **Red de Salud Túpac Amaru, Universidad Peruana Cayetano Heredia***Departamento de Ciências Biológicas, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz

Introducción

La Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) ha tenido un importante impacto en la disminución de la morbi-mortalidad de los pacientes infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), y su uso en los países en vías de desarrollo ha permitido mejorar la calidad de vida de dichos individuos (1,2,3). La supresión virológica (SV) es el objetivo principal de los pacientes que están en TARGA, que sólo se consigue entre un 57% a 78% de los pacientes (1,2,3). Si no se consigue la SV, el paciente desarrollará resistencia a los antirretrovirales (ARV), falla virológica e infecciones oportunistas severas (4,5). En tal sentido mediante la realización de pruebas de monitoreo rutinario como el RNA del VIH (carga viral VIH) se detectará en forma precoz la falla virológica. Por otro lado el cambio tardío a un nuevo régimen de segunda línea resultará en la acumulación de mutaciones de resistencia a los nucleótidos de la transcriptasa reversa (NTR), que van a generar la emergencia de cepas resistentes y el incremento de la mortalidad en estos individuos (6,7). Estas situaciones, que se observan, dificultan en gran medida el manejo de la falla virológica en los pacientes con VIH, sumándose a esto, las limitadas opciones de regímenes de segunda línea, dificultad en el acceso a las pruebas de monitoreo rutinario y falta de vigilancia de los patrones de resistencia del VIH.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha considerado como punto de corte de falla virológica una carga viral mayor de 1000 copias/Ml en vista de la evidencia que señala que la presencia de la viremia intermitente de bajo nivel pudiera ocurrir en el paciente que toma un tratamiento antirretroviral efectivo (8, 9). Por otro lado, algunos estudios señalan que el riesgo de transmisión del VIH es bajo cuando la carga viral es menos de 1000 copias/Ml (10). Otros han definido diferentes puntos de corte para definir falla virológica como de más de 50 copias/Ml y más de 400 copias/Ml (3,4). En el Perú en el año 2004, se implementó la Norma Técnica Nacional de TARGA definiéndose falla

virológica como la elevación de los valores de RNA-VIH por encima de 400 copias/ML entre el sexto y noveno mes, luego de haber iniciado la TARGA (11).

La falla virológica está asociada a factores predictores como desconocimiento de los ARV, falta de toma de medicación, depresión, ser joven y tener baja adherencia durante la evaluación basal para TARGA (5,12,13,14). También se ha descrito visitas clínicas perdidas en el año previo (14) y baja cuenta de linfocitos CD4 sérico basales (14,15).

El objetivo de este estudio es investigar y analizar las características clínicas, epidemiológicas y los factores asociados a falla virológica en los pacientes infectados con VIH/SIDA que acuden a un Hospital Nacional en el área de Lima-Este de Perú.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo a través de la revisión de las historias clínicas (HC) de los pacientes infectados con VIH/SIDA que acuden a la clínica de ITS/VIH/SIDA, donde se encuentra el Programa TARGA del Hospital Nacional Hipólito Unanue (HNHU) de Lima-Perú. El mencionado hospital es un centro de referencia en la atención de pacientes infectados con VIH/SIDA que son procedentes principalmente de Lima-Este y de otras zonas aledañas que no pertenecen a dicha jurisdicción. Dentro del marco de la Política Nacional del Perú acerca de la TARGA, en la clínica se dispensa antirretrovirales en forma gratuita y universal desde que se inició el Programa TARGA en mayo del 2004. La atención está a cargo de un equipo multidisciplinario conformado por médicos infectólogos, enfermeras, psicólogos, nutricionistas, asistentas sociales y obstetrices y quimico-farmaceúticos.

En el centro, los regímenes de primera línea están conformados por 02 inhibidores análogos nucleótidos de la transcriptasa reversa (NTR), como Zidovudina y Lamivudina, y un inhibidor no nucleótido de la transcriptasa reversa (NNTR), como Nevirapina y Efavirenz. Los inhibidores de proteasa (IP) se reservan como cambio de régimen en vista del diagnóstico de falla virológica o de reacción adversa medicamentosa (RAM) a los antirretrovirales previamente señalados. Todas las directivas de manejo de regímenes de TARGA están de acuerdo a la Norma Técnica Nacional de TARGA en el Perú (11,16). Según ésta, los pacientes en estadío SIDA son tributarios de TARGA, independientemente del valor del CD4 sérico o de la CV VIH. Si el paciente es asintomático tiene indicación de TARGA si su CD4 sérico es menor de 200 cel/ml o si su CV es mayor de 55,000 copias/ml.

Se revisaron las HC desde el mes de Mayo del 2004 hasta Julio del 2005. Los individuos incluidos eran pacientes nuevos, ≥ de 18 años de edad, con diagnóstico de VIH por un ELISA VIH positiva y una prueba confirmatoria positiva de Western Blot o Inmunofluorescencia para el VIH, que por primera vez tomaban TARGA a partir de Mayo del 2004 y que no había tomado antirretrovirales previamente y que acudían a controlarse periódicamente al Programa TARGA del HNHU. Se excluyeron a las gestantes con VIH que necesitaban iniciar antirretrovirales dentro de la profilaxis para prevenir la transmisión vertical del VIH, además a aquellos pacientes que no contaron con ningún tipo de registro de información de seguimiento (información clínica recogida previa y posterior del inicio de TARGA, o determinación de carga viral VIH (CV VIH) o CD4 sérico efectuado previo o con posterioridad al inicio de la TARGA).

Fuente de Información

La información de los individuos se obtuvo a partir de la revisión de las HCs y de las fichas de TARGA de cada paciente del Programa de TARGA del HNHU. En dichas fichas de TARGA se guarda información sobre la evaluación de cada individuo realizada por Servicio Social y por Psicología del Programa TARGA. En las fichas de TARGA, se registran en forma periódica (cada 3-6 meses) los resultados de CD4 sérico y CV VIH. Se revisó la información de pruebas de monitoreo en la intranet del Instituto Nacional de Salud (INS).

Para la extracción de datos de todas las fuentes primarias fue creada una ficha de investigación clínica-epidemiológica donde se ha guardado toda la información obtenida. A continuación, toda la información fue transferida a una hoja de datos, creándose una base de datos codificada en Microsoft Excel 2010.

Definiciones operativas de las variables

La falla virológica fue definida para el estudio en 2 formas: a) como niveles plasmáticos de CV > 400 copias/ml a los 6 meses de iniciado el TARGA y que presenta CV>400 copias/ml en dos mediciones efectuadas con un intervalo de 4 semanas, b) niveles plasmáticos de CV > 400 copias/ml a los 6 meses de iniciado el TARGA en una medición acompañada con rotación a un esquema de segunda línea. La CV fue realizada utilizando RPC convencional (Método Amplicor VIH- 1 de Roche) durante el período del 2004 al 2006 en el INS de Lima-Perú.

Las enfermedades indicadoras del SIDA fueran definidas de acuerdo a la clasificación del CDC de 1993 (17).

Variables

En nuestro estudio se evaluó la asociación entre la falla virológica y los grupos de variables socio-demográficas (género, la edad, estado civil, nivel de instrucción, población de procedencia, ocupación, ingreso mensual familiar, condición de empleo, lugar de procedencia), las variables de comportamiento (orientación sexual, antecedente de ITS, relaciones sexuales con preservativos, número de parejas sexuales en el último año, status VIH de la pareja, fuma, consumo de alcohol y consumo de drogas) y las variables clínicas (promedio de CD4 sérico basal: fue categorizado en "CD4 sérico basal > 200 cel/ml" y "CD4 sérico basal ≤ 200 cel /ml"; carga viral basal: fue categorizada en CV basal mayor e igual a 100,000 copias/ ml y CV basal menor de 100,000 copias /ml; estadio clínico: categorizado como "No SIDA" CD4 > 200 cel/ml y "SIDA" CD4 ≤200 cel/ml; régimen de Inicio de TARGA, fueron categorizados en 02 categorías: AZT/D4T* + 3TC+NNTR y DDI+3TC+NNTR.).

Plan de análisis

Las variables con distribución normal fueron reportadas con medias y desviación estándar. Las variables con distribución no normal fueron reportadas con medianas y rangos intercuartiles. Las variables categóricas fueron reportadas por medio de frecuencias absolutas y relativas.

El modelo de regresión bivariado de Cox fue construido para evaluar la asociación bruta entre la falla virológica y las variables estudiadas. La variable tiempo de falla fue definida como el tiempo desde el inicio de TARGA hasta que la falla virológica ocurra. Para la descripción del tiempo de supervivencia se utilizó el tiempo inicial y final por separado, para considerar que es una cohorte abierta (teniendo los datos con censura intervalo y los datos prevalentes). Fueron utilizadas las curvas de Kaplan Meier para mostrar las distintas estimaciones de la función de supervivencia (S(t)) en cada variable analizada y seleccionada y el log rank test fue usado para testear la hipótesis de igualdad en las funciones de supervivencia.

En el modelo multivariado se consideró que ingresaban al análisis aquellas variables que tenían un $p \leq 0.25$ en el modelo bivariado. Los modelos bivariados y finales fueron elaborados a partir de modelos de riesgo proporcional de Cox. La medida interpretada fue razón de riesgo (HR). Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico STATA 9.0 (Stata Corp, College Station,TX-USA). Para el modelo final, se consideró

significancia estadística cuando $p<0.05$. Se hizo la verificación de los residuos para las variables del modelo multivariado.

Aspectos Éticos

Los investigadores han manejado con confidencialidad la información. Para realizar este estudio se tuvo la aprobación del Comité de Ética del INS (RD 520-2013-DG-OGITT.OPE/INS) y del Comité de Ética e Investigación del HNHU (Oficio 984-DG-OAI-Nº409/HNHU), exonerando del uso de consentimiento informado.

Resultados

Se revisaron 117 HC de los pacientes infectados con VIH/SIDA que acuden al Programa TARGA del HNHU entre Mayo del año 2004 a Julio del 2005. Se excluyeron 19 pacientes, 18 en vista de tener exposición previa a uno ó más ARVs y una paciente gestante que estaba tomando antirretrovirales para prevenir la transmisión vertical del VIH. Finalmente se analizaron 98 HC de los pacientes.

La muestra estaba conformada por individuos de sexo masculino (67.3%), jóvenes (promedio de 35.6 años y desviación estándar – DS - 9.90), "sin pareja" (63.3%), que tenían un nivel bajo de instrucción (75.5%) y procedían de zona urbana (80.6%) (Tabla1).

Sesenta y tres (64.3%) eran hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH). Aproximadamente 35 (36.0%) han reportado antecedente de ITS, 32 (33%) han usado preservativos, 48 (49.0%) han tenido hasta una pareja sexual en el último año y 30 (30.6%) decían conocer el status positivo para el VIH de la pareja (Tabla 2).

La mediana basal de linfocitos CD4 séricos fue de 120.5 cel/ml, (rango intercuartil - RIQ: 49-194) y la mediana basal de la carga viral fue 149229 copias /Ml, (RIQ:6,925-285,798).

Setenta y cuatro pacientes (75.5%) tenían CD4 sérico menor o igual de 200 cel/ml y sesenta y tres (64.3%) tenían cargas virales basales de VIH mayores o iguales de 100,000copias/ml. Estos individuos en su mayoría estaban en estadio SIDA (75.5%) y presentaron infecciones oportunistas antes del TARGA (21.4%). Estaban, en su mayoría, con el esquema de AZT ó D4T + 3TC+NNTR (94%). Trece pacientes nuevos a TARGA desarrollaron falla virológica (13.2%), por lo que recibieron tratamiento antirretroviral de segunda línea de acuerdo a la Norma Técnica del MINSA (Tabla 3). Solo en este grupo evaluado hubieron 7 fallecidos que desarrollaron infecciones oportunistas severas (sólo en 1 paciente se desconoce la causa de muerte).

En las Curvas de Kaplan Meier, al considerar como evento la falla virológica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables. Los valores de log-rank test no resultaron significativos para ninguna de las variables estudiadas, al considerar como desenlace la falla virológica. Las curvas de Kaplan Meier ($p > 0,05$ en log-rank test).

En el análisis bivariado de los factores asociados a la falla virológica, orientación sexual, infecciones oportunistas, CD4 sérico basal y régimen inicial de TARGA tuvieron un valor de $p<0,25$ y fueran incluidos en el modelo multivariado final. En el modelo final, únicamente la variable régimen de TARGA tuvo un nivel de significación estadística limítrofe asociada a la falla virológica. Los pacientes con el régimen de DDI+3TC+NNTR tuvieron un incremento del riesgo de 7 veces mayor (HR: 7.0, IC 95% 0.93-49.6) de desarrollar falla respecto al grupo de pacientes con el régimen de AZT ó D4T+3TC+NNTR (Tabla 4).

Discusión

La TARGA ha resultado ser una intervención costo-efectiva que ha conseguido mejorar la calidad de vida de los pacientes infectados con VIH/SIDA, disminuyendo la mortalidad y las hospitalizaciones de dichos pacientes por infecciones oportunistas severas (18,19).

En este estudio se muestra las características socio-demográficas, de comportamiento y clínicas de una muestra de pacientes peruanos infectados con VIH/SIDA nuevos que ingresaron al Programa TARGA en un Hospital Público de Lima–Este, en el periodo comprendido de Mayo del año 2004 a Julio del 2005.

En nuestro estudio, la falla virológica ocurrió en el 13.2% de los 98 pacientes que iniciaron TARGA de Mayo del 2004 a Julio del 2005. En un estudio realizado en Río de Janeiro en las Clínicas Públicas, donde se enrolaron 211 pacientes, se observó falla virológica en el 13% y falla inmunológica en un 15% de los pacientes y el tiempo de seguimiento de la TARGA en estos pacientes fue entre 6 a 24 meses (20). En otro estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil, se observó falla virológica en 28% de 454 pacientes que habían iniciado TARGA con inhibidores de proteasa y NNTR entre enero del 1996 y enero del 2004 (5). En un estudio transversal realizado en Uganda que tuvo una media de duración de 9.5 meses (rango de 24 a 62 semanas), donde se enrolaron a 137 pacientes que recibían TARGA en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital de Mulago, 22% de 124 pacientes tratados con NNTR experimentó falla virológica, estando presente la mutación K130N en 14 de 27

pacientes con falla virológica, ésta fue la mutación más frecuente en este grupo (21). En Sudáfrica se estudió 124 pacientes que desarrollaron falla virológica y de los cuales el 83.5% tenían más de 1 mutación significativa de resistencia a los ARV (22).

Nuestra muestra se parece mucho al estudio de Rio de Janeiro y coincide la prevalencia de falla virológica en vista de ser seguidos durante 6 meses a 24 meses. En los estudios de Porto Alegre y Uganda son cohortes más grandes de pacientes y con características muy parecidas a nuestros pacientes y con mayor periodo de estudio. En el estudio del Hospital de Mulago (Uganda) es mayor la prevalencia de falla virológica, probablemente relacionada a la presencia de altos niveles de resistencia a la TARGA en los pacientes africanos (21), no óptimos esquemas TARGA y falta de monitorización con CV, lo cual conllevaría al desarrollo de falla virológica y a la presencia de más pacientes diagnosticados de falla virológica.

La variable régimen de TARGA tuvo un nivel de significación estadística limítrofe, asociada a la falla virológica, en el análisis multivariado de Cox, particularmente en el esquema de DDI+3TC+NNTR (HR: 7.0, 95%IC 0.93-49.6; p=0.59) vs AZT ó D4T+3TC+NNTR (referencia). Este hallazgo es interesante ya que en otros estudios no se ha encontrado esta asociación a falla virológica. Se había observado en un estudio chino que los pacientes que inician regímenes ARV con DDI en lugar de 3TC experimentaban respuesta virológica inadecuada (OR: 3,9, 95%IC 2.7-5.7) (23). En vista de estas experiencias el Programa Nacional de antirretrovirales chino había cambiado la DDI por 3TC para el tratamiento de primera línea (24)

Algunos estudios han directamente comparado los regímenes que contienen didanosina y lamivudina. En un estudio clínico, regímenes que contenían zidovudina y lamivudina fueron superiores a los que contenían didanosina y stavudina (25), pero en otro no había diferencia en la respuesta virológica de los regímenes que contenían didanosina, lamivudina y efavirenz y de aquellos que contenían didanosina, lamivudina y efavirenz (26). Respecto al uso de NNTR o NTR, no se había encontrado asociación a falla virológica, pero sí se había encontrado asociación con regímenes que tenían un inhibidor de proteasa (IP) en el régimen ARV (2,5). En el estudio retrospectivo realizado en Brasil de 1999 al 2004, el 50% de los pacientes se encontraban con un régimen que tenía 2NTRI más un IP y en segundo lugar era seguido por los regímenes con NNTR (5). En este estudio la falla virológica se asoció a los que tenían un régimen ARV que contenía un IP y en el sub-análisis del grupo de pacientes con CD4 sérico de menos de 200 cel/Ml, se observó que la falla virológica estaba asociada a algunos años de educación (5). En un

estudio europeo donde usaban como primera línea inhibidores de proteasa, Saquinavir, en comparación a otros inhibidores de proteasa, fue un factor de riesgo para el desarrollo de falla virológica (2). En el estudio de predictores de falla virológica en pacientes que fueron tratados con Nevirapina o Efavirenz, no se encontró asociación entre los NNTR y falla virológica, pero sí la asociación con episodios de interrupción de TARGA por más de 48 horas, depresión y baja adherencia durante la evaluación basal previa en pacientes jóvenes (12). Según ese estudio, las interrupciones por más de 48 horas permitirían el desarrollo de mutaciones mayores que generarían resistencia a la clase de los NNTR (12).

Es importante señalar que los esquemas de ARV en los países de escasos recursos contienen a los NNTR que son muy eficaces, pero estos ARV de baja barrera genética son vulnerables a desarrollar resistencia cuando la falla virológica ocurre y que, potencialmente, podrían resultar en resistencia a NNTR y NTR y transmisión de virus VIH drogo-resistente (27,28).

El CD4 sérico basal (en el grupo CD4 sérico menor o igual a 200 cel/ml) no resultó asociado a falla virológica en este estudio (HR: 5.41, 95%IC 0.54–53.7). Sin embargo, en otros estudios se ha encontrado asociación a falla virológica en aquellos pacientes con CD4 sérico basal menor de 200 cel/ml (14,29). En el estudio de Robbins del 2010, se estableció un modelo predictivo de falla virológica que fue validado con la información del Hospital general de Massachusetts y el Hospital de mujeres de Boston. Se determinó 7 predictores de falla virológica, donde estaba incluido el CD4 sérico menor de 100 cel/ml (14). Este modelo es interesante en vista de la necesidad de predecir la falla virológica en el primer año de TARGA.

Nuestros pacientes se parecen mucho a otras series (30) y se caracterizan por tener inmunosupresión severa e infecciones oportunistas, siendo necesario incluirlos al tratamiento ARV de acuerdo a la exigencia de la Norma técnica nacional de TARGA (11). Estas infecciones oportunistas previas a la TARGA se observaron en el 21.4% dato que está cercano a lo encontrado en otros estudios que van del 27.7% y 36.8% (31).

La epidemia de VIH/SIDA en el Perú está concentrada en Lima y Callao. En Lima, la epidemia muestra un patrón urbano y urbano-marginal, habiendo distritos de Lima-Este que notifican la mayor cantidad de casos (32).

Nuestros individuos eran HSH en su mayoría (64.3%). El Perú se encontraba en una situación de epidemia concentrada, en la cual la población de referencia HSH, tenía una

prevalencia mayor del 5%. Tanto en el año 2002 y 2006 la prevalencia de VIH en HSH era de 22.3 % y 11.1%, respectivamente (33).

En el estudio no se encontró asociación entre el nivel de instrucción bajo y falla virológica. La variable "nivel bajo" comprendía a los individuos analfabetos, con primaria o secundaria y "nivel alto" estaban los técnicos y los universitarios. En algunos estudios se ha visto que el número de años de estudios y el grado de alfabetismo son importantes predictores de la adherencia en el paciente que toma TARGA (34). Se conoce que el nivel de instrucción influye en la adherencia a la TARGA. Si la toma de ARVs es inadecuada, se genera aparición de cepas resistentes al VIH y el desarrollo de falla virológica.

Analizando sólo el sueldo mínimo vital, podemos inferir acerca del nivel de pobreza de la población seleccionada en el estudio. La pobreza, además de estar relacionada a un menor ingreso, se asocia a una menor educación y un menor conocimiento y menor uso de los preservativos, así como a una reducida posibilidad de acceso a los servicios de salud (35).

Revisando la información de estos pacientes en las HCs y fichas de TARGA hasta Diciembre 2009, se ha encontrado que 89 continuaban en TARGA (hasta ese momento), 1 paciente abandonó TARGA, 3 fueron derivados y 7 fallecieron. Es importante señalar que solamente se tuvo 13.2% de falla virológica en este grupo pequeño de individuos estudiados. Contribuyó a esto el buen uso de las guía clínicas y Normas Técnicas Nacionales de TARGA y de Adherencia y por otro lado la conformación de equipos multidisciplinarios.

Entre las limitaciones del estudio podemos citar el pequeño tamaño de la muestra, dificultándose la generalización a toda la población con VIH y en falla virológica. Todavía, acreditamos que este estudio nos brinda un acercamiento a la realidad de los pacientes con VIH/SIDA en TARGA que reciben tratamiento en hospitales de referencia en Perú. No se pudo analizar la relación entre falla virológica y frecuencia de fallecimientos en vista de la muestra pequeña del estudio. Tampoco se pudo investigar la presencia de resistencia en vista de que no se realizaba genotipaje en ese momento. De todos modos, en algunos estudios en Perú se señala que la tasa de resistencia a los ARVs es baja (36,37). Por tratarse de un estudio retrospectivo, no se pudo determinar si el paciente desarrolló síndrome de reconstitución inmune.

Conclusiones

La combinación de los antirretrovirales NTR+NNTR son una excelente alternativa para controlar la viremia del VIH, siempre que se usen los ARV que han demostrado ser efectivos y seguros como tratamiento de primera línea.

Es de urgente necesidad incrementar el acceso y el diagnóstico temprano de los casos de VIH/SIDA y de las infecciones oportunistas, considerando el hecho de que el Perú tiene una epidemia concentrada en sectores sociales pobres y que tienen dificultades de acceso a los servicios de salud. Hay también que asegurar la realización de las pruebas de monitoreo rutinario en el paciente con VIH/SIDA en TARGA para la detección temprana de la falla virológica.

Para el futuro, es importante incrementar la muestra del estudio y actualizarla hasta el año de 2014 con objeto de mejorar el poder de nuestras conclusiones y tener una mejor idea de la situación de la falla virológica en el HNHU.

Referencias

1. Ledergerber B., Egger M., Opravil M., Telenti A., HirschelB., Battegay M. et all: the Swiss HIV Cohort Study. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. The Lancet 1999, Volume 353, Issue 9156, Pages 863 – 868.

2. Cescon AM, Cooper C , Chan K et all: Factors associated with virological suppression among HIV-positive individuals on highly active antiretroviral therapy in a multi-site Canadian cohort. HIV Medecine 2011:12, 352-60

3. Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G et all: Ultrasensitive Assesment of Residual Low –Level HIV Viremia in HAART- treated Patients and Risk of Virological Failure. Journal Acquired Inmune Deficiency Syndrome 2012: 60:473-482

4. Barlett John, Shao John: Successes, challenges and limitations of current antiretroviral therapy in low-income and middle countries. Lancet Infectious Diseases 2009,9:637-49

5. Tuboi, Suely H, Harrison, L, Sprinz, E.Albernaz, R., Schechter, M.: Predictors of Virologic Failure in HIV-1-Infected Patients Starting Highly Active Antiretroviral Therapy in Porto Alegre, Brazil. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2005:40 (3):p 324-328

6. Macarthur Charles, Leger Paul, Severe Patrice et all: Virologic, Clinical, Inmunologic responses Following Failure of First-Line antiretroviral therapy in Haiti. Journal of International AIDS Society 2012,15: 17375

7. Iutung P, Okongo B, Katete H et all: Trends in switching ART regimens in the AHF Uganda Cares Program: Experience in the Resourse constrained setting in Africa.Proceedings of the XVII International AIDS Conference.Mexico City,Mexico, 2008 Aug 3-8, Abstract TuPEO118.

8. World Health Organization: Guidelines of Use of Antirretroviral Therapy for treating and Preventing HIV Infection - June 2013

9. Havlir DV et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA*, 2001, 286:171–179

10. Loutfy MR et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One*, 2013, 8:e55747

11. Ministerio de Salud del Perú: Norma Técnica para el Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad – TARGA en adultos infectados por el VIH-2004

12. Parienti J, Massari V.et all: Predictors of Virologic Failure and Resistance in HIV-Infected Patients Treated with Nevirapine- or Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis. 2004, 38 (9): 1311-1316.

13. PLATO II: Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. Lancet 2011: 377:1580-87

14. Robbins Gregory et all: Predicting Virologic Failure in an HIV Clinic. Clinical Infectious Diseases 2010: 50:779-786.

15. Liégeois F, Vella C, Eymard-Duvernay S, Sica J, Makosso L et all: Virological Failure rates and HIV-1 drug resistance patterns in patients on First-line antiretroviral in semirural and rural Gabon. Journal of International AIDS Society 2012:15: 17985

16. Ministerio de Salud del Perú: Norma técnica de Salud N 097-MINSA/DGSP-V.01"Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) año 2012.

17. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992,41(No. RR-17):1-17.

18. GESIDA: Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2012) Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012,30 e1-e89.

19. Xing J, Li Y, Tang W, Guo W, Ding Z et all: HIV/AIDS Epidemic Among older adults in China during 2005-2012. Results from Trend and Spatial Analisis. Clinical Infectious Diseases 2014:59:2:e53-60

20. Hofer C, Shechter M, Harrison L: Effectiveness of Antirretroviral Therapy Among Patients who attend Public HIV Clinics in Río de Janeiro, Brazil. J Acquired Deficiency Syndromme Volume 36, Number 4, August 1, 2004.

21. Spacek Lisa, Shiban Hassan, Kamyia Moses et all: Response to antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients attending a Public Urban Clinic in Kampala, Uganda. Clinical Infectious Diseases 2006, 42:252-9

22. Marconi V, Sunpath H, Zhigang L. et all: Prevalence of HIV Drug Resistance after Failure of first Highly Active Antirretroviral Therapy Regimen in KwaZulu Natal, South Africa. Clinical Infectious Diseases 2008,46: 1589-97

23. Ma Y, Zhao D, Yu L. et all: Predictors of Virologic Failure in HIV-1- Infected Adults Receiving First-Line Antirretroviral Therapy in 08 Provinces in China. Clinical Infectious Diseases 2010, 50:264-71

24. Wang Y, He Cui, Hsi J, Xu X et all: Virological outcomes and Drug Resistance in Chinese Patients after 12 months of 3TC-based First line Antirretroviral Treatment, 2011-2012. Plos One 2014, 9(2):e88305

25. Shaffer RW, Smeaton LM, Robbins GK et all: Comparison of four-drug regimens and pairs of sequencial three-drug regimens as an initial therapy for HIV infection. New England Journal of Medecine 2003,349: 2304-2315

26. Berenguer J, Gonzales J, Rivera E, et all: Didanosine, lamivudine,efavirenz versus zidovudine, lamivudine and efavirenz for the initial treatment of HIV type I infection: Final análisis (48 semanas), of a prospective, randomized, non-inferiority clinical trial. GESIDA 3903. Clinical Infectious Diseases 2008,47: 1083-1092.

27. Richard N, Juntilla M, Abraha A et al: High Prevalence of antirretroviral resistance in treated Ugandans infected with non-subtype B Human Inmunodeficiency Virus Type1. AIDS Res Hum Retrovirus 2004: 20: 355-64.

28. Ramadhani Habib, Thielman Nathan, Landman Keren et all: Predictors of Incomplete Adherence, Virologic Failure, and Antiviral Drug Resistance among HIV –Infected Adults Receiving Antirretroviral Therapy in Tanzania.Clinical Infectious Diseases 2007,45:1492-8

29. Robbins G, Daniels B, ZhengH, Chueh H et all: Predictors of Antirretroviral Treatment Failure in an Urban HIV Clinic. Journal Acquired Deficiency Syndrom 2007, 44(1):30-37

30. Diaz-Granados C, Silva A, Bermudez A et all: Rate and predictors of optimal virologic response to antiretroviral therapy in Colombia. International Journal of Infectious Diseases 2007:11:531-535

31. Grinsztein B, Veloso V, Pilotto J et all: Comparison of Clinical Response to Initial Highly Active Antirretroviral Therapy in the Patients in Clinical Care in the United States and Brazil. J Acquired Inmune Deficiency Syndrome Volume 45, Number 5, August 15, 2007.

32. NOTI-VIH Unidad Técnica de ITS-VIH-SIDA- Dirección General de Epidemiología-Ministerio de Salud del Perú

33. ONUSIDA: Estudios de Vigilancia Epidemiològica Centinela. Orientaciones terminològicas 2011

34. Kalichman SC, Ramachandran B, Catz S: Adherence to combination antiretroviral therapies in HIV patients of low health literacy. J Gen Int Med 1999,14:267-273

35. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Hoja informativa mundial. 2013. Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/comentassets/documents/epidemiology/2013/gr 2013/20130923_FactSheet_Giobal_espdf (Consultado el 30-12 -2013)

36. Yabar E. Acuña M, Gazzo E, Salina S et al. New Subtypes and Genetic Recombination in HIV Type 1-lnfecting Patients with Highly Active Antiretroviral Therapy in Peru (2008-2010). AIDS Research and Human Retroviruses.2012 (28) 12:1712-1722.

37. Diaz-Granados C, Mantilla M, Lenis W: Antiviral Drug Resistance in HIV Infected patients in Colombia. International Journal of Infectious Diseases 2010 :14:e298-303

TABLA 1. Características socio-demográficas de los pacientes en TARGA del 2004-2005-HNHU(N=98)

Características		No de pacientes (%)
Edad en años		
	Mayor de 33 años	49 (50.0)
	Menor o igual de 33 años	49 (50.0)
Sexo		
	Masculino	66 (67.3)
	Femenino	32 (32.7)
Estado Civil		
	Con pareja	36 (36.7)
	Sin pareja	62 (63.3)
Nivel de Instrucción		
	Alto	24 (24.5)
	Bajo	74 (75.5)
Población de Procedencia		
	Urbana	79 (80.6)
	No Urbana	19 (19.4)
Condición de Empleo		
	Sin Empleo	45 (46.0)
	Con Empleo	53 (54.0)
Sueldo Mínimo Vital+		
	Menor e igual a 01SMV **	81 (82.6)
	Mayor a 01 SMV**	17 (17.4)
Lugar de Procedencia		
	Lima Este[&]	85 (86.7)
	Lima no Este[&&]	13 (13.3)

Características		No de pacientes (%)
Ocupación		
	Obrero	2 (2.0)
	Empleado	6 (6.2)
	Comerciante	10 (10.2)
	Técnico / profesional	3 (3.1)
	estudiante	2 (2.0)
	ama de casa	17 (17.3)
	otro	85 (59.2)

**Sueldo mínimo vital, + 460 nuevos soles en año 2004 y 2005

& El área de Lima Este comprende los distritos: El Agustino, San Juan de Lurigancho, Ate, Chosica-Lurigancho, La molina, Santa Anita, Santa Eulalia, Chaclacayo, Chosica y Cieneguilla.

&& Lima no Este: corresponden a distritos fuera del área de Lima Este como Carabayllo, Rímac, Breña, Chincha, Santiago de Surco, Santa Eulalia y Villa María del Triunfo

TABLA 2. Características de comportamiento de los pacientes en TARGA-HNHU 2004-2005 (N=98)

Características	No de pacientes (%)
Orientación sexual	
HSH*	63 (64.3)
No HSH	35 (36.0)
Antecedentes de ITS+	
Si	35 (36.0)
No	47 (48.0)
Ignorado	16 (16.0)
Relaciones sexuales con preservativos	
No	19 (19.0)
Si	32 (33.0)
Ignorado	47 (48.0)
Número de parejas sexuales en el último año	
Ignorado	45 (46.0)
0 a 1 pareja sexual	48 (49.0)
Mas e igual 02 parejas sexuales	05 (5.0)
Status VIH** de la pareja	
Positivo	30 (30.6)
Negativo	53 (54.1)
Ignorado	15 (15.3)

Características		No de pacientes (%)
Fuma		
	Si	12 (12.3)
	No	79 (80.6)
	Ignorado	07 (7.1)
Consumo de Alcohol		
	Si	43 (43.9)
	No	55 (56.1)
Consumo de Drogas		
	Si	11 (11.2)
	No	87 (88.8)

+ Infección de Transmisión Sexual
*Hombre que tiene sexo con otros hombres
** Virus de Inmunodeficiencia humana

TABLA 3. Características clínicas de base seleccionadas de los pacientes en TARGA del HNHU 2004-2005 (N=98)

Características		No de pacientes (%)
CD4 sérico basal		
	> 200 cel/ml	24 (24.5)
	≤ 200 cel/ml	74 (75.5)
Carga Viral basal		
	≥ 100,000 copias/ml	63 (64.3)
	< 100,000 copias/ml	35 (35.7)
Estado Clínico		
	SIDA	74 (75.5)
	No SIDA	24 (24.5)
Infecciones oportunistas antes de TARGA		
	Si	21 (21.4)
	No	77 (78.6)
Régimen inicial de TARGA		
	AZT/D4T* + 3TC+NNTR	92 (94)
	DDI+3TC+NNTR°	6 (6.0)
Falla virológica**		13 (13.2)
Fallecidos***		7 (7.1)

*AZT= zidovudina, 3TC= lamivudina, DDI= didanosina, D4T= estavudina.

° No nucleótido de la transcriptasa reversa (NVP o EFV)

** 13 fallas virológicas en total: 09 pacientes solo desarrollaron falla virológica, 02 combinación de falla virológica y falla inmunológica, 01combinación de falla virológica y falla clínica y 01 combinación de falla virológica, inmunológica y clínica.

*** Fallecidos: 02 por Criptococosis del Sistema Nervioso Central (SNC); 02 por sepsis severa; 02 por co-infecciones: 01 paciente con TBC diseminada y Criptococosis del SNC y 01 paciente con TBC pulmonar y neumonía por *Neumocistis jirovecii*; 01 por causa desconocida.

TABLA 4. Análisis bivariado y multivariado de los Factores asociados a Falla virológica de los pacientes en TARGA del HNHU 2004-2005

Variables	Análisis bivariado		Análisis multivariado	
	HR+ (95%IC*)	**p**	**HR (95%IC)**	**p**
Edad de Ingreso al TARGA				
Menor o igual de 33 años	1 (Ref)		—	—
Mayor de 33 años	1.14 (0.38 – 3.42)	.80	—	—
Sexo				
Masculino	1 (Ref)		—	—
Femenino	0.93 (0.28 – 3.0)	.90	—	—
Nivel de Instrucción				
Alto	1 (Ref)		—	—
Bajo	0.98 (0.33-2.93)	.88	—	—
Condición de Empleo				
Sin empleo	1 (Ref)		—	—
Con empleo	0.98 (0.33 – 2.93)	.98	—	—
Consumo de Alcohol				
No	1 (Ref)		—	—
Si	0.78 (0.25 – 2.41)	.67	—	—
Consumo de Drogas				
Si	1.49 (0.33 – 6.73)	.60	—	—
No	1 (Ref)		—	—
Antecedentes de ITS**				
No	1 (Ref)		—	—
Si	0.8 (0.24 – 2.74)	.73	—	—
Ignorado	0.85 (0.17-4.10)	. 84	—	—
CD4 sérico basal				

>200 cel/ml	1 (Ref)		—	—
≤ 200 cel/ml	4.05 (0.52 – 31.20)	.17	5.41 (0.54-53.7)	.15
Carga Viral VIH basal				
< 100,000 copias/ml	1 (Ref)		—	—
≥ 100,000 copias/ml	1.23 (0.37 – 3.99)	.73	—	—
Estadio Clínico				
No SIDA	1 (Ref)		—	—
SIDA	1.33 (0.36 – 4.85)	.66	—	—
Régimen inicial de TARGA^{++}				
AZT/D4T* + 3TC+NNTR	1 (Ref)		—	—
DDI+3TC+NNTR	3.34 (0.73-15.08)	.11	7.0 (0.93-49.6)	.059
Infecciones oportunistas				
No	1(Ref)		—	—
Si	0.41 (0.13 – 1.28)	.12	0.6 (0.16 – 2.11)	.42
Orientación Sexual				
HSH°	0.38 (0.85 – 1.74)	.21	0.30 (0.59 – 1.49)	.14
No HSH	1 (Ref)		—	—
Lugar de procedencia				
Lima Este	1.27 (0.28 – 5.77)	.74	—	—
No Lima Este	1(Ref)		—	—

*IC= Intervalo de confianza; +HR= Hazart ratio; **ITS=Infección de Transmisión Sexual
$^{++}$ Régimen 1: AZT+3TC+EFV, régimen 2: AZT+3TC+NVP, régimen 3: D4T-3TC+NVP, régimen 4: DDI+3TC+NVP
*** No se puede estimar; ° Hombre que tiene sexo con otros hombres

Recomendaciones finales

Es importante mejorar la información en nuestros hospitales, es necesario contar con una base de datos nacional, que consigne información del paciente con VIH y que ésta se articule con las otras bases de datos del MINSA, RENIEC, Dirección General de Epidemiología, INS, etc. Es importante usar nuevas tecnologías como el algoritmo de vinculación de registros y de bases de datos (58) con objeto de seguir cohortes de pacientes y evitar perder información vital sobre los pacientes con VIH.

En nuestros hospitales se observan limitaciones como en los centros de salud de primer nivel de atención y que se derivan de las debilidades estructurales del sistema de salud y que condicionan en forma importante la atención, que no solo afecta a los pacientes con VIH/SIDA.

Es imprescindible mejorar el acceso del paciente con VIH/SIDA al diagnóstico temprano, al manejo de las infecciones oportunistas y al tratamiento antirretroviral.

Es importante el diagnóstico temprano de la falla virológica en el paciente con VIH, con el objeto de evitar la presencia de nuevas mutaciones multi-clases de resistencia que puedan afectar las alternativas de ARV que quedan y los posibles opciones de segunda línea (59), prolongar ésta situación implicaría exponer al paciente a períodos largos de viremia (60).

Si bien es cierto no se realizaba genotipaje en los años del estudio, es importante la necesidad del uso de pruebas de genotipaje en los pacientes con primera falla, sospechosos de resistencia primaria, o pacientes con exposición previa a los ARV, afortunadamente existen estudios que señalen que la prevalencia de resistencia es baja en esta zona de Sudamérica (61,62).

Referencias Bibliográficas

1. Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú: Boletín Epidemiológico Mensual Situación del VIH/SIDA en el Perú. 2013-2014

2. Cescon AM, Cooper C , Chan K et all: Factors associated with virological suppression among HIV-positive individuals on highly active antiretroviral therapy in a multi-site Canadian cohort. HIV Medecine 2011:12, 352-60.

3. Ledergerber B., Egger M., Opravil M., Telenti A., Hirschel B., Battegay M. et all: the Swiss HIV Cohort Study. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. The Lancet, Volume 353, Issue 9156, Pages 863 - 868, 13 March 1999

4. Thompson, M., Mugavero, M., Amico R.et all: Guidelines for Improving Entry Into and Retention in Care and Antiretroviral Adherence for Persons with HIV: Evidence-based Recommendations From an International Association of Physicians in AIDS Care Panel. *Annals of Internal Medecine.* 5 June 2012, 156 (11):817-833

5. Parienti J, Massari V. et all: Predictors of Virologic Failure and Resistance in HIV-Infected Patients Treated with Nevirapine- or Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis. 2004, 38 (9): 1311-1316.

6. Tuboi, Suely H, Harrison, L, Sprinz, E.Albernaz, R., Schechter, M.: Predictors of Virologic Failure in HIV-1-Infected Patients Starting Highly Active Antiretroviral Therapy in Porto Alegre, Brazil. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.2005::40 (3):p 324-328

7. Barlett John, Shao John: Successes, challenges and limitations of current antiretroviral therapy in low-income and middle countries. Lancet Infectious Diseases 2009,9:637-49

8. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) Informe de ONUSIDA sobre la epidemia mundial de SIDA, 2013 Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentasseb/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013 _en.pdf (Consultado el 30-12- 2013)

9. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Hoja informativa mundial. 2013. Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/comentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/20130923_FactSheet_Giobal_espdf (Consultado el 30-12 -2013)

10. Organización Mundial de la Salud Global Tuberculosis report 2012. Ginebra. Disponible en http//apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf (consultado 05-02-2014)

11. Beyre C. et all: Global Epidemiology of HIV infection in men who have sex with men. Lancet 2012,380: 367-377

12. Kerr L. et all: MSM in Brazil. Baseline national data for prevalence of HIV/AIDS 2010 - XVIII lnternational AIDS Conference Abstract no. TUAC0206, http://www.iasociety.org/Default aspxlpageid=11&abstractid=-200740783, (Consultado el 13-01-2014)

13. Ministerio de Salud del Perú: Guía de Atención Integral de la Persona Viviendo con VIH/SIDA Segunda Edición Junio 2006.

14. Ministerio de Salud: Informe Nacional sobre los Progresos relacionados en el País en VIH/SIDA-Perú. Período 2012- Diciembre 2013

15. Cohen M, Shaw G et all: Acute HIV Infection. New England Journal of Medecine 2011,364:1943-54.

16. Department of Health and Human Services: Guidelines for the Use of antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Downloaded from http://aidsinfo.nih.gov/guidelines on 8/9/2014

17. GESIDA: Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2012) Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012,30 e1-e89.

18. Brenner B, Roger M, Routy JP et all: High Rates of Forward Transmission Events after Acute/Early HIV-1 Infection. J Infect Dis. (2007) 195 (7): 951-959. doi: 10.1086/512088

19. Pillay D and Fisher M. Primary HIV infection, phylogenetics, and antiretroviral prevention. J Infect Dis 2007 Apr 1, 195:924-6.

20 Derdeyn C, Silvestri G: Viral and host factors in the pathogenesis of HIV Infection Current Opinion Inmunology 2005:17:366-73.

21. Córdova Villalobos J, Ponce de León M, y colab. : 25 años de SIDA en México: Logros, desaciertos y retos. Primera edición México 2008 pág 202-3.

22. Shelburne Samuel, Visnergawala Femida, Darcourt Jorge et al: Incidence and risk factors for Inmune reconstitution Inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy AIDS 2005,19: 399-406

23. French M, Price P et all: Inmune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS 2004: 18: 1615-1627

24. CDC: 1993 revised classification system for HIV Infection and surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR. 1992, 41(RR – 17):1 - 17

25. Furtado M. et all: Persistence of HIV-1 transcription in pheripheral blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. New England Journal of Medecine 1999: 340(21):1614-22

26. Soriano, Vicente y colab: Manual de SIDA. Publicaciones Permanier-8va Edición Barcelona España.2009

27. Rachlis A, Angel J, Harris M et all : Optimal use of Raltegravir in the treatment of HIV-infected adults-Canadian consensus guidelines. Canadian Journal Infectious Diseases Med Microbiology 2009, 20:67-80

28. Ministerio de Salud del Perú: Norma Técnica para el Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad – TARGA en adultos infectados por el VIH-2004

29. Ministerio de Salud del Perú: Norma técnica de Salud N 097-MINSA/DGSP-V.01"Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)" año 2012

30. Sociedad Argentina de Infectología: "Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la Infección por VIH/SIDA y sus comorbilidades asociadas- 2012

31. Sawe F, Mcintyre J, et all: Monitoring HIV antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Time to avoid costly outcomes. Clinical Infectious Diseases 2009: 49:463-5

32. World Health Organization: Antirretroviral Therapy in Adults and Adolescents Recommendations for a Public Health approach review 2006.

33. World Health Organization: Antirretroviral Therapy in Adults and Adolescents Recommendations for a Public Health approach review 2010

34. Mee P, Fielding K et all: Evaluation of WHO criteria for antirretroviral treatment failure among adults in South Africa AIDS 2008, 22: 1971-1977

35 Kantor R. et all: Misclassification of First–Line Antirretroviral Treatment Failure based on Inmunological Monitoring of HIV Infection in Resource –Limited settings. Clinical Infectious Diseases 2009:49:454-62

36. Kamya Moses et all: Predictors of Long Term Viral Failure among Ugandan Children and Adults treated with Antirretroviral Therapy. J Acq Immune Defic Syndr Volumen 46, Number 2, October 1,2007

37. Ma Y. Zhao D. et all: Predictors of Virologic Failure in HIV-infected Adults receiving First Line Antirretroviral Therapy in 08 Provinces in China. Clinical Infectious Diseases 2010:50:264-71

38. Hofer C, Shechter M, Harrison L: Effectiveness of Antirretroviral Therapy Among Patients who attend Public HIV Clinics in Río de Janeiro, Brazil. J Acquired Deficiency Syndromme Volume 36, Number 4, August 1, 2004.

39. Grinsztein B, Veloso V, Pilotto J et all: Comparison of Clinical Response to Initial Highly Active Antirretroviral Therapy in the Patients in Clinical Care in the United States and Brazil. J Acquired Inmune Deficiency Syndrome Volume 45, Number 5, August 15, 2007.

40. Grangeiro A, Escuder M, Flores A. et all: The HIV- Brazil Cohort Study: Design, Methods and Participant Characteristics. Plos One May 2014 Volume 9, Issue 5, e95673

41. Barlett J, Buda J, Von Scheele B. et all: Minimizing Resistance Consequences After Virologic Failure on Initial Combination Therapy. Journal Acquired Inmune deficiency Syndrome 2006: 41(3):323-331

42. Robbins Gregory et all: Predicting Virologic Failure in a HIV Clinic. Clinical Infectious Diseases 2010:50:779-786

43. Stone, V, Jordan J. et all: Perspectives on Adherence and Simplicity for HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome. 2004,36 (3)

44. Wit Ferdinad, Van Leeuwen Remko et all: Outcome and Predictors of Failure of Highly Antirretroviral Therapy: One Year Follow-Up a cohort of Human Inmunodeficiency Virus Type 1- Infected Persons. Journal of Infectious Diseases 1999,179:790-8

45. Ramadhani Habib, Thielman Nathan, Landman Keren et all: Predictors of Incomplete Adherence, Virologic Failure, and Antiviral Drug Resistance among HIV –Infected Adults Receiving Antirretroviral Therapy in Tanzania. Clinical Infectious Diseases 2007,45:1492-8

46. Lingjie Liao,Hui Xing, Bin Su et all: Impact of HIV drug resistance on Virologic and immunologic Failure and mortality in a cohort of patients on Antiretroviral therapy in China. AIDS 2013, 27:1815-1824

47. Spacek Lisa, Shiban Hassan, Kamyia Moses et all: Response to antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients attending aPublic Urban Clinic in Kampala, Uganda. Clinical Infectious Diseases 2006, 42:252-9

48. Luebbert Julia, Tweya Hannonck et all: Virological Failure and Drug Resistance in Patients on Antiretroviral Therapy after treatment interruption in Lilongwe, Malawi. Clinical Infectious Diseases 2012, 55(3):441-8

49. Wadonda-Kabondo Nellie, Hedt Bethany et all: A retrospective survey of HIV Drug resistance among Patients 1 Year After Initiation of Antirretroviral Therapy at 4 Clinics in Malawi. Clinical Infectious Diseases. 2012:54(S4):S355-61

50. Ramadhani Habib, Thielman Nathan, Landman Keren et all: Predictors of Incomplete Adherence, Virologic Failure, and Antiviral Drug Resistance among HIV –Infected Adults Receiving Antirretroviral Therapy in Tanzania. Clinical Infectious Diseases 2007,45:1492-8

51. Macarthur Charles, Leger Paul, Severe Patrice et all: Virologic, Clinical, Inmunologic responses Following Failure of First-Line antiretroviral therapy in Haiti. Journal of International AIDS Society 2012, 15: 173-75

52. Chi B, Cantrell R, Zulu I. et all: Adherence to First-line antiretroviral therapy affects non-virologic outcomes among patients on treatment for more than 12 months in Lusaka, Zambia. International Journal of Epidemiology 2009:38:746-756.

53. Ahoua L, Guenther G, Pinoges L, et all: Risk factors for virological failure and subtherapeutic antiretroviral drug concentrations in HIV positive adults in rural north westhern Uganda. Biomed Central 2009:.9:81

54. Nuñez E, Steyerberg E, Nuñez J: Estrategias para la elaboración de Modelos estadísticos de regresión. Revista Española de Cardiología 2011,64(6):501-507

55. Spruance S, Reid J, Grace M. et all: Hazart Ratio in Clinical trials. Antimicrobial Agents and Chemoterapy. 2004:48(8): 2787-92

56. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG: Survival analysis part II: Multivariate data analysis – an introduction to concepts and methods. British Journal of Cancer 2003, 89: 431–436.

57. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB et all: Survival analisis Part I: Basic concepts and first analisis. British Journal of Cancer (2003) 89, 232 – 238

58. Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH, Moulton LH, Chaisson RE, Cavalcante SC et all: Validation of a Hierarchical Deterministic Record-Linkage Algorithm Using Data From 2 Different Cohorts of Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons and Mortality Databases in Brazil Am. J. Epidemiol. (2008) 168(11): 1326-1332

59. Goetz M, Fegunson M, Han X et all: Evolution of HIV Resistance mutation in Patients maintained on a Stable Treatment Regimen After Virologic Failure. Journal Acquired Inmunodeficiency Syndrome 2006:43(5):541-549

60. Johnston V, Fielding K, Charalambous S. et all : Outcomes following Virological Failures and predictors of switching to second –line antiretroviral therapy in a South

African Treatment Program. Journal Acquired Inmune deficiency Syndrome 2012:61(3):370-80

61. Yabar E. Acuña M, Gazzo E Salina S et al. New Subtypes and Genetic Recombination in HIV Type 1-lnfecting Patients with Highly Active Antiretroviral Therapy in Peru (2008-2010). AIDS Research And Human Retroviruses.2012 (28) 12:1712-1722.

62. Diaz-Granados C, Mantilla M, Lenis W: Antiviral Drug Resistance in HIV Infected patients in Colombia. International Journal of Infectious Diseases 2010:14:e298-303

Anexo 1: CATEGORIAS CLINICAS PARA ADULTOS CON INFECCION VIH/SIDA.

CATEGORIA CLINICA A

Una o más condiciones con infección por VIH documentada excluidas las condiciones de las categorías B y C:

• Infección asintomática

• Linfadenopatía Generalizada Persistente (LGP)

• Infección (primaria) aguda por VIH

CATEGORIA CLINICA B

Incluye condiciones sintomáticas, no incluidas en A ni en C, que cumplan al menos uno de los siguientes criterios:

• Las condiciones son atribuibles a la infección por VIH o indicadoras de un defecto de inmunidad celular.

• Las condiciones con curso clínico o manejo complicado por la infección por VIH.

Entre las condiciones de la categoría B se incluyen (aunque no se limitan a ella) las siguientes:

• Angiomatosis bacilar

• Candidiasis orofaríngea

• Vulvovaginitis candidiásica persistente, frecuente o de pobre respuesta a terapia.

• Displasia cervical (moderada o severa)/carcinoma cervical in situ

• Síntomas constitucionales tales como fiebre (>de 38.5ºC) o diarrea de duración mayor de un mes

• Leucoplasia vellosa

• Virus Herpes Zoster implicando al menos dos episodios distintos o más de un dermatoma.

• Púrpura Trombocitopénica Idiopática

• Listeriosis

• Enfermedad inflamatoria pélvica particularmente si está complicada con abscesos tubo – ováricos

• Neuropatía periférica

CATEGORIA CLINICA C

Condiciones incluidas en la definición de caso de SIDA para vigilancia – CDC 1983

• Infecciones bacterianas, múltiples o recurrente

• Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones

• Candidiasis esofágica

• Cáncer cervical invasivo

• Coccidiodomicosis, diseminada o extrapulmonar

• Criptococosis, extropulmonar

• Criptosporidiosis intestinal crónica (> de un mes de duración)

• Complejo *Mycobacterium avium* – intracelullare o *M. Kansasii*, diseminado o extrapulmonar

• Citomegalovirus, retinitis (con compromiso de la visión)

• Enfermedad por citomegalovirus (no incluye hepática, esplénica ni linfática)

• Encefalopatia relacionada al VIH

• Herpes simple, úlcera(s) crónica(s) (> de un mes de duración), o bronquitis, neumonitis o esofagítis

• Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar

• Isosporiasis intestinal crónica (> de un mes de duración)

• Linfoma de BurKitt (o término equivalente)

• Linfoma inmunoblástico (o término equivalente)

• Linfoma primario cerebral

• Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

• *Mycobacteriium tuberculosis*, de cualquier localización (pulmonar o extrapulmonar)

• Otras especies no determinadas de Mycobacterium, diseminadas o extrapulmonar

• Neumonía por *Pneumocystis carinii*

• Neumonía recurrente

• Neumonía intersticial linfoide y/o hiperplasia linfoide pulmonar

• Sarcoma de Kaposi

• Septicemia recurrente por salmonella

• Síndrome de consumo por VIH

Anexo 2: Esquemas de Primera línea de la Norma Técnica para el TARGA en adultos infectados por el Virus de la inmunodeficiencia humana (2004).

Condición previa al Tratamiento	Condición clínica	Recuento de CD4 y Carga viral	Esquema
Nunca Antes Tratado	**GRUPO A** Asintomático	CD4 mayor o igual 200 cel/mm^3 y CV mayor de 55,000 copias/ml, ó ↓ CD4 mayor o igual 100cel/mm^3 por año.	AZT + 3TC + NVP ó AZT(*) + 3TC + EFV
	GRUPO B Asintomático ó Sintomático	CD4 menor de 200 cel/mm^3 y/o CV mayor de 55,000 copias/ml	

Considerar "Nunca Antes Tratado" a todo paciente que jamás recibió antiretrovirales o que los recibió por un período no mayor de 30 días.

AZT= Zidovudina NVP= Nevirapina D4T= Staduvina

3TC= Lamivudina EFV= Efavirenz DDI = Didanosina

(*****) En los casos de pacientes con anemia moderada o severa antes o durante el tratamiento se utilizará D4Tó DDI en lugar de AZT.

Anexo 3: Esquemas de segunda línea de la Norma Técnica para el TARGA en adultos infectados por el Virus de la inmunodeficiencia humana (2004).

Condición para el Tratamiento de rescate	Esquemas++
Falla a tratamiento previo	SQV/RTV + d4T ó DDI***** + 3TC ó LPV/RTV + d4T ó DDI***** + 3TC

SQV= Saquinavir DDI = Didanosina

RTV = Ritonavirr LPV= Lopinavir

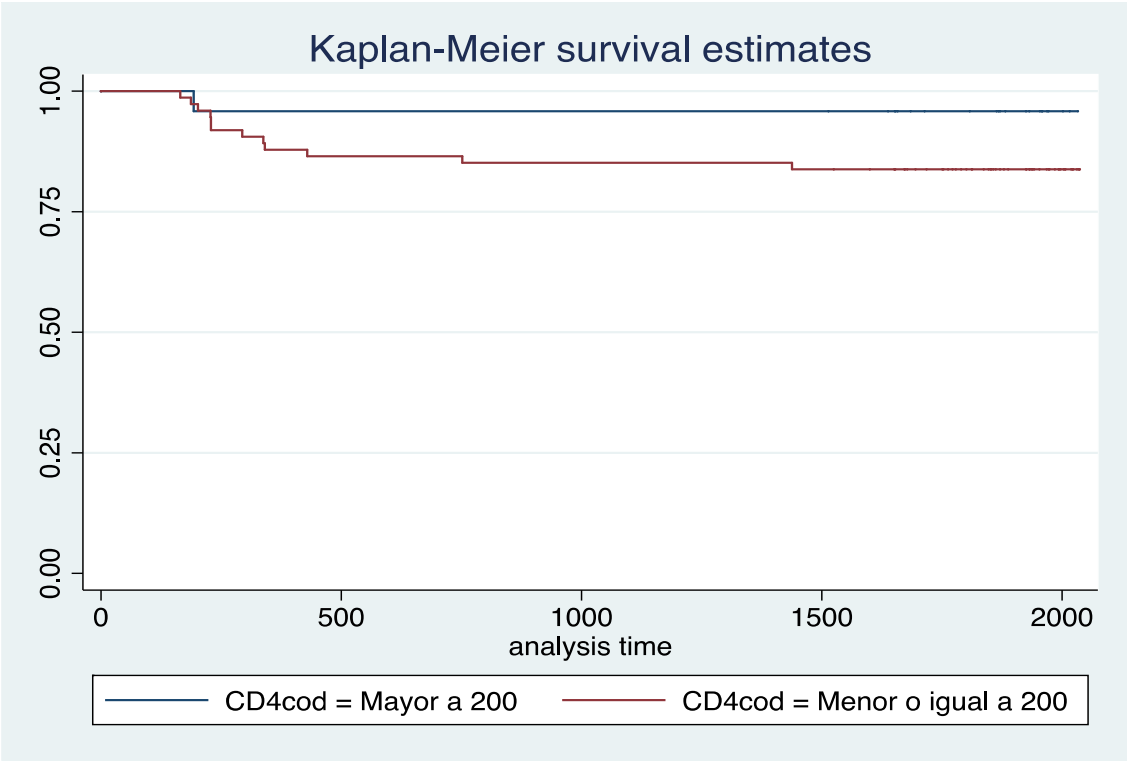
d4T = Staduvina 3TC= Lamivudina

(*) Presentación de dosis única

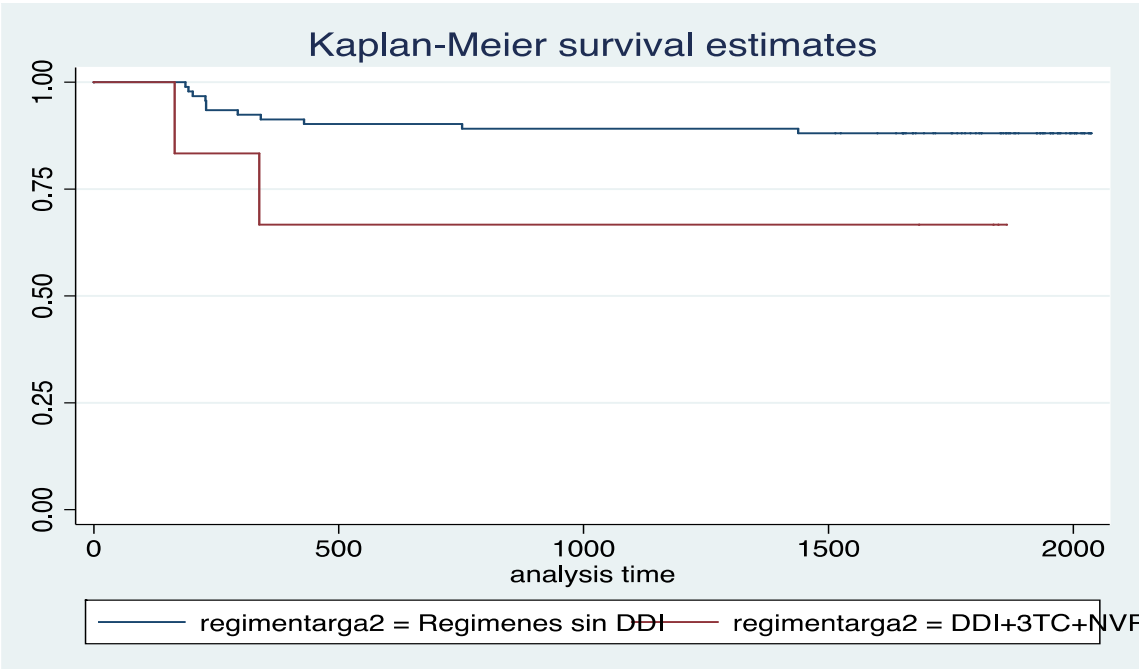
++Se considerará los siguientes medicamentos como parte de los esquemas individualizados, como: Indinavir (IND), Abacavir (ABC), Nelfinavir (NFV), Atazanavir, Tenofovir, Amprenavir, y las diferentes combinaciones de los medicamentos antiretrovirales que sean factor de una mejor adherencia. Estos esquemas especiales serán determinados por el Comité de Expertos en el manejo de SIDA del adulto.

ANEXO 4 Curvas de Kaplan Meier de pacientes los pacientes en TARGA del 2004-2005-HNHU(N=98) considerando falla virológica y las variables características seleccionadas (p<0.05 en log rank test)

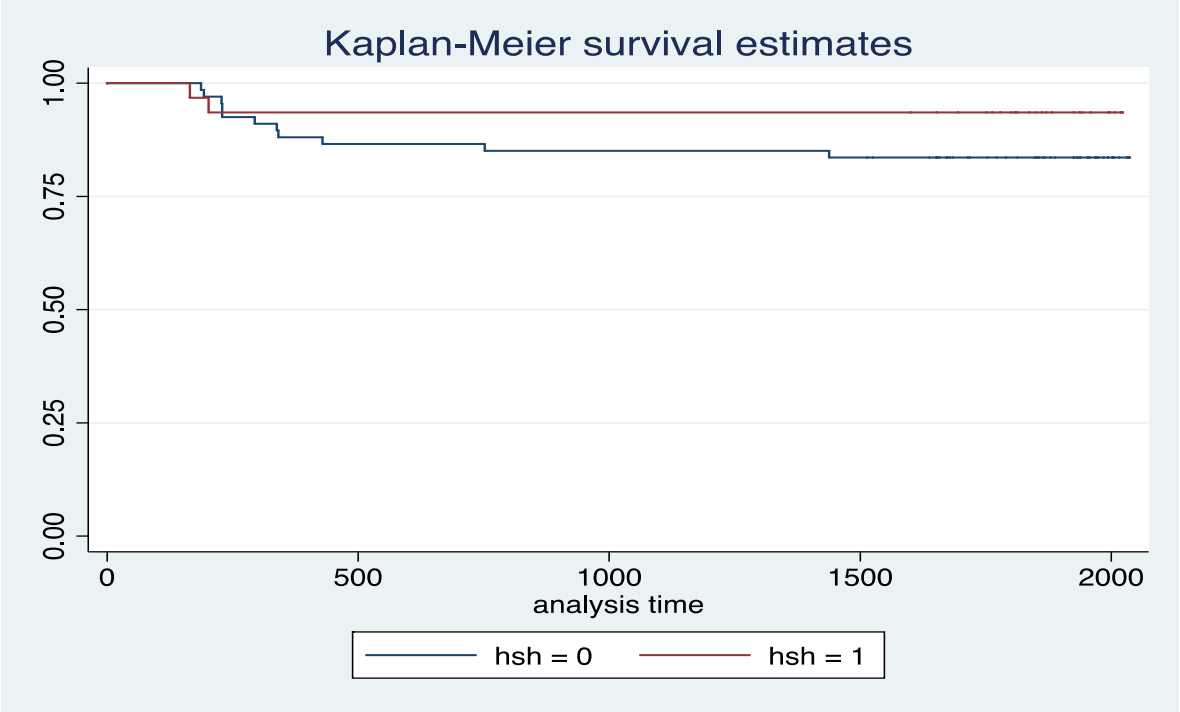
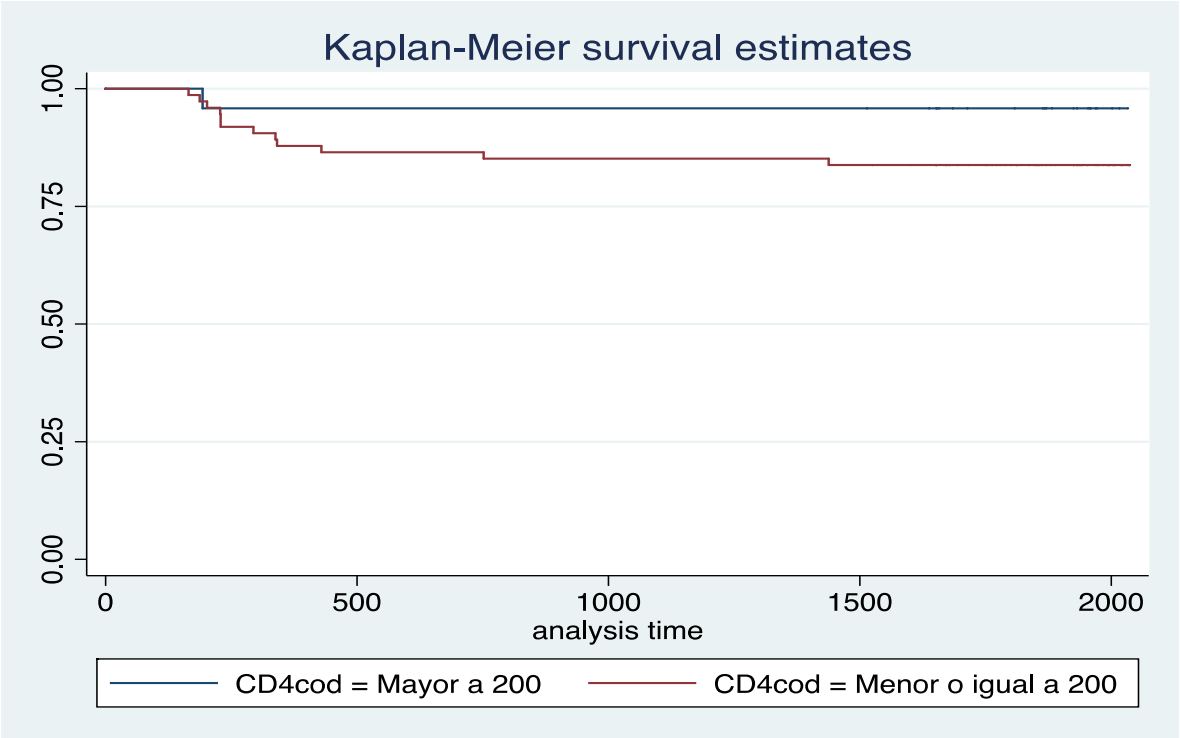
CD4 SERICO BASAL



REGIMEN INICIAL DE TARGA



ORIENTACION SEXUAL



INFECCIONES OPORTUNISTAS