



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

**Factores asociados al fracaso virológico en pacientes infectados con VIH
en un Hospital Regional del Callao período 2019-2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas
y Tropicales

AUTOR

Yui Gomez, Yuriko Suwan
(ORCID: 0000-0001-9763-1746)

ASESOR

Narrea Cango, José Antonio
(ORCID:0000-0002-1719-2163)

Lima, Perú

2022

Metadatos Complementarios

Datos de autor

Yui Gomez Yuriko Suwan

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 47172441

Datos de asesor

Narrea Cango José Antonio

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 41571580

Datos del Comité de la Especialidad

PRESIDENTE: Sanchez Vergaray, Eduardo

DNI: 06009654

ORCID: 0000-0002-4804-0453

SECRETARIO: Robles Barzola, Jesus Evaristo

DNI: 22069733

ORCID: 0000-0002-6161-6939

VOCAL: Gomez De La Torre Pretell, Juan Carlos

DNI: 29470558

ORCID: 0000-0003-4566-2027

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.03.08

Código del Programa: 021039

ÍNDICE

CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Descripción de la realidad problemática	
1.2 Formulación del problema	
1.3 Objetivos	
1.4 Justificación	
1.5 Limitaciones	
1.6 Viabilidad	
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes de la investigación	
2.2 Bases teóricas	
2.3 Definiciones conceptuales	
2.4 Hipótesis	
CAPÍTULO III METODOLOGÍA	13
3.1 Diseño	
3.2 Población y muestra	
3.3 Operacionalización de variables	
3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos	
3.5 Técnicas para el procesamiento de la información	
3.6 Aspectos éticos	
CAPÍTULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA	15
4.1 Recursos	
4.2 Cronograma	
4.3 Presupuesto	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17
ANEXOS.....	19

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

El incremento de la resistencia antimicrobiana (incluida retroviral) es un problema de salud global, lo que requiere un adecuado registro, publicación, prevención y monitoreo de los niveles de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) resistentes a drogas, lo que impactaría directamente en la correcta elección de tratamientos así mismo permitiría el manejo de datos en el contexto del fracaso virológico al tratamiento para estudios prospectivos y toma de decisiones futuras.

La prevalencia global de Resistencia a Drogas Adquirida (RDA) varía de 3 a 29%. Aunque los datos difieren según los antiretrovirales que se prescriben; se cuenta con escasos registros a nivel de Sudamérica (salvo Argentina, Brasil, y Colombia) **(1)**

Actualmente en el Perú los estudios publicados son limitados respecto a las características clínicas, biológicas y epidemiológicas de personas viviendo con el VIH con fracaso virológico que concurren a recibir tratamiento la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual ITS/SIDA, así por ejemplo Alave y colaboradores reportó en un estudio en hospitales de Lima entre los años 2004 al 2009 una prevalencia de RDA estimada en 24%, donde además se describe que la edad, uso previo de anti-retrovirales antes de Tratamiento Anti Retroviral (TARV), cambio de anti-retrovirales por toxicidad, infecciones oportunistas durante TARV, nivel de linfocitos CD4+ menos de 100 céls/mL al año de inicio de TARV, adherencia y estadio clínico se asociaron independientemente fracaso virológico. **(2)**

No se dispone de datos a nivel de la región Callao, por lo que se requieren estudios epidemiológicos a fin de determinar medidas de frecuencia local de RDA y las características clínicas o factores asociados que determinan un resultado favorable o adverso que llevan a fracaso virológico.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores asociados al fracaso virológico en pacientes infectados con VIH en un hospital regional del Callao durante los años 2019-2021?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

- Evaluar los factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH en tratamiento TARV en un hospital regional del Callao, 2019-2021.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de fracaso virológico en pacientes VIH en tratamiento TARV
- Reportar la frecuencia de las diferentes mutaciones de genes de resistencia a fármacos antirretrovirales.
- Determinar los esquemas TARV con los que se producen la mayor variedad de mutaciones.
- Determinar las características biológicas y clínicas de los pacientes con fracaso virológico.

1.4 Justificación del estudio

El tratamiento anti-retroviral (TARV) universal ha reducido de la morbi-mortalidad de las personas con infección VIH, además de mejorar su calidad de vida. La finalidad más importante del TARV es lograr que la carga viral medida sea indetectable, esto es, que la cantidad de virus en sangre sea nula o cercana a cero. Este objetivo es logrado en aproximadamente 80-85% de los pacientes con VIH sin exposición previa a TARV (“naive”) luego de 48 semanas de tratamiento. En algunos otros casos, el TARV no reduce la carga viral. Esto se conoce como fracaso virológico, lo cual ha sido asociado principalmente a falta de adherencia al tratamiento y a la presencia de resistencia primaria.

La resistencia del VIH a la terapia farmacológica es la capacidad que tiene el virus para reproducirse en presencia del tratamiento antirretroviral a través de

la adquisición de genes de mutación que permiten su sobrevivencia, en algunos casos incluso disminuyendo su propia eficacia para reproducirse. Como consecuencia de esta resistencia ocurre la falla al tratamiento, la diseminación de cepas virales se torna cada vez más resistentes, el incremento en relación a costo/beneficio de servicios sanitarios para los pacientes, la necesidad de terapia más costosa de rescate, y la necesidad constante de nuevos fármacos en el mercado para combatir esta resistencia viral.

El control de pacientes diagnosticados con VIH que presentan resistencia al TARV en países con recursos limitados no se ha podido consensuar de forma sistemática y determinada, debido a la falta de información y datos confiables, por lo que es de relevancia realizar mayores estudios para conocer la prevalencia de resistencia primaria a los antiretrovirales, principalmente en los pacientes que van a iniciar tratamiento.

Destaquemos que actualmente no se cuentan con publicaciones locales similares, ni en esta institución, lo cual enfatiza la necesidad de este estudio.

1.5 Delimitación

Usuarios mayores de 18 años en el Servicio de Infectología con diagnóstico clínico y serológico de infección por VIH que concurren a recibir tratamiento a la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS-SIDA) del hospital San José entre el 01 de julio de 2019 al 30 de junio del 2021.

1.6 Viabilidad

La institución puede autorizar la investigación y cuenta con el apoyo de los especialistas del servicio de infectología y los recursos económicos para desarrollarla. Se accederá al archivo de historias clínicas del hospital San José a través de la base de datos de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual ITS/SIDA.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de investigación

La terapia antirretroviral (TARV) ha impactado en la disminución de la morbilidad y la mortalidad en personas con VIH. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda pruebas periódicas de carga viral para monitorear la efectividad del TARV. El fracaso virológico se define de acuerdo a las pautas de la OMS de 2016 como dos cargas virales consecutivas de VIH-ARN ≥ 1000 copias / ml **(3)**.

El fracaso virológico es un problema de salud global tal como se informa en el reporte mundial de la Organización Mundial de la Salud; que ha incrementado debido entre otros factores a la resistencia adquirida del virus versus Nativa; lo que podría devenir en millones de muertes, incremento de la morbilidad e incremento de los costos de salud. **(1) (4)**

Francis Kiweewal y colaboradores encontraron una prevalencia de 7,8% a 19.3% en un estudio de cohortes en 4 países africanos, donde además se describió que un recuento de células CD4 bajo, faltar un día al TARV y antecedentes de fiebre la última semana fueron predictores de falla virológica. **(5)**

Philip J. Palumbo y colaboradores, en un ensayo multinacional que incluía a Brasil y Estados Unidos, como países de las Américas y otros países en África y Asia; encontraron fármaco resistencia en el 4.7% de los participantes de los cuales más del 35% tenían nueva resistencia el momento del fracaso, pero ésta era menor en un brazo que inició TARV tempranamente. **(6)**

Jaime Soria y colaboradores encontraron una prevalencia de resistencia a medicamentos contra el VIH de 13.9% en una cohorte de adultos en Perú previo al inicio del TARV entre los años 2014 y 2015. Así mismo se describen 11 mutaciones frecuentes. **(7)**

No existen trabajos realizados a nivel de la región Callao, por lo que es necesario iniciar con estudio descriptivo a fin de conocer la realidad y planear estudios analíticos posteriores.

2.2 Bases teóricas

La terapia antirretroviral ha reducido la morbimortalidad en personas que viven con VIH, la Organización Mundial de la Salud recomienda realizarse un control periódico de carga viral para monitorear la efectividad del tratamiento y diagnosticar la falla virológica que se define en relación con las directrices de la misma entidad en el 2016 como dos cargas virales consecutivas de VIH-ARN ≥ 1000 copias / ml.

Cuando se testea otra carga viral de control y permanece en el mismo o mayor rango numérico es decir ≥ 1000 copias / ml, se debe redireccionar el régimen de tratamiento debido a una resistencia a las drogas prescritas. **(10)**

Dos factores que pueden contribuir al fracaso virológico son: la resistencia previa al tratamiento y resistencia al fármaco adquirid. La resistencia a los medicamentos adquirida normalmente resulta de la exposición a medicamentos subterapéuticos. Los factores que pueden conducir a una exposición subterapéutica incluyen polimorfismos de un solo nucleótido, interacciones farmacológicas, no adherencia y malabsorción.

La monitorización terapéutica de medicamentos puede detectar concentraciones subóptimas y, por lo tanto, informar a los médicos sobre la necesidad de abordar los factores que pueden conducir a la resistencia a los medicamentos y evitar cambios innecesarios donde las opciones de tratamiento ya son limitadas.

Entre las clases de fármacos antirretrovirales, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) y los inhibidores de la proteasa (IP) cumplen los criterios propuestos para TDM (monitorización terapéutica), como la presencia de una relación dosis-respuesta. Se emplean varias plataformas para TDM de medicamentos contra el VIH. **(10)**

Se recomienda realizar pruebas de resistencia mientras se toma la falla del régimen antirretroviral o dentro de las 4 semanas posteriores a la interrupción cuenta con un nivel de evidencia, posteriormente se debe confirmar el fracaso virológico y de ser el caso se toma una prueba de genotipificación para un cambio a otro régimen de activo, esto utilizando los resultados de dicha prueba de genotipificación.

Un solo agente activo agregado a un régimen fallido no es recomendado cuenta con grado de evidencia A1 y para la resistencia multiclase, se debe construir un régimen con nuevas clases de drogas disponibles en el mercado. **(8)**

TEST DE RESISTENCIA

La resistencia genotípica hace referencia a la presencia de mutaciones genéticas por lo menos a alguna droga antirretroviral prescrita para su tratamiento de VIH. El desarrollo de resistencia antirretroviral hace referencia al fracaso del tratamiento (TARV) donde no se logra la supresión total de la replicación viral y contribuye a una alta tasa de mortalidad.

La resistencia primaria se define como presencia de mutaciones genotípicas en un paciente sin exposición previa al fármaco antirretroviral; estas se originan principalmente por la transmisibilidad de cepas mutadas resistentes provenientes de un paciente que sí estuvo en contacto con las drogas antirretrovirales (naive); mientras que la resistencia secundaria es cuando se obtiene la mutación bajo la presión selectiva que se adquiere en el transcurso del tratamiento. La prevalencia de ambas resistencias tanto primaria como secundaria implica diversos factores asociados; pero principalmente en resistencia secundaria por el grado de exposición a las drogas antirretrovirales, las variantes de resistencia, las conductas de riesgo y el grado de transmisibilidad de dichas cepas mutadas. **(9)**

Los principales blancos terapéuticos de los fármacos antirretrovirales son las enzimas transcriptasa reversa y proteasa del VIH. En la actualidad, se vienen usando con éxito una serie de medicamentos inhibidores de la transcriptasa reversa que se han clasificado como nucleótidos o nucleósidos (ITRN), no nucleósidos inhibidores de la RT (ITRNN) y los inhibidores de la proteasa (IP). La transcriptasa reversa es una enzima ADN polimerasa que cataliza la síntesis del ADN proviral a partir de moldes de ARN. Este heterodímero constituido por dos subunidades la proteína 66 y la proteína 51, la primera consta de 560 residuos de aminoácidos y la segunda 440, y aunque ambas comparten cuatrocientos cuarenta residuos, con plegamientos tridimensionales distintos.**(11) (12)**

En Latinoamérica, la resistencia primaria al VIH es mayor al 4.9% según una revisión sistemática. **(9)**

TEST DE GENOTIFICACION

La genotipificación o genotipo es un examen que consiste en la amplificación de las regiones de genoma viral asociadas a resistencia mediante la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), para posteriormente analizar su secuencia nucleotídica. La resistencia genotípica describe la adquisición de mutaciones que generan una reducción de la sensibilidad a uno o varios fármacos. Esta técnica consiste en un análisis en dos etapas: **(1)** Amplificación de una región particular por PCR a los test disponibles, y **(2)** Detección de mutaciones. Esta última realizada por tres técnicas: secuenciación de ADN, hibridización y *line probe assay*. El secuenciamiento de ADN es la técnica que suele utilizarse como referencial. Se determina la secuencia de nucleótidos de la amplificación genómica y posteriormente comparan con secuencias referenciales del VIH-1 para determinar mutaciones. **(11)**

2.3 Definiciones conceptuales

Adherencia: Conducta de un paciente a cumplir las indicaciones establecidas por un equipo multidisciplinario en TARGA. (13,14)

Atención integral: Atención a toda persona viviendo con el VIH que responde a las necesidades de servicios sanitarios contribuyendo a la mejorar continua de su salud. (14)

Carga viral (CV): Conteo del número de copias de VIH circulantes en plasma sanguíneo. Medidas en copias por mililitro plasmático. (13,14)

Caso fuente: Paciente portador de una infección transmisible identificada, al que está expuesto el personal sanitario en caso de extracción de algún fluido durante su función asistencial. (14)

Caso de coinfección TB-VIH: Persona con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana y presenta también el diagnóstico de tuberculosis. (14)

Contrarreferencia: Procedimientos administrativos-asistenciales por los que un establecimiento de salud brinda en responsabilidad del cuidado de la salud del usuario en relación al otro establecimiento de origen. (14)

Comité de Expertos en Atención Integral del Adulto/a Infectado por VIH/SIDA: Encargados de brindar asesoría en el abordaje de pacientes viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana/SIDA. Acreditados para prescribir esquemas antirretrovirales de rescate según genotipaje. (14)

Dispensación: Actividad del personal de farmacia (químico-farmacéutico) que proporciona medicamentos establecidos en el petitorio nacional a todo paciente que cuente con una receta médica prescrita por un profesional autorizado. (14)

Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para VIH: Prueba laboratorial de tamizaje basada en identificación de anticuerpos contra el VIH. (14)

Esquema de Primera Línea: Tratamiento establecido en la norma técnica de VIH, para todo paciente sin experiencia previa a la terapia antirretroviral. (14)

Esquema de Segunda Línea: Terapia antirretroviral destinada a paciente en fracaso virológico, con prescripción basada, en test de genotipo; usualmente avalada por el Comité de Expertos en Atención Integral del paciente viviendo con el virus de inmunodeficiencia adquirida - SIDA (PVVS). (14)

Farmacovigilancia: Actividades encargadas de prevenir, evaluar y vigilar los eventos relacionados a la administración farmacológica; además de identificar nuevos efectos secundarios en la terapia con medicamentos. **(14)**

Interacciones medicamentosas: Efectos ocasionados por el principio activo del medicamento; administrado, que se modifica en el organismo posiblemente por otro agente exógeno o un principio activo de similares características o interactuante. **(14)**

Consejero Educador de Pares (CEPs): Personal que forma parte del equipo multidisciplinario en el manejo de pacientes VIH; con trayectoria en el área de consejería en PVVS, liderazgo, coordinación y seguimiento de las comunidades vulnerables por VIH. **(13,14)**

Paciente antes tratado: Paciente con antecedentes de exposición previa a terapia antirretroviral por más de 30 días. **(14)**

Paciente Nuevo/a para inicio de TARGA: Paciente nunca expuesto a terapia antirretroviral, o ha recibido por menos de 30 días. **(13,14)**

Prueba rápida para VIH: Prueba inmunocromatográfica por lateral Flow de despistaje rápido e inicial contra VIH. **(14)**

Pruebas confirmatorias de VIH: Pruebas con alta especificidad y sensibilidad para identificar anticuerpos específicos contra el VIH, tal como Inmunelectrotransferencia o Western Blot (WB), Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), Radioinmunoprecipitación (RIPA) e Immunoblot con Antígenos Recombinantes (LIA). **(14)**

Prueba de Genotipificación del VIH: Son test de identificación de mutaciones asociadas a resistencia a medicación antirretroviral del VIH-1 mediante pruebas de secuenciamiento genético. **(14)**

Persona con infección por VIH: Individuo con una prueba confirmatoria Reactiva (inmunofluorescencia CLIA, western blot), y/o una prueba rápida positiva. **(14)**

Paciente enrolado: Es toda persona con VIH que se vincula al programa de PVVS**(14)**

Paciente derivado: Paciente referido de un Establecimiento de Salud transferido a otro establecimiento para continuar con manejo y tratamiento antirretroviral. **(14)**

Profilaxis post exposición al VIH: Es la prescripción de medicación antirretroviral luego de una actividad de riesgo (accidente laboral o exposición sexual) con la finalidad de disminuir la replicación viral**(14)**

Recuento de linfocitos CD4: Recuento de celularidad a predominio de células linfocitarias de tipo CD4 presentes en sangre; son aquellas células blanco de la infección por VIH. Medibles en unidades de mm³.

Reacción Adversa/Efecto Adverso (RAM): Efecto secundario o respuesta perjudicial que se da posterior a la administración de medicación antirretroviral. **(14)**

Síndrome de Reconstitución inmune: Son signos y síntomas que se producen posteriores al inicio del tratamiento TARV, usualmente durante las primeras semanas, siendo una respuesta inmunológica atípica o anómala que genera manifestaciones clínicas inusuales. **(14)**

TARGA: Terapia antirretroviral de Gran Actividad. Combinación de diferentes familias de antirretrovirales usualmente 3 o más fármacos. **(14)**

2.4 Hipótesis:

Al tratarse de un estudio descriptivo no requiere hipótesis.

III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

Enfoque: Cuantitativo; Alcance: Descriptivo; Proyección: Prospectivo, Número de mediciones de variable: Transversal; Control de variable: Observacional, y de estadística inferencial.

3.2 Diseño de investigación

Es prospectivo, debido a que tomará datos de años posteriores al 2019; observacional porque no presentará intervención o no se manipulará variables; cuantitativo porque se expresará numéricamente y hará uso de las estadísticas; y es de estadística inferencial, ya que utilizará análisis bivariado, la asociación de variables con fracaso virológico e inmunológico será analizado en base al Test U de Mann Whitney usada para variables de tipo cuantitativa y Chi cuadrado / Test exacto de Fisher para las cualitativas.

3.3 Población y muestra

3.3.1 Población:

Todos los pacientes con infección VIH mayores de 18 años con fracaso virológico al TARV que tengan estudio de genotipificación, que se atiendan en el hospital San José del 1 de julio del 2019 al 30 de junio del 2021

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con infección HIV
- Pacientes con estudio de genotipificación
- Infección por VIH en cualquier estadio

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes sin estudio de genotipificación
- No infección VIH.

3.3.2 Tamaño de la muestra

La población atendida en el Hospital San José que cumpla los criterios de inclusión durante el periodo que dure el estudio se encuentra empadronada, y será utilizada en su totalidad.

3.3.3 Selección de la muestra

- Se Utilizarán métodos No probabilísticos ya que la selección se realizará por conveniencia, por considerarse una muestra reducida se seleccionará todo el universo de pacientes atendidos durante la duración del estudio.

3.4 Operacionalización de variables

- **Variables dependientes:** Fracaso virológico, catalogado por la presencia de niveles de carga viral que superan las 1000 copias/ml luego de diferentes mediciones (al menos dos) con un intervalo de 3 meses entre cada medición. Posterior al sexto mes de iniciar el tratamiento TARV.

3.5 Variables independientes: Edad, sexo, grado de instrucción, identidad sexual, estado civil, estadio clínico del VIH, acceso a los servicios de salud, adherencia al tratamiento, carga viral basal, presencia de comorbilidades (hepatitis B, sífilis, infecciones oportunistas).

3.6 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

- Se usaron los registros médicos como herramienta de recolección de información, a la ficha de recolección de la información (FRD) (ver anexo 2).
- Para evaluar la resistencia antimicrobiana y características biológicas del VIH se verificarán las fichas del Estudio de genotipificación para determinar resistencia a ARV.
- Para evaluar las características epidemiológicas se utilizarán las historias clínicas.

3.6 Procesamiento y plan de análisis de datos

En el análisis descriptivo, las variables categóricas serán presentadas como frecuencias y porcentajes, las variables numéricas como mediana y rango intercuartílico de acuerdo con su distribución.

En cuanto al análisis bivariado, la asociación de variables con fracaso virológico e inmunológico serán analizados en base a Test U de Mann Whitney para variables cuantitativas y Chi cuadrado o Test exacto de Fisher para variables cualitativas

Finalmente, las variables con valor de p menor o igual a 0.1 serán ingresadas a un modelo multivariado, el cual también incluirá a las variables de edad y sexo independientemente de su significancia estadística. Para el caso de fracaso virológico, se realizará un modelo de regresión de Poisson con varianzas robustas para el cálculo de riesgo relativo (RR) con IC 95% y se calcularán los Hazard ratios (HR) correspondientes.

La evaluación del supuesto de proporcionalidad de riesgos se realizará mediante el gráfico de Nelson Aalen. Para obtener todos estos datos se utilizará el programa estadístico STATA versión 15 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

3.7 Aspectos éticos

El estudio No requiere consentimiento informado, ya que se revisarán historias clínicas. Se tramitará un permiso institucional para la revisión del archivo de historias clínicas y las fichas de estudio de genotipificación de resistencia a la terapia ARV.

IV RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos

4.1.1. Recursos humanos

Médicos Residentes: 02

4.1.2. Recursos materiales

Ficha de recolección de datos y encuestas

Computadoras con internet

Impresora, así como material de estudio.

4.1.3. Presupuesto

Aproximadamente cinco mil soles.

4.2. Cronograma de actividades

	Junio 2020	Julio 2020	Ene 2021	Junio 2021	Julio 2021
Elaboración del perfil	X				
Preparar metodología del trabajo	X				
Aprobación del Perfil		x			
Recolección de datos			x	x	
Informe tentativo					x

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HIV Drug Resistance Report 2019. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.21). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Alave J, Paz J, González E, Campos M, Rodríguez M, Willig J, et al. Factores asociados a falla virológica en pacientes infectados con VIH que reciben terapia anti-retroviral en un hospital público del Perú. *Rev Chil Infectol*. febrero de 2013;30(1):42-8.
3. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. [Internet]. 2016 [citado 14 de junio de 2020].
4. Buzibye A, Musaazi J, von Braun A, Nanzigu S, Sekaggya-Wiltshire C, Kambugu A, et al. Antiretroviral concentration measurements as an additional tool to manage virologic failure in resource limited settings: a case control study. *AIDS Res Ther* [Internet]. 6 de diciembre de 2019 [citado 15 de junio de 2020];16.
5. Kiweewa F, Esber A, Musingye E, Reed D, Crowell TA, Cham F, et al. HIV virologic failure and its predictors among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in the African Cohort Study. *PLoS ONE* [Internet]. 5 de febrero de 2019 [citado 15 de junio de 2020];14(2).
6. Palumbo PJ, Fogel JM, Hudelson SE, Wilson EA, Hart S, Hovind L, et al. HIV drug resistance in adults receiving early versus delayed antiretroviral therapy: HPTN 052. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de abril de 2018;77(5):484-91.
7. Soria J, Mugruza R, Levine M, León SR, Arévalo J, Ticona E, et al. Pretreatment HIV Drug Resistance and Virologic Outcomes to First-Line Antiretroviral Therapy in Peru. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1 de febrero de 2019;35(2):150-4.
8. Michael S. Saag, MD; Constance A. Benson, MD; Rajesh T. Gandhi, MD, et al. Fármacos antirretrovirales para el tratamiento y prevención de la infección por VIH en adultos: Recomendaciones de la Sociedad Internacional Antiretroviral - USA Panel 2018. *JAMA* 2018; 329 (4): 379-396.
9. Petroni A. Resistencia Primaria del HIV-1: Estado de situación en Argentina. *Actualizaciones en SIDA* 2010; 18: 117-34.
10. Buzibye, Allan ; Musaazi, Joseph ; von Braun, Amrei ; et al. Antiretroviral concentration measurements as an additional tool to manage virologic failure in resource limited settings: a case control study. *AIDS Res Ther* (2019) 16:3.
11. Hoffmann C, Kamps S. HIV Resistance Testing. *HIV Medicine* 2003.

12. Lennerstrand J, Stammers DK, Larder BA. Biochemical mechanism of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase resistance to stavudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2144-2146.
13. Ministerio de Salud del Perú. NT N° 003 – MINS/DGSP-V.01. Norma Técnica para la Articulación de Servicios de Consejeros Educadores de Pares para personas que viven con VIH/SIDA 2013.
14. Ministerio de Salud de Perú. NTS – N° 097 – minsa/dgsp. v .02. Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

I. ANEXOS

I) MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Edad	Número de años del paciente al momento del llenado de la ficha de recolección de datos (FRD)	Número de años indicado en la FRD	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	Años cumplidos
Sexo	Género orgánico que identifica al individuo (femenino, masculino)	Género orgánico señalado en la FRD	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	0 = Femenino 1 = Masculino
Grado de Instrucción	Ultimo grado de estudio alcanzado hasta la fecha de evaluación	Ultimo grado de instrucción señalado en la FRD	Nominal Categórica	Independiente Cualitativa	0= Sin instrucción 1=Primaria Incompleta 2=Primaria Completa 3=Secundaria Incompleta 4=Secundaria Completa 5=Superior incompleta 6=Superior completa

Estado civil	Situación de parentesco según registro civil (DNI)	Estado civil indicado en la FRD	Nominal Categórica	Independiente Cualitativa	0= Casado 1= Conviviente 2= Soltero 3= No precisa
Identidad sexual	Prácticas sexuales con las que se identifica el paciente	Prácticas sexuales del pacientes indicadas en la FRD	Nominal Categórica	Independiente Cualitativa	0= Heterosexual 1= HSH (hombre sexo hombre) 2= Bisexual 3= Lesbiana 4= Transgénero 5= Pansexual
Estadio clínico del VIH	Clasificación clínica según CDC 1993	Clasificación según CDC señalada en la FRD	Nominal Categórica	Independiente Cualitativa	0 = A 1 = B 2 = C
Acceso a los servicios de Salud	Estado de afiliación según sea Públicos/Privados	Afiliación registrada según la FRD	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	0 = Asegurado 1= No asegurado
Adherencia al tratamiento	Cumplimiento más del 95% de la prescripción TARGA	Cumplimiento del tratamiento TARGA	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	0 = No Adherente 1= Adherente
Estado inmunológico	Recuento de células linfocitos CD4 después del año de inicio del tratamiento.	Recuento de CD4 según reporte oficial del Neltab2 del Instituto Nacional de Salud.	Nominal Dicotómica	Dependiente Cualitativa	0 = Falla Inmunológica (0 a 199 células)

					1 = Reconstitución inmune (Más de 200 células)
Fracaso Viroológico	Presencia de carga viral superior a 1000 copias/ml (dos mediciones consecutivas con 3 meses de intervalo) en pacientes adherentes luego de 6 meses de iniciar el tratamiento TARV	Carga viral registrada en la Ficha de Netlab2 del Instituto Nacional de Salud.	Nominal Dicotómica	Dependiente Cualitativa	0 = Fracaso Viroológico 1 = Supresión Viral
Carga Viral Basal	Número de Copias de Virus/ml en la primera medición previo al inicio del TARV	Carga viral basal registrada en la Ficha de Netlab2 del Instituto Nacional de Salud.	Razón Discreta	Independiente cuantitativa	Número de Copias de Virus/ml
Comorbilidades	Presencia de comorbilidades asociadas: Hepatitis B, sífilis, Infecciones oportunistas	Comorbilidades según registro en historia clínica	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	0 = NO 1 = SI

