

Published in final edited form as:

*Rev Chilena Infectol.* 2013 February ; 30(1): 42–48. doi:10.4067/S0716-10182013000100006.

## “Risk factors associated with virologic failure in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy at a public hospital in Peru”

Alave R Jorge<sup>1</sup>, Paz B Jorge<sup>1</sup>, Gonzalez L Elsa<sup>1,2</sup>, Campos S Miguel<sup>3</sup>, Martin Rodriguez<sup>4</sup>, James Willig<sup>4</sup>, and Echevarría Z Juan<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

<sup>3</sup>Departamento de Ciencias Exactas, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

<sup>4</sup>Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham. Birmingham, Alabama, USA

<sup>5</sup>Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú

### Abstract

**OBJECTIVE**—To describe clinical and biological characteristics of subjects with virologic failure who participated in the sexually transmitted diseases HIV/AIDS National Program from a Peruvian public hospital.

**MATERIALS AND METHODS**—An exploratory descriptive study was performed with data from subjects older than 18 who started high activity antiretroviral therapy (HAART) between May 2004 and December 2009 and who had a viral load control after 24 weeks of HAART. Virologic failure was defined as a viral load value above 1000 copies/mL on follow up after 24 weeks on HAART.

**RESULTS**—Of 1 478 records of patients on HAART analyzed, the median age was 35 years [IQR, 29–41] and 69.6% were male. Also, virologic failure occurred in 24% and 3.7% died. Of subjects with virologic failure, 9.5% died. On multivariate analysis, age, history of antiretroviral use before starting HAART, change of antiretroviral therapy due to toxicity, opportunistic infections during HAART, level of CD4 + lymphocytes below 100 cells/ml at start of HAART, adherence and clinical stage were independently associated with virologic failure. In the group of patient with no history of antiretroviral use before starting HAART, age, opportunistic infections during HAART were associated with virologic failure.

**CONCLUSION**—This study identified factors associated with virologic failure. Further studies are needed to evaluate whether the use of these factors can help to identify prospectively patients at high risk of failure, and to design interventions aimed to reduce this risk.

---

Correspondencia a: Jorge Luis Alave Rosas, Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Av. Honorio Delgado 430, Lima 31, Perú, Teléfono: 51-1-4823910, Fax: 51-1-4823404, jorge.alave.r@upch.pe.

**AGRADECIMIENTOS:** Los autores agradecen a Carlos Seas por la revisión metodológica del presente estudio, así también a Daniel Clark, Cristina Guerra, Willy Gonzales por la asesoría en la redacción del presente reporte.

**CONFLICTOS DE INTERESES:**

Ninguno de los autores manifiesta tener conflictos de intereses relacionados a este estudio.

## Keywords

HIV; virologic failure; associated factors; Peru

---

## INTRODUCCIÓN:

El acceso universal a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha disminuido la morbimortalidad y mejorado la calidad de vida de las personas que viven con VIH/SIDA (PVVS) [1,2]. El objetivo de la TARGA es lograr niveles indetectables de carga viral y esto se logra en aproximadamente 80% de las PVVS sin exposición previa a antirretrovirales (“naive”) luego de 48 semanas de iniciado el tratamiento [3]. Aquellos que no alcanzan este objetivo tienen riesgo de desarrollar resistencia a antirretrovirales, lo que puede conducir a falla virológica y aparición de enfermedades oportunistas [4]. El valor y el momento de medición de la carga viral con los que se definen falla virológica varían desde valores superiores de 48 copias/ml ó 400 copias/ml luego de 24 ó 48 semanas de TARGA [5,6, 7]. Las guías de TARGA recomiendan la monitorización regular de la carga viral para detectar falla virológica. La frecuencia depende del estadio clínico y estabilidad del paciente, pero también de las restricciones locales de los servicios de salud, variando entre 2 y 6 meses [6, 8]. En países en desarrollo la frecuencia de obtención de carga viral puede ser incluso menor por dificultades de acceso a la prueba; por esta razón, en los países en vías de desarrollo la falla virológica tiene mayor probabilidad de detectarse tardíamente [9]. Este problema, asociado a otros como las limitadas opciones de antirretrovirales de segunda línea en países en desarrollo, ensombrece el pronóstico de las PVVS con falla virológica.

La falla virológica se ha asociado a factores como terapia antirretroviral previa, falta de adherencia a la TARGA y resistencia primaria [10]. Estos factores permiten identificar y tratar en forma temprana a estos pacientes y por otro lado implementar estrategias para su control [11]. En el 2004, el Ministerio de Salud del Perú empezó la administración gratuita del TARGA según los lineamientos de la Norma Técnica de Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) para pacientes con infección por VIH, aprobada en ese año y actualizada el 2005 [12,13]. TARGA se define como todo esquema compuesto por tres antirretrovirales; los regímenes de primera línea consisten en dos inhibidores análogos de transcriptasa reversa (INRT), de preferencia zidovudina y lamivudina (alternativamente didanosina, estavudina o abacavir) y un inhibidor no análogo de la transcriptasa reversa (INNTR) como efavirenz o nevirapina. Los inhibidores de proteasa (IP) como lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir se reservan para cambio de regímenes por falla virológica o efectos adversos a los regímenes previamente descritos. En la Norma Técnica de TARGA se define falla virológica como carga viral mayor de 400 copias/ml al sexto mes de TARGA en caso de resistencia primaria; en caso de resistencia secundaria se define en los o pacientes que habiendo alcanzado mediciones de carga viral indetectable presentan valores mayores de 400 copias durante el seguimiento.

En el Perú no se han descrito hasta la fecha las características de las PVVS con falla virológica que participan en la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS)/SIDA según los lineamientos del Ministerio de Salud del Perú [12, 13]. Por ello, en este trabajo se examinan las características clínicas y biológicas al ingreso y durante la TARGA de las PVVS, y, a través de un análisis multivariado, se plantea determinar cuáles de ellas se asocian de manera independiente con falla virológica en el programa de TARGA de un hospital público del Perú.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño y participantes del estudio

Se realizó un estudio descriptivo exploratorio y retrospectivo de la información clínica y biológica de las PVVS que participan en la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS)/SIDA del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH), de aquí en adelante denominado programa VIH/SIDA HNCH. Se incluyeron las fichas de las PVVS mayores de 18 años al iniciar TARGA, que contaran con una medición de carga viral luego de 24 semanas de iniciado el tratamiento y que hubiesen sido enroladas entre mayo del 2004 y diciembre del 2009. De un total de 4320 registros de PVVS enroladas al programa VIH/SIDA del HNCH, 39.2% iniciaron TARGA en el periodo del estudio. Luego de la depuración por los criterios de inclusión restantes, quedaron 1478 registros de PVVS en TARGA para el análisis, estos fueron seguidos hasta diciembre del 2010.

### Definición de variables

La variable dependiente binomial fue falla virológica, definida como un valor de carga viral superior a 1000 copias/mL luego de 24 semanas de TARGA. La carga viral se obtuvo utilizando PCR convencional (métodos Amplicor VIH-1 de Roche) en el periodo del 2004 al 2006, NASBA (NucliSENS VIH-1 de bioMérieux) en el periodo 2007 al 2009 y PCR en tiempo real (método Cobas TaqMan VIH-1 de Roche) durante el 2010. Esta definición disminuye la posibilidad de incluir individuos que hayan acumulado mutaciones y la confusión con los “*blips*” (episodios intermitentes de niveles bajos de viremia del VIH). Las variables independientes consideradas fueron la edad, el sexo (masculino o femenino), la conducta sexual (heterosexual u homosexual), el estado clínico al inicio del tratamiento, considerando estadio IV de la clasificación clínica de la OMS (evidencia de SIDA o no), la exposición previa a antirretrovirales, el tipo de terapia antirretroviral (basada en INNTR o IP), la carga viral al inicio de TARGA y el conteo de linfocitos T CD4+ (determinado por citometría de flujo) al inicio y un año después de iniciada la TARGA. La carga viral fue categorizada como mayor o menor que 100000 copias/mL, y el conteo de linfocitos T CD4+ fue categorizado en cuatro niveles: 0-100 células/mL, 101-200 células/mL, 201-350 células/mL y mayor que 350 células/mL; así mismo, se calculó la ganancia en el conteo de CD4+ al año de iniciada la TARGA. Finalmente, la presencia de infecciones oportunistas y tuberculosis se determinó antes y durante la TARGA. La adherencia a la TARGA, estimada por autorreporte, también fue incorporada como variable binomial explicativa (cumplimiento del esquema de tratamiento mayor o menor al 95%).

### Fuente de información

La información se obtuvo de las fichas de PVVS mayores de 18 años participantes del programa VIH/SIDA Hospital Nacional Cayetano Heredia. En estas se registra el valor de carga viral y el conteo de linfocitos CD4+ cada vez que se realiza, semestralmente según protocolo pero con marcada variación individual; la aparición de enfermedades oportunistas, eventos adversos asociados a los antirretrovirales como anemia, exantema, neuropatía periférica, pancreatitis, entre otros; y el nivel de adherencia a la TARGA, considerando óptimo cuando el porcentaje autorreportado de toma mensual de antirretrovirales es superior al 95%. La calidad de la información de la variable “estadio clínico al inicio de la TARGA” se verificó comparando 100 fichas clínicas del programa VIH/SIDA HNCH elegidas al azar con la información de la base de datos de la cohorte de VIH/SIDA del Instituto de Medicina Tropical, que incluye participantes del programa VIH/SIDA HNCH.

## Análisis estadístico

Las variables se describieron utilizando frecuencias y medidas de tendencia central al inicio y durante el tratamiento. Para buscar asociaciones entre falla virológica y las variables estudiadas se realizó un análisis bivariado utilizando la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba de Mann-Whitney para variables continuas. Finalmente, se realizó el análisis de regresión logística multivariado mediante el método de remoción secuencial de variables independientes con menor grado de asociación con la variable dependiente. Se utilizó el programa Epi Info (CDC, versión 3.5.1).

## Ética

La utilización de la información se manejó con confidencialidad por los investigadores, solo ellos tuvieron acceso a la información. Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Investigación del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt y el Comité de Ética del HNCH, exonerando el uso de consentimiento informado.

## RESULTADOS

Del total de 1478 registros analizados, 359 (24%) correspondieron a pacientes que tuvieron falla virológica (FV) y 3.7% habían fallecido. El mayor porcentaje de fallecimientos ocurrió en el grupo FV (9.5% vs. 1.8% del grupo sin falla virológica [SF],  $p < 0.05$ ).

Al inicio de la TARGA, la mediana de la edad fue 35 años, (rango intercuartíl [RIQ]: 29-41) y el 69.6% fueron varones. De los casos en los que se registró el estadio clínico, el 66% estuvo en estadio clínico de SIDA según criterios de la OMS. En el grupo FV se observó un 10% más de pacientes en dicho estadio que en el grupo SF. Además, el uso de algún antirretroviral, en mono o biterapia antes de la TARGA, fue un 14% más frecuente en el grupo FV que en el grupo SF. La mediana del conteo basal de linfocitos T CD4+ fue 105 células/mL y 71% de ellos presentaron valores inferiores a 201 células/mL (Tabla 1).

La mediana de la ganancia en el conteo de linfocitos CD4+ al año de iniciada la TARGA fue 22% mayor en el grupo SF que en el grupo FV (+191 células/ml vs. +149 células/ml,  $p < 0.05$ ). El grupo FV mostró un 15.1% más de casos con niveles inferiores a 350 células/mL, 2.1% más de casos de no adherencia y 4% más de infecciones oportunistas que el grupo SF, estas diferencias tuvieron significancia estadística (Tabla 2). Por otra parte, el cambio de antirretroviral por toxicidad en las primeras 12 semanas de TARGA fue aproximadamente 8% mayor en el grupo FV que en el grupo SF (27,3% vs 19,5%,  $p < 0.005$ ).

Los resultados de los análisis de asociación se muestran en la tabla 3. De los factores asociados a falla virológica en el análisis bivariado, solo persistieron asociados en el análisis multivariado la edad, el antecedente de uso de antirretrovirales antes del inicio de la TARGA, los niveles de linfocitos T CD4+ inferiores a 100 células/mL al inicio de la TARGA, la adherencia menor de 95%, el estadio clínico al inicio de la TARGA, el cambio de antirretrovirales por toxicidad y la aparición de infecciones oportunistas durante la TARGA. Al realizar el mismo análisis en el grupo de pacientes sin antecedente de uso de antirretrovirales antes del inicio de la TARGA persistieron asociados en el análisis multivariado la edad (odds ratio[OR]: 0.96; intervalo de confianza [IC] 95% 0.94-0.98,  $p < 0.05$ ); la adherencia menor de 95% (OR: 6.28; IC 95% 1.83-21.51,  $p < 0,05$ ) y la aparición de infecciones oportunistas durante TARGA (OR:2.2; IC 95% 1.12-4.33).

## DISCUSIÓN

La finalidad de este estudio fue describir las características de las PVVS con falla virológica en un total de 1.478 registros obtenidos del programa VIH/SIDA HNCH. La cuarta parte de

los registros evaluados cumplieron la definición de falla virológica, resultado similar al reportado por Huong y col. [14]. Entre los pacientes con falla virológica se observó una frecuencia de fallecimientos casi cuatro veces superior a la de los pacientes sin falla virológica. En Latinoamérica, Chile reportó que la tasa de respuesta virológica exitosa entre pacientes reclutados desde octubre del 2001 hasta diciembre del 2007 y seguidos hasta diciembre del 2008 fue 74% [15].

Un nivel de linfocitos T CD4+ inferior a 100 células/mL al inicio de la TARGA se asoció a falla virológica. Este hallazgo fue encontrado en otras evaluaciones e incluso los niveles de CD4 al inicio y durante la TARGA son utilizados como predictores de falla virológica. Diazgranados y col. [16] encontraron que el nivel de CD4+ menor de 200 células/mL y la presencia de enfermedades clasificadas en la categoría C del CDC estuvieron asociados a resistencia primaria. Robbins y col. [17] desarrollaron una escala de predicción clínica para falla virológica utilizando siete predictores clínicos, entre los cuales se consideró conteo de linfocitos T CD4+ inferior de 100 células/mL al inicio de la TARGA. Van Oosterhout y col. [18] encontraron que un nivel de linfocitos T CD4+ inferior a 200 células/mL durante la TARGA se asociaba a falla virológica (definida en este caso como una carga viral superior a 400 copias/mL), aunque una escala de predicción de falla virológica basada en este valor no logró sustituir a la medición de carga viral. Hughes y col. [19], por su parte, asociaron a falla virológica con un incremento reducido de los linfocitos T CD4+ luego de 6 meses de TARGA. A diferencia de los trabajos mencionados, en el presente estudio se evaluaron factores adicionales como infecciones oportunistas, tuberculosis, cambio temprano de antirretrovirales, entre otros.

El uso de algún antirretroviral antes de iniciar la TARGA fue otro factor asociado de forma independiente a falla virológica, el cual además podría conducir a la aparición de resistencia viral a los antirretrovirales [20, 21]. Asimismo, otros estudios han encontrado resistencia primaria a los antirretrovirales en pacientes sin historia de tratamiento previo; ello ha conllevado a considerar o recomendar el uso de pruebas de resistencia antes del inicio de TARGA en lugares con alta prevalencia de este fenómeno [6]. Debido a que en el programa considerado en este estudio no se registra información acerca del tipo de antirretroviral usado antes del inicio de TARGA, y a que no se realizaron pruebas de resistencia a antirretrovirales antes del inicio de la TARGA, no podemos describir este factor con mayor detalle.

Otro de los factores con asociación independiente a falla virológica fue la edad, encontrándose que por un año de incremento de la edad existe aproximadamente 4 % menos probabilidad de falla virológica. Parenti y col [22] encontraron que los pacientes jóvenes (mediana: 38 años; RIQ: 30-69) que presentaron episodios de interrupción de TARGA por más de 48 horas (*drug holidays*) y depresión tuvieron mayor riesgo de falla virológica. Así mismo, Greenbaum y col [23] describieron que el tiempo a la supresión virológica fue mayor en la población menor de 50 años. Por otra parte, Althoff y col. [24] no encontraron supresión virológica significativa con el incremento de la edad. En Colombia, Nagles y col. [25] describieron que la no adherencia y la edad menor de 34 años estuvieron asociadas a falla virológica y Diaz Granados y col. [26] reportaron falla virológica en pacientes jóvenes (mediana: 34 años; RIQ: 2-61) procedentes de la región oeste de Colombia. Silverberg y col. [27] encontraron que a pesar que la población mayor de 50 años tuvo mejor respuesta virológica al TARGA, la adherencia fue un factor clave para este resultado y que otros factores como efectos adversos a los antirretrovirales, comorbilidades y la senescencia inmune relacionada a la edad pueden influenciar negativamente. Así mismo, Hinkin y col. [28] encontraron que a mayor edad las disfunciones neurocognitivas asociadas a la población adulto mayor pueden disminuir la adherencia lo cual conlleva a menor tasa de respuesta virológica al TARGA. Por lo tanto, una mayor edad puede significar un mayor

grado de madurez y estabilidad emocional, las cuales contribuirían a una mayor adherencia y a un menor riesgo de hacer falla virológica que la población con menor edad, sin descontar otros factores asociados a la senescencia que pueden contribuir de forma negativa. Evaluaciones futuras deberán enfocarse en identificar los factores que determinan que una menor edad se asocie a falla virológica en nuestra población.

Otros hallazgos interesantes fueron la asociación de infecciones oportunistas y cambio de antirretrovirales en las primeras 12 semanas con falla virológica. La aparición de las infecciones oportunistas generalmente es consecuencia de la inmunosupresión provocada por la infección por VIH [29], pero infecciones oportunistas como tuberculosis pueden provocar aumento de la replicación del VIH [30]. En nuestro estudio se encontró que el porcentaje de pacientes con tuberculosis durante la TARGA fue el doble en el grupo FV, pero esto no obtuvo asociación en el análisis multivariado. De otro lado, los efectos adversos potenciales de los antirretrovirales pueden ocasionar disminución de la adherencia lo cual conlleva a falla virológica [31]. Cesar y col. [32] encontraron en siete centros del Caribe y Latinoamérica que una de las razones de cambio de regímenes de antirretrovirales de primera línea fue la aparición de efectos adversos a los antirretrovirales. Actualmente se dispone con antirretrovirales con mejor perfil de efectos adversos. De todos los factores descritos, en el grupo de pacientes sin antecedente de uso de antirretrovirales antes del inicio de la TARGA, sólo la adherencia, la edad y la aparición de infecciones oportunistas estuvieron asociadas con falla virológica.

Este estudio presentó al menos cuatro limitaciones importantes. Primero, las fichas utilizadas no registraron en su totalidad información como nivel socioeconómico, estado psicológico, distancia entre el domicilio de los sujetos enrolados y el HNCH, consumo de drogas, entre otros datos que pudieron ser útiles para identificar otros factores asociados a falla virológica. Segundo, debido a que no se realizaron pruebas de resistencia a antirretrovirales, no se investigó la presencia de mutaciones que confirieran al VIH esta resistencia ni se estimó su papel en la aparición de falla virológica. Sin embargo, la resistencia reportada en poblaciones peruanas, que se ha reportado de 1 a 3,3%, se encuentra por debajo de valores que justificarían un despistaje de resistencia antes de iniciar el tratamiento antirretroviral [33, 34]. Tercero, aunque el autorreporte es utilizado para estimar el nivel de adherencia en varios programas de administración de TARGA, las limitaciones propias de este método [35] podrían explicar el bajo porcentaje de pacientes con nivel de adherencia menor que 95%. Cuarto, no se pudo determinar cuántos de los pacientes que presentaron infecciones oportunistas luego del TARGA, cumplieron criterios de síndrome de inmunoreconstitución debido al diseño retrospectivo del estudio, por lo tanto es necesario estudios prospectivos para determinar la prevalencia de este síndrome en nuestra población.

En conclusión, entre las PVVS en seguimiento que reciben TARGA en un hospital público del Perú, la falla virológica fue asociada a menor edad, uso de algún antirretroviral antes de iniciar TARGA, cambio de antirretrovirales por toxicidad, aparición de infecciones oportunistas durante la TARGA, recuento de linfocitos CD4+ menor que 100 células/mL al inicio de la TARGA, adherencia y estadio clínico; y entre los PVVS sin antecedentes de uso de antirretrovirales antes del inicio de la TARGA la adherencia, la edad y la aparición de infecciones oportunistas estuvieron asociados con falla virológica. La identificación de estos factores en la práctica clínica diaria podría ayudar a reconocer pacientes en riesgo de falla virológica y plantear estrategias para su cuidado. Por otro lado, estudios que evalúen otros factores clínicos, sociodemográficos y biológicos, incluyendo a sujetos con y sin seguimiento durante la TARGA, permitirán definir un mejor perfil de los pacientes con riesgo de hacer falla virológica y diseñar estrategias para el control de este problema en el Perú.

## Acknowledgments

### FINANCIACIÓN

Jorge Alave ha recibido entrenamiento y financiación por el Peru ICOHRTA Network for AIDS/TB Research Training Grant (NIH Grant 1U2RTW007368-01A1-Fogarty International Center)

## REFERENCIAS

- 1). Beard J, Feeley F, Rosen S. Economic and quality of life outcomes of antiretroviral therapy for HIV/AIDS in developing countries: a systematic literature review. *AIDS Care*. 2009; 21:1343–56. [PubMed: 20024710]
- 2). WHO. [Fecha de acceso: 15 de enero del 2012] Towards Universal Access Progress Report. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. 2010. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500395\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500395_eng.pdf)
- 3). Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S. Emerging of HIV Drug Resistance: Epidemiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. *Current HIV Research*. 2009; 7:273–278. [PubMed: 19442122]
- 4). Bartlett JA, Shao JF. Successes, challenges, and limitations of current antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9:637–649. [PubMed: 19778766]
- 5). Writing Group. Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Med*. 2012; 13(Suppl 2):1–6.
- 6). Department of Health and Human Services. [Fecha de acceso: 15 de agosto del 2012] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2012. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- 7). Afani SA, Gallardo OAM. Antiretroviral resistance in human immunodeficiency virus infection. *Rev Chilena Infectol*. 2011; 28:461–9. [PubMed: 22051623]
- 8). WHO. [Fecha de acceso: 15 de agosto del 2012] Antiretroviral Therapy for HIV infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a Public Health approach. 2010. Available: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html>
- 9). Petersen ML, van der Laan MJ, Napravnik S, Eron JJ, Moore RD, Deeks SG. Long-term consequences of the delay between virologic failure of highly active antiretroviral therapy and regimen modification. *AIDS*. 2008; 22:2097–2106. [PubMed: 18832873]
- 10). Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *The Lancet*. 1999; 353:863–868.
- 11). Lynen L, Van Griensven Elliot J. Monitoring for treatment failure in patients on first-line antiretroviral treatment in resource-constrained settings. *Curr Opin HIV/AIDS*. 2010; 5:1–5.
- 12). Ministerio de Salud del Perú. [Fecha de acceso: 15 de agosto del 2012] Norma técnica para el tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA) en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2004. Disponible en: [http://www.upch.edu.pe/tropicales/telemedicinatarga/MANUALES%20%20YGUIAS/NORMA%20TECNICA%20TARGA\(FINAL%20con%20anexos\).pdf](http://www.upch.edu.pe/tropicales/telemedicinatarga/MANUALES%20%20YGUIAS/NORMA%20TECNICA%20TARGA(FINAL%20con%20anexos).pdf)
- 13). Ministerio de Salud del Perú. [Fecha de acceso: 15 de agosto del 2012] Norma técnica para el tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA) en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2005. Disponible en: [http://www.upch.edu.pe/tropicales/telemedicinatarga/MANUALES%20%20YGUIAS/NORMA%20TECNICA%20TARGA\(FINAL%20con%20anexos\).pdf](http://www.upch.edu.pe/tropicales/telemedicinatarga/MANUALES%20%20YGUIAS/NORMA%20TECNICA%20TARGA(FINAL%20con%20anexos).pdf)
- 14). Huong DT, Bannister W, Phong PT, Kirk O, Peters L. Factors associated with HIV-1 virological failure in an outpatient clinic for HIV-infected people in Haiphong, Vietnam. *Int J STD AIDS*. 2011; 22:659–64. [PubMed: 22096052]

- 15). Wolf MJ, Cortes CP, Shepherd BE, Beltran CJ. Long-Term Outcomes of a National Expanded Access Program to Antiretroviral Therapy: The Chilean AIDS Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55:368–74. [PubMed: 20683194]
- 16). DíazGranados CA, Mantilla M, Lenis W. Antiviral drug resistance in HIV infected patients in Colombia. *Int J Infect Dis*. 2010; 14:e298–303. [PubMed: 19665910]
- 17). Robbins GK, Johnson KL, Chang Y, Jackson KE, Sax PE, Meigs JB, et al. Predicting virological failure in an HIV clinic. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:779–86. [PubMed: 20121574]
- 18). van Oosterhout JJ, Brown L, Weigel R, Kumwenda JJ, Mzinganjira D, Saukila N, et al. Diagnosis of antiretroviral therapy failure in Malawi: poor performance of clinical and immunological WHO criteria. *Trop Med Int Health*. 2009; 14:856–61. [PubMed: 19552661]
- 19). Hughes RA, Sterne JA, Walsh J, Bansi L, Gilson R, Orkin C, et al. Long-term trends in CD4 cell counts and impact of viral failure in individuals starting antiretroviral therapy: UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) study. *HIV Med*. 2011; 12:583–93. [PubMed: 21569188]
- 20). Ségéral O, Limsreng S, Nouhin J, Hak C, Ngin S, De Lavaissière M, et al. Short communication: three years follow up of first line antiretroviral therapy in cambodia: negative impact of prior antiretroviral treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; 27:597–603. [PubMed: 21083413]
- 21). Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen PT, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS*. 1999; 13:F35–43. [PubMed: 10397555]
- 22). Parienti JJ, Massari V, Descamps D, Vabret A, Bouvet E, Larouze B, et al. Predictors of Virologic Failure and Resistance in HIV-Infected Patients Treated with Nevirapine or Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy. 2004; 38:1311–1316. [PubMed: 15127346]
- 23). Greenbaum AH, Wilson LE, Keruly JC, More RD, Gebo KA. Effects of age and HAART regimen on clinical response in an urban cohort of HIV infected individuals. *AIDS*. 2008; 22:2331–9. [PubMed: 18981772]
- 24). Althoff KN, Justice AC, Gange SJ, Deeks SG, Saag MS, Silverberg MJ, et al. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS*. 2010; 24:2469–79. [PubMed: 20829678]
- 25). Naglés J, Lopera AJ, Donado JH, Arbelaez MP, Betancur J, Vélez JA, et al. Factores asociados con el resultado virológico de la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (HAART) en 340 pacientes *naive*, Medellín Colombia, 1997 - 2000. *MEDICINA UPB*. 2007; 26:109–125.
- 26). Diazgranados CA, Silva A, Bermudez A, Roncancio D, Diruggiero P, Mantilla M. Rate and predictors of optimal virologic response to antiretroviral therapy in Colombia. *Int J Infect Dis*. 2007; 11:531–5. [PubMed: 17512234]
- 27). Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP Jr. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2007; 167:684–91. [PubMed: 17420427]
- 28). Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN, et al. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS*. 2004; 18(Suppl 1):S19–25. [PubMed: 15075494]
- 29). Olivera R, Krauss M, Essama-Bibi S, Hofer C, Robert Harris D, Tiraboschi A, et al. Viral load predicts new world health organization stage 3 and 4 events in infected children receiving highly active antiretroviral therapy, independent of CD4 T lymphocyte value. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:1325–33. [PubMed: 21039218]
- 30). Pawlowsky A, Jansson M, Skold M, Rottenberg ME, Kallenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog*. 2012; 8:e1002464. [PubMed: 22363214]
- 31). Faucher JF, Challier B, Chirouze C, Drobacheff C, Fischer P, Lanq JM, et al. Predictive factors of virological response to primary antiretroviral treatment. *Presse Med*. 2004; 33:310–5. [PubMed: 15041876]
- 32). Cesar C, Shepherd BE, Krolewiecki AJ, Fink VI, Schechter M, Tuboi SH, et al. Rates and reasons for early change of first HAART in HIV-1-infected patients in 7 sites throughout the Caribbean and Latin America. *PLoS One*. 2010; 5:e10490. [PubMed: 20531956]



- 33). Lama JR, Sanchez J, Suarez L, Caballero P, Laguna A, Sanchez JL, et al. Linking HIV and antiretroviral drug resistance surveillance in Peru: a model for a third-generation HIV sentinel surveillance. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42:501–5. [PubMed: 16773026]
- 34). Soria J, Bull M, Mitchell C, La Rosa A, Dross S, Kraft K, et al. Transmitted HIV Resistance to First-Line Antiretroviral Therapy in Lima, Peru. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012; 28:333–8. [PubMed: 21819256]
- 35). Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38:445–8. [PubMed: 15764962]

Tabla 1

Características basales de las PVVS al inicio de TARGA del total de pacientes y de pacientes que hicieron o no falla virológica (FV y SF, respectivamente)

Variables	Total	SF	FV	p <sup>†</sup>
Edad <sup>¶</sup>	35 [29-41]	36 [30-43]	31 [27-39]	<b>&lt;0.05</b>
Sexo	(1 478)	(1 119)	(359)	NS
Hombre	69,6%	69,2%	71%	
Mujer	30,4%	30,8%	29%	
Conducta Sexual	(1 470)	(1 112)	(358)	NS
Heterosexual	68%	68,6%	65,9%	
Homosexual	32%	31,4%	34,1%	
Estadio Clínico	(1 381)	(1 032)	(349)	<b>&lt;0.05</b>
No SIDA	34%	36,4%	26,6%	
SIDA	66%	63,6%	73,4%	
Exposición previa a ARV <sup>‡</sup>	(1 382)	(1 033)	(349)	<b>&lt;0.05</b>
Si	24%	20,6%	34,1%	
No	76%	79,4%	65,9%	
Carga viral (copias/mL) <sup>¶</sup>	51 127 [459-209 160]	52 576 [436-212 585]	46 494 [471-198 752]	NS
Nivel de carga viral	(1 158)	(882)	(276)	NS
>100 000 copias/mL	39,7%	40,2%	38%	
<100 000 copias/mL	60,3%	59,8%	62%	
CD4+ (células/mL) <sup>¶</sup>	105 [43-216]	115 [47-231]	84 [35-179]	<b>&lt;0.05</b>
Niveles de CD4+	(1 195)	(905)	(290)	<b>&lt;0.05</b>
351->	8%	8,6%	6,2%	
201-350	20,5%	21,8%	16,6%	
101-200	24,3%	25,5%	20,3%	
0-100	47,2%	44,1%	56,9%	
Terapia antirretroviral	(1 454)	(1 098)	(356)	NS
Basado ITINAN <sup>§</sup>	90,9%	91,6%	88,8%	
Basado IP <sup>‡ †</sup>	9,1%	8,4%	11,2%	
Infecciones oportunistas	(1 478)	(1 119)	(359)	<b>&lt;0.05</b>
Si	43,1%	44,1 %	39,8%	
No	56,9%	55,9%	60,2%	
Tuberculosis	(1 478)	(1 119)	(359)	NS
Si	11,4%	12%	9,5%	
No	88,6%	88%	90,5%	

<sup>¶</sup>Se reporta la mediana (acompañada del rango intercuartílico entre corchetes) para las variables continuas y el porcentaje para las categóricas. El valor de p corresponde a la comparación entre SF y FV.

<sup>†</sup>Valor de p < 0.05 en negrita y NS representa p > 0.05 (pruebas de  $\chi^2$ , exacta de Fisher o Mann-Whitney de acuerdo a si la variable es categorica o continua).

$\Psi$  ARV: antirretrovirales

$\Phi$  ITINAN: inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

$\mathcal{P}$  IP: inhibidor de proteasa.

**Table 2**

Características de las PVVS luego de 24 semanas de TARGA del total de pacientes y de pacientes que hicieron o no falla virológica (FV y SF, respectivamente)

Variables	Total	SF	FV	p †
Ganancia de CD4+ al año ‡	179 [110-275]	191 [116-284]	149 [65-238]	<b>&lt;0.05</b>
Niveles de CD4+ al año	(1079)	(857)	(222)	<b>&lt;0.05</b>
351->	35,9%	39%	23,9%	
201-350	41,2%	41,9%	38,7%	
101-200	18,9%	17%	26,1%	
0-100	4%	2,1%	11,3%	
Adherencia mayor del 95%	(1 478)	(1 119)	(359)	<b>&lt;0.05</b>
Si	98,3%	98,8%	96,7%	
No	1,7%	1,2%	3,3%	
Cambio de ARV por toxicidad	(1 478)	(1 119)	(359)	<b>&lt;0.05</b>
Si	21,4%	19,5 %	27,3%	
No	78,6%	80,5%	72,7%	
Infecciones oportunistas	(1 478)	(1 119)	(359)	<b>&lt;0.05</b>
Si	5,5%	4,5%	8,9%	
No	94,5%	95,5%	91,1%	
Tuberculosis	(1 478)	(1 119)	(359)	NS
Si	1,6%	1,3%	2,5%	
No	98,4%	98,7%	97,5%	

‡ Se reporta la mediana (acompañada del rango intercuartílico entre corchetes) para las variables continuas y el porcentaje para las categóricas. El valor de p corresponde a la comparación entre SF y FV.

† Valor de p < 0.05 en negrita y NS representa p > 0.05 (pruebas de  $\chi^2$ , exacta de Fisher o Mann-Whitney de acuerdo a si la variable es categorica o continua).

‡ ARV: antirretrovirales

**Table 3**

Análisis de regresión logística simple y multivariada para la falla virológica en PPVS que reciben TARGA

Variables	OR (IC 95%) Simple	p †	OR (IC 95%) Multivariada	p †
Edad	0,96 (0,94-0,97)	<b>&lt;0,05</b>	0,96(0,95-0,98)	<b>&lt;0,05</b>
Estadio clínico Sida vs. No sida	1,58 (1,2-2,06)	<b>&lt;0,05</b>	1,48(1,06-2,06)	<b>&lt;0,05</b>
Exposición previa a ARV‡ Sí vs. No	1,99 (1,52-2,6)	<b>&lt;0,05</b>	2,42(1,76-3,35)	<b>&lt;0,05</b>
Niveles de CD4+ al inicio				
351->	1 (Ref)		1 (Ref)	
201-350	1,05(0,58-1,92)	NS	1,24(0,66-2,34)	NS
101-200	1,05(0,62-1,79)	NS	1,37(0,73-2,56)	NS
0-100	1,59(0,97-2,6)	<b>&lt;0,05</b>	2,11(1,16-3,84)	<b>&lt;0,05</b>
Adherencia superior a 95% Sí vs. No	2,94(1,33-6,51)	<b>&lt;0,05</b>	3,72(1,31-10,53)	<b>&lt;0,05</b>
Cambio de ARV por toxicidad Sí vs. No	1,55(1,18-2,04)	<b>&lt;0,05</b>	1,39(1,01-1,93)	<b>&lt;0,05</b>
IO $\phi$ durante TARGA Sí vs. No	2,09(1,32-3,32)	<b>&lt;0,05</b>	1,74 (1,01-2,99)	<b>&lt;0,05</b>
TB † durante TARGA Sí vs. No	1,89(0,82-4,36)	NS		

† TB: tuberculosis

‡ Valor de p &lt; 0.05 en negrita y NS representa p &gt; 0.05

‡ ARV: antirretrovirales

 $\phi$  IO: infecciones oportunistas