

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**MANUEL HUAMÁN GUERRERO**



**FACTORES ASOCIADOS A FRACASO VIROLÓGICO EN  
PACIENTES VIH EN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE  
GRAN ACTIVIDAD, EN EL HOSPITAL SANTA ROSA,  
PERIODO 2014 - 2019**

**PRESENTADO POR LA BACHILLER EN MEDICINA  
HUMANA**

Allison Guiselle Romero Farje

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
MÉDICO CIRUJANO**

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas, Ph. D., MCR, MD  
**Director de Tesis**

Mg. Willer David Chanduví Puicón  
**Asesor**

LIMA – PERÚ  
2020

## **DATOS GENERALES**

### **Título**

Factores asociados a fracaso virológico en pacientes VIH en Terapia Antirretroviral de Gran Actividad, en el Hospital Santa rosa, periodo 2014 - 2019

### **Tipo de investigación**

Estudio cuantitativo, observacional, retrospectivo, analítico de tipo casos y controles.

### **Línea de investigación**

Enfermedades Transmisibles: ITS y VIH-SIDA.

### **Autor**

Allison Guiselle Romero Farje

### **Asesor**

Mg. Willer David Chanduví Puicón

### **Director de tesis**

Jhony Alberto De La Cruz Vargas, Ph.D, MCR, MD

### **Departamento y sección académica**

Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma

### **Institución de ejecución**

Hospital Santa Rosa

## AGRADECIMIENTOS

Durante el proceso de elaboración del presente proyecto de tesis, fueron muchas las personas quienes contribuyeron sean brindando conocimientos o apoyo moral. Particularmente agradezco a la doctora Clariza Bimichumo Salpertegui, a la doctora Mariela Dedios Alegría, y a la doctora Yolanda Sánchez Barreto, quienes forman parte del equipo de Infectología y son responsables de la ejecución del programa Estrategia Sanitaria Nacional contra ITS/VIH-SIDA en el Hospital Santa Rosa, por la paciencia y enseñanzas impartidas.

A los asesores, Mg. Willer David Chanduví Puicón y Jhony A. De La Cruz Vargas PhD, MCR, MD, por la orientación durante la elaboración del protocolo, consejos para la ejecución y correcciones del proyecto para poderlo concluir satisfactoriamente.

Agradezco el amor, apoyo, paciencia y dedicación de mi madre Lysbyc, mi principal promotora de sueños. Sin su esfuerzo no habría estudiado la carrera que me apasiona ni hubiese llegado al punto donde me encuentro actualmente: sustentar mi tesis para título profesional. A su vez, hago una mención especial a aquella persona que me vigila y cuida desde el cielo, mi abuelo German. Quien desde niña me motivó a alcanzar mis metas, a hallar la fuerza en mi interior y a no sucumbir ante la adversidad. Gracias por tan importantes enseñanzas y espero que desde donde estés te encuentres feliz de ver cómo los sueños se van tornado en realidad.

A mis amigos, por el apoyo y consejos brindados.

Por último, pero no menos importante, gracias a Dios por permitirme esta oportunidad y por ser mi guía cuando el camino se tornaba oscuro. Gracias por las experiencias que he vivido y por las personas con las que me has juntado.

## ***DEDICATORIA***

*A mi madre Lysbyc, por su apoyo  
y amor incondicional;  
a mi abuelo German, por ser mi motor  
en este largo camino;  
y a Dios, por ser mi guía.*

## RESUMEN

**Introducción:** Diversos estudios denotan que no todos los pacientes VIH en terapia antirretroviral logran supresión virológica. Esto obliga al empleo de terapias de segunda línea o de rescate, cuyo uso eleva el costo de la atención sanitaria. En países como el nuestro, donde escasean los recursos, la identificación de factores de riesgo ayudaría al desarrollo de indicadores de alerta de falla virológica temprana para brindarles un seguimiento más específico.

**Objetivo:** Determinar factores asociados con fracaso virológico en pacientes infectados por VIH en terapia antirretroviral de gran efectividad (TARGA), en el Hospital Santa Rosa, en el periodo 2012-2019.

**Materiales y Métodos:** Estudio analítico de tipo casos y controles, con datos de pacientes mayores de 18 años que iniciaron tratamiento antirretroviral en el periodo 2014-2019, según si realizaron fracaso virológico.

**Resultados:** Se analizaron 49 casos y 98 controles. La mediana de edad fue 31 años (rango intercuartil 25-40), el 85% fueron varones, el 57% cursó educación superior. El estadio IV-SIDA al diagnóstico (AOR 2.60, IC 95% 1.06-6.39), el abandono del tratamiento (AOR 3.91, IC 95% 1.32-11.61) y la mala adherencia a antirretrovirales (AOR 4.93, IC 95% 1.65-14.68) fueron asociadas a fracaso virológico en el análisis multivariado.

**Conclusión:** Los factores sociodemográficos no evidenciaron tener asociación con el desarrollo de fracaso virológico. Entre las variables clínicas estudiadas, los factores de riesgo para fracaso virológico identificados fueron el estadio clínico IV al diagnóstico de VIH, el abandono al tratamiento antirretroviral y la no adherencia a este.

**Palabras clave (DeCs):** fracaso virológico, factores de riesgo

## ABSTRACT

**Introduction:** Many studies show that not all HIV patients on antiretroviral therapy achieve virological suppression. This forces us to use second-line or rescue therapies, which raises healthcare costs. In countries like ours, where resources are scarce, the identification of risk factors would help to develop early virological failure warning indicators to provide more specific monitoring.

**Objective:** Determine risk factors associated with virological failure in patients infected with HIV in highly effective antiretroviral therapy (HAART), at Saint Rose's Hospital, in the period 2012-2019.

**Methods:** Case-control study, with data from patients over 18 years who started antiretroviral treatment in the period 2014-2019,

**Results:** Data were analyzed from 49 cases and 98 controls. The median age was 31 years (IQR 25-40), 85% were men, 57% had college or technical education. The stage IV/AIDS at diagnosis (AOR 2.60, 95% CI 1.06-6.39), treatment discontinuation (AOR 3.91, 95% CI 1.32-11.61) and poor adherence (AOR 4.93, 95% CI 1.65-14.68) were associated with virological failure in the multivariate analysis.

**Conclusion:** Sociodemographic factors did not show an association with the development of virological failure. Among the clinical variables studied, the risk factors for virological failure identified were clinical stage IV at the diagnosis of HIV, discontinuation of HAART and non-adherence to it.

**Key words (DeCs):** virological failure, risk factors

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....</b>	<b>10</b>
<b>1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>10</b>
<b>1.4. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: LÍNEA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>10</b>
<b>1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>11</b>
<i>1.5.1. Objetivo general .....</i>	<i>11</i>
<i>1.5.2. Objetivos específicos .....</i>	<i>11</i>
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2. BASES TEÓRICAS .....</b>	<b>15</b>
<b>2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES .....</b>	<b>18</b>
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>20</b>
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA.....</b>	<b>21</b>
<b>4.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....</b>	<b>21</b>
<b>4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA .....</b>	<b>21</b>
<b>4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>22</b>
<b>4.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....</b>	<b>23</b>
<b>4.5. TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....</b>	<b>26</b>
<b>4.6. PROCESAMIENTO DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS .....</b>	<b>26</b>
<b>CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>5.1. RESULTADOS .....</b>	<b>27</b>
<b>5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>34</b>
<b>6.1. CONCLUSIONES .....</b>	<b>34</b>
<b>6.2. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>34</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>35</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>40</b>

## **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1. Factores sociodemográficos y clínicos de los pacientes con infección por VIH en relación a fracaso virológico, en el Hospital Santa Rosa, periodo 2014-2019 .....	27
Tabla 2. Pruebas de normalidad para edad al diagnóstico y carga viral, según fracaso virológico.....	29
Tabla 3. Comparación de la edad al diagnóstico y la carga viral, según fracaso virológico .....	29
Tabla 4. Coeficiente de correlación entre edad y carga viral con fracaso virológico.....	30
Tabla 5. Análisis estadístico de factores asociados a fracaso virológico en pacientes con infección por VIH, en el Hospital Santa Rosa, periodo 2014-2019 .....	30

## **LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1. Edad al diagnóstico, según fracaso virológico .....	28
Gráfico 2. Carga viral basal, según fracaso virológico.....	29

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo 1 Matriz de consistencia .....	40
Anexo 2 Operacionalización de variables .....	42
Anexo 3 Ficha de recolección de datos .....	45
Anexo 4 Acta de aprobación del proyecto de tesis.....	46
Anexo 5 Carta de compromiso del asesor .....	47
Anexo 6 Aprobación del proyecto de tesis por el Secretario Académico .....	48
Anexo 7 Carta de aceptación de ejecución de la tesis la sede hospitalaria .....	49
Anexo 8 Acta de aprobación del borrador de tesis.....	50
Anexo 9 Índice de similitud TURNITIN.....	51
Anexo 10 Certificado Curso taller para la titulación por tesis .....	52



# CAPÍTULO I

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1. Planteamiento del problema

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH) es un serio problema de salud pública: genera un impacto económico decreciente, no solo por el costo elevado que implica la atención sanitaria, sino porque afecta a la población productiva (de 20 a 45 años) que es la responsable del crecimiento sostenible del país<sup>(1)</sup>.

A nivel mundial, el número de personas que son portadoras de VIH asciende a 38 millones, de los cuales 25.4 millones reciben terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Sin embargo, solo el 57% alcanza supresión virológica. En Latinoamérica, la infección por VIH asciende 3.7 millones<sup>(2)</sup> de los cuales, en Perú, 87 mil personas, entre niños y adultos, viven con VIH y 67 mil reciben en tratamiento antirretroviral<sup>(3)</sup>. Para el año 2016, solo el 35% reportó carga viral indetectable<sup>(4)</sup>.

La tendencia mundial respecto a la mortalidad relacionada con el VIH revela el notable éxito del tratamiento antirretroviral y de otras medidas preventivas. Las muertes alcanzan cifras de 0.7 millones anual que representa disminución del 51% desde el año 2000<sup>(2)</sup>. A pesar de estos avances, el SIDA sigue siendo una causa importante de muerte y las tendencias mundiales enmascaran las variaciones regionales y subregionales persistentes. El sida es la sexta causa principal de muerte a nivel mundial<sup>(5)</sup>.

De similar manera, en nuestro país, donde según la Organización según el Análisis de Situación de salud de VIH/SIDA<sup>(6)</sup>, en el 2011, el VIH/SIDA ocupa el octavo lugar como causa de fallecimiento en la población joven siendo, responsable del 63% de las muertes en pacientes VIH entre edades 25 y 44 años. El impacto sobre la mortalidad temprana entre los años 2000 y 2011, la tendencia es decreciente, con una disminución marcada a partir del año 2006, posterior a la implementación del TARGA en el país. Tendencia similar en la tasa de mortalidad. Para el 2011, se estimaron 36 060 AVPP por defunciones debidas al VIH/SIDA, y 121 AVPP por 100 000 habitantes.

En el 2012, se perdieron 91,9 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en todo el mundo a causa del VIH/SIDA, solo superado por la diarrea en términos de morbilidad por enfermedades infecciosas y el séptimo en general. Representa una disminución del 9,6 por ciento con respecto a 2000. En el análisis por región, África suma 66.8 millones de AVAD perdidos (72.7%); Asia sudoriental, 11,8 millones (12,8%); Europa, 4,5 millones (4.9%); Mediterráneo Oriental, 2 millones (2,2%); Pacífico Occidental, 3.3 millones (3.6%); y las Américas, 3.5 millones (3,8%). Los datos de la carga mundial de morbilidad presentan valores absolutos más bajos para los AVAD (69,4 millones en 2013), pero muestran una disminución similar entre 2000 y 2013<sup>(5)</sup>.

Debido a este panorama, la Organización Mundial de la Salud creó los objetivos 90-90-90 para poder erradicar la pandemia del VIH. Se constituyen por fortalecimiento de

medidas para alcanzar que al año 2020 el 90% de personas que viven con VIH conozcan su estado serológico, el 90% reciba tratamiento antirretroviral y de ellas el 90% tenga supresión virológica<sup>(7)</sup>. No obstante, existen factores que dificultan conseguir los objetivos. Estos responden a índole psicosociales, socioeconómicos y clínicos cuyo efecto es aumentar la carga viral pese a la terapia antirretroviral, a lo cual se denomina falla o fracaso virológico. Esto obliga a cambiar progresivamente las combinaciones de fármacos hasta llegar al uso de las llamadas terapias de salvamento o de rescate<sup>(8,9)</sup>. Por lo tanto, identificar los factores que contribuyen a estos sería la clave para alcanzar los objetivos.

El estudio del fracaso virológico es complejo. Puede deberse a resistencia primaria a antirretrovirales como a otras causas<sup>(10)</sup>. Los factores relacionados dependen tanto del contexto psicosocial, socioeconómico como clínicos. La identificación de factores de riesgo individual en cada paciente ayuda al desarrollo de indicadores de alerta temprana a falla virológica para brindarles un seguimiento más específico de carga viral, en especial para aquellos programas que carecen de recursos para realizarlo sistemáticamente<sup>(9)</sup>. Asimismo, podría ayudar al desarrollo de medidas preventivas destinadas a mejorar el abordaje clínico y así aumentar la durabilidad del primer régimen terapéutico de antirretrovirales. Es por ello, el presente estudio tiene como objetivo determinar los factores asociados a fracaso virológico en pacientes portadores de VIH que reciben terapia antirretroviral de gran actividad.

## **1.2. Formulación del problema**

¿Qué factores se asocian a fracaso virológico en pacientes VIH en terapia antirretroviral de gran efectividad (TARGA), en el hospital Santa Rosa, en el periodo 2012-2019?

## **1.3. Justificación de la investigación**

Actualmente no existen suficientes estudios en nuestro país para estimar la tasa de incidencia de falla virológica, así como la caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes que han cursado con ello. Se busca que el presente proyecto de investigación llene dicho vacío de información.

En cuanto al impacto económico, el costo de los fármacos empleados en terapia de segunda línea es alto, al igual que el seguimiento de carga viral y estudios de genotipificación en casos de resistencia a antirretrovirales. En países de escasos recursos como el nuestro, donde la accesibilidad a dichas pruebas se ve comprometida, se espera que la investigación ayudase a determinar la población que requiere mayor monitoreo por riesgo a realizar fracaso virológico y así desarrollar y mejorar medidas preventivas para aumentar la durabilidad del primer esquema terapéutico.

## **1.4. Delimitación del problema: Línea de Investigación**

El presente proyecto de investigación se encuentra dentro de las Prioridades Sanitarias 2016-2021 en investigación del Instituto Nacional de Salud (INS) y de las prioridades de la Facultad de Medicina Humana-INICIB, específicamente en el ámbito de Enfermedades Transmisibles: ITS y VIH-SIDA.

## **1.5. Objetivos de la investigación**

### 1.5.1. Objetivo general

Determinar los factores asociados a fracaso virológico en pacientes VIH en terapia antirretroviral de gran efectividad (TARGA), en el Hospital Santa Rosa, en el periodo 2012-2019.

### 1.5.2. Objetivos específicos

- Determinar los factores sociodemográficos asociados a fracaso virológico
- Determinar los factores clínicos asociados a fracaso virológico

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1. Antecedentes de la Investigación

Bautista E.<sup>(11)</sup>, en su trabajo “Estado virológico-inmunológico y causas de falla virológica en pacientes con VIH/SIDA en el Tarea en el Hospital "Antonio Lenín Fonseca" de Enero 2009 a Enero 2014”, Con una población de 120 pacientes, 76 fueron valorables y de estos se encontró falla virológica en 31.6%. La falta de adherencia al tratamiento antirretroviral representa un riesgo de falla virológica 5 veces mayor en relación a los que son adherentes (OR 5, IC 95% 1.74-14.34,  $p < 0.001$ ).

En el cohorte realizado por Elvstam O, et al.<sup>(12)</sup>, “Virological failure and all-cause mortality in HIV-positive adults with low-level viremia during antiretroviral treatment”, realizado en Suiza y publicado en el año 2017, quisieron determinar si la carga viral baja está asociada con un riesgo a largo plazo de fracaso virológico y mortalidad por cualquier causa, respectivamente en paciente VIH positivos que recibieron tratamiento antirretroviral. Durante un seguimiento (mediana 6,5 años) de 7812 personas-año, se registraron 70 de 1015 pacientes con carga viral entre 50-199 copias/ml (6,9%) y 89 con carga viral entre 200-999 copias/ml (8,8%). De esto, los pacientes con carga viral entre 200-999 copias/ml se asociaron a falla virológica (RR 3.14 [IC 95%: 1.41–7.03,  $p < 0.01$ ]), mientras que aquellos con carga viral entre 50-199 copias/ml no lo fueron (RR 1.01 [IC 95%: 0.34–4.31,  $p = 0.99$ ]).

Hawkins C, et al.<sup>(13)</sup>, en el estudio “HIV virological failure and drug resistance in a cohort of Tanzanian HIV-infected adults”, publicado en el año 2016, evaluó la tasa de fracaso de antirretrovirales en adultos infectados por el VIH de Tanzania con acceso a la monitorización virológica del VIH de rutina, caracterizándose las mutaciones de resistencia a fármacos en un subconjunto de pacientes antes y después del inicio del TAR, y examinaron predictores de fracaso virológico y resistencia. De un total de 2403 pacientes, la falla virológica ocurrió en 14.9% (IC 95%: 13.2% –16.1%) de los pacientes en general y 11.0% (IC 95% 9.6% –12.4%) dentro de los 12 meses posteriores al inicio del TAR. En los análisis multivariados, los predictores significativos de fracaso virológico fueron un recuento bajo de células T CD4+ con RR 1.36 (IC 95% 0.97–1.92), 1.57 (IC 95% 1.13–2.19) y 1.16 (IC 95% 0.84–1.59) para pacientes con CD4 <50, 50-100 y 100-200 células/ml versus CD4  $\geq 200$  células / ml, respectivamente ( $p$  para tendencia = 0.01)] y no adherencia con RR 1.47 (IC 95% 1.14 –1.91,  $p = 0.004$ ). Hubo una tendencia hacia un mayor riesgo de FV en menores de 30 años en comparación con edades entre 30 a 40 años [RR 1.15 (IC 95% 0.88 - 1.51)] y menor riesgo entre los grupos de mayor edad [40 a 50 años versus 30 a 40 años, RR 0,89 (IC del 95%: 0,70 - 1,14) y  $\geq 50$  años versus 30 a 40 años RR 0,86 (IC del 95%: 0,59 - 1,27)] ( $p$  para la tendencia = 0,09).

En la investigación de Teira R, et al.<sup>(14)</sup>, “Very low level viraemia and risk of virological failure in treated HIV-1-infected patients”, estudio cohorte realizado en España y

publicado en el año 2017, en el cual se analizaron 4289 pacientes infectados con VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral después de Enero 1997. Entre los hallazgos, se evidenció que la incidencia de falla virológica fue significativamente mayor en pacientes con episodios de viremia transitoria > 200 copias/ml (RR 4.079; IC del 95%: 2.743–5.852) que en pacientes con supresión persistente (RR 1.745; IC del 95%: 1.122–2.645).

Hailu G, et al.<sup>(15)</sup>, en el estudio retrospectivo publicado en el año 2018, “Virological and immunological failure of HAART and associated risk factors among adults and adolescents in the Tigray region of Northern Ethiopia” el cual analizó a 260 pacientes en el periodo 2008–2016, se evidenció que la incidencia de fracaso virológico fue de 11,53% (n=30) y de esto la no adherencia al tratamiento fue el factor de riesgo más relevante [AOR 16.37 (IC 95%: 4.65–57.68, p <0.001)] en comparación con aquellos que tuvieron buena adherencia al tratamiento. A su vez pacientes con edad menor a 40 años tuvieron 4.43 más probabilidad de desarrollar fracaso virológico que aquellos que son mayores de 40 años [AOR=4.43 (IC 95%: 1.57–12.46, p = 0.005)]. Asimismo, el sexo masculino fue 4.6 veces más probable de experimentar fracaso virológico [AOR=4.60 (IC 95%: 1.72–12.33, p = 0.002)] en comparación con las mujeres. Además, pacientes con conteo de CD4+ <250 células/μL fueron 2.81 veces más probables de desarrollar fracaso virológico [AOR=2.81 (IC 95%: 1.051–7.51, p = 0.04)] en comparación con aquellos que tuvieron un conteo de CD4+ mayor en una mediana de tiempo de 36 meses de seguimiento en tratamiento antirretroviral.

En la investigación “Determinants of virological failure and antiretroviral drug resistance in Mozambique”, realizado por Rupérez M, et al.<sup>(16)</sup>, en el periodo febrero-marzo 2013 y publicado en el año 2015, se analizaron 332 pacientes de los cuales la tasa de fracaso virológico fue 24.4%. Los factores asociados con fracaso virológico incluyeron el inicio de tratamiento antirretroviral en el estadio III / IV de la OMS [OR 2.10 (IC 95% = 1.23 a 3.57), P = 0.003], edad más joven [OR 0.97 por año adicional (IC 95% = 0.94 a 1.00), P = 0.039] y baja adherencia al tratamiento [OR 2.69 (IC 95% = 1.39 a 5.19), P = 0.003].

Gianotti, et al.<sup>(17)</sup>, en el estudio “HIV DNA loads, plasma residual viraemia and risk of virological rebound in heavily treated, virologically suppressed HIV-infected patients”, realizado entre periodo 2009–2012, evidenció que 29 de 194 (15%) sujetos durante el seguimiento tuvieron rebote virológico. La carga viral al fracaso fue de 167 (81–1932) copias de ARN del VIH / ml. Los pacientes con viremia residual tenían mayor probabilidad de rebote virológico que aquellos con carga viral indetectable. En el análisis multivariante, el CD4 + (AHR por 100 células/μl más alto = 0.605; IC 95% 0,391–0,937; p 0.049), ratio detectable (AHR por 10% más alto = 1.464; IC 95% 1.093–2.078; p 0.019) y ARN del VIH actual (AHR (indetectable vs viremia residual) = 0.163; IC 95% 0.051–0.527; p 0.002) se asociaron independientemente con el rebote virológico.

Zoufaly A, et al.<sup>(18)</sup>, en la investigación “Virological failure after 1 year of first-line ART is not associated with HIV minority drug resistance in rural Cameroon”, realizada en el año 2014, de los 300 sujetos estudiados, 38 tuvieron fracaso virológico (16%). Se detectó al menos una mutación de resistencia a los medicamentos para el VIH-1 en 27/38 (71%) pacientes con falla virológica en el mes 12 mediante secuenciación de la población. En

24 pacientes (63%), se encontraron mutaciones asociadas con resistencia de alto nivel a cualquiera de los medicamentos recetados. En la regresión logística multivariable, el recuento basal de células CD4 menor a 100 células/mm<sup>3</sup> (OR 1.47, IC 95% 1.02–2.08, P=0.04) y la menor adherencia (OR por 1% menor 1.04, IC 95% 1.02–1.07, P, 0.001) se asociaron con un mayor riesgo de falla virológica.

Cesar C, et al.<sup>(19)</sup>, en el trabajo “Incidence of virological failure and major regimen change of initial combination antiretroviral therapy in the Latin America and the Caribbean: an observational cohort study”, desarrollado en 06 países latinoamericanos en el periodo 2000-2013, indicó que la incidencia acumulada de falla virológica (excluyendo Haití) fue 7.8% (IC 95% 7.2–8.5) a 1 año después del inicio del TAR, 19.2% (18.2–20.2) a 3 años después del inicio del TAR, y 25.8% (24.6–27.0) 5 años después del inicio del TAR. Los pacientes más jóvenes tenían más probabilidades de tener insuficiencia virológica que los pacientes mayores (HR 2.03 IC 95% 1.68-2.44; p<0.0001). Los pacientes con antecedentes de uso de drogas endovenosas tenían más probabilidades de tener falla virológica (HR 1.60 IC 95% 1.02-2.52; p<0.0001). En comparación con los regímenes basados en NNRTI, los regímenes basados en inhibidores de proteasa potenciados no se asociaron significativamente con un aumento de la falla virológica, mientras que otros regímenes tenían más probabilidades de tener falla virológica (HR 1.33 IC 95% 1.07/1.64; p<0.009).

Kyaw NT, et al.<sup>(20)</sup>, en la investigación “High rate of virological failure and low rate of switching to second-line treatment among adolescents and adults living with HIV on first-line ART in Myanmar, 2005-2015”, indicó que hubo 7.888 (34% de toda la cohorte) pacientes que fueron evaluados para la carga viral, y de estos 1032 (13%) cumplieron los criterios de falla virológica. La tasa de incidencia de falla virológica después de TAR de primera línea entre los evaluados fue de 3.2 por 100 años-persona de seguimiento (PYFU). El riesgo acumulado de falla virológica a los 5 años y 10 años después de comenzar el tratamiento antirretroviral entre los analizados fue del 17% y 22% respectivamente. Después de ajustar las covariables, los pacientes con estadio clínico 3 y 4, los pacientes con supresión inmune severa y moderada con recuento CD4 menor de 350 células/ $\mu$ l, los que habían tomado ART en una clínica privada antes de la inscripción, y aquellos que tenían un historial de pérdidas durante el seguimiento de la atención al menos una vez, se encontró que todos tenían un riesgo significativamente mayor de falla virológica en comparación con los grupos de referencia con HR de 1.3 (IC 95% 1.1-1.6, p<0.01), 2.6 (IC 95% 1.8-3.7, p<0.01), 2.0 (IC 95% 1.4-2.8, p<0.001), 2.2 (IC 95% 1.8-2.5, p<0.001) y 2.0 (IC 95% 1.5-2.8, p<0.001) respectivamente. Los pacientes que estaban divorciados o separados de sus cónyuges, que recibían TAR en sitios descentralizados y cuyo régimen de TAR de primera línea se modificó más de una vez, tenían un riesgo significativamente menor de fracaso. El género, la alfabetización, la situación laboral, el hecho de no tener un cuidador, el régimen de TAR inicial y la coinfección con hepatitis B o C no tuvieron una asociación significativa con el fracaso.

Alave J, et al.<sup>(21)</sup>, en su estudio “Factores asociados a falla virológica en pacientes infectados con VIH que reciben terapia antirretroviral en un hospital público del Perú”, publicado en el año 2013. Fue un trabajo tipo descriptivo exploratorio en el cual los

autores quisieron examinar las características clínicas y biológicas al ingreso y durante la TARGA de estos pacientes y, a través de un análisis multivariado, determinar cuáles de ellas se asocian de manera independiente con falla virológica. Se analizaron 1.478 registros de sujetos en TARGA, entre mayo de 2004 y diciembre de 2009 con al menos un control de carga viral luego de 24 semanas de terapia antirretroviral. El fracaso antirretroviral se asoció a jóvenes, uso de algún antirretroviral antes iniciar TARGA (OR 1.99, IC 95% 1.52-2.6), recuento de linfocitos CD4 < 100 al inicio del TARGA (OR 1.59, IC 95% 0.97-2.6), adherencia (OR 2.94, IC 95% 1.33-6.55) y estadio clínico (OR 1.58, IC 95% 1.2-2.06).

## 2.2. Bases teóricas

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) probablemente se propagó de primates no humanos a humanos de forma esporádica durante el siglo XX. Sin embargo, no fue hasta el año 1981 cuando el virus llamó la atención del mundo al reportarse el fallecimiento de un joven hombre homosexual a causa de infecciones oportunistas debido a un estado de inmunodeficiencia avanzada<sup>(22,23)</sup>. Nuevos casos se presentaron a nivel mundial, hasta un máximo estimado de 3.7 millones en 1997<sup>(24)</sup>.

Posterior a ello, diversas investigaciones inmunológicas revelan la presencia de un virus similar al HTLV-1, el cual produce disminución rápida de las células T CD4+ volviendo al paciente vulnerable a infecciones oportunistas. No es hasta en 1986, cuando el Comité de Taxonomía de Virus recomendó que dicho patógeno se le denominara Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)<sup>(22)</sup>.

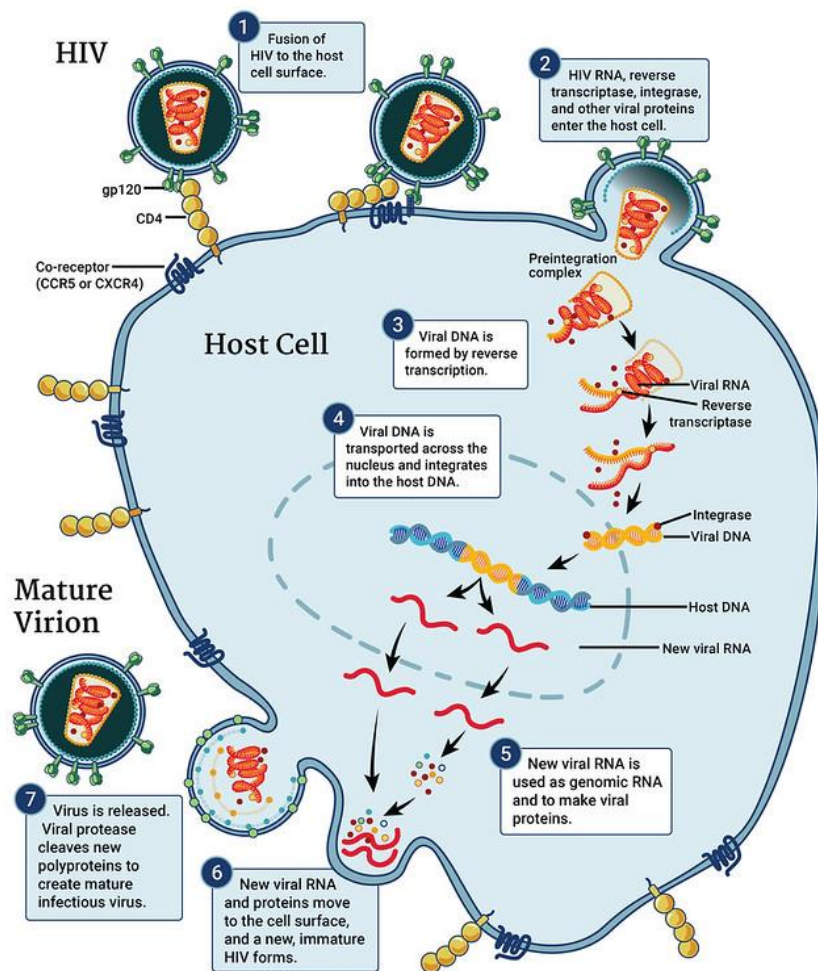
El VIH es un lentivirus, parte de la familia *Retroviridae* y se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2 que tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar. El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de SIDA mientras que el VIH-2, aunque también puede producir SIDA, se considera menos patogénico y menos transmisible. El VIH-2 se encuentra confinado principalmente a zonas del África occidental, aunque se han detectado algunos casos en Europa y EE.UU<sup>(25,26)</sup>.

Se estima que, en el 2019, aproximadamente 38 millones de personas a nivel mundial viven con el VIH. El número de nuevos infectados con VIH está en caída. En el 2019, se reportaron 1.7 millones nuevas infecciones, lo que representa disminución en 23% desde el 2010. Las muertes asociadas a VIH también han disminuido, siendo 0.7 millones en el año 2019, estimando así un descenso en 39% desde el 2010<sup>(2)</sup>.

La ampliación del acceso a antirretrovirales a nivel global, impulsada por la ambición de cumplir con los objetivos 90-90-90 para erradicar la epidemia del VIH para el año 2030, ha producido un importante progreso. En el 2018, 23.3 millones recibieron tratamiento antirretroviral, alcanzado así una cobertura al 62%, y de estos, el 53% alcanzó supresión virológica<sup>(2,27)</sup>.

El VIH está presente en la sangre y fluidos en individuos infectados, pudiéndose transmitir vía sexual, parenteral, perinatal o mediante la lactancia materna. Después de la infección, la viremia del individuo es detectable en el plasma mediante amplificación de ARN viral o detección de la proteína core p24<sup>(26)</sup>.

La envoltura vírica se conforma por diversas proteínas, destacando la glicoproteína Env, que a su vez se compone por las glicoproteínas gp120 y gp41. Esta estructural es de suma importancia al momento de anclarse a la célula diana linfocitos T CD4+, así como conferirle ventaja biológica relacionada con la dificultad para neutralizar el VIH-1. La glicoproteína gp120 experimenta un cambio conformacional al interactuar con la molécula CD4+ la cual se encuentra en la superficie de linfocito T, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Para que el VIH ingrese a células hospedera requiere interacción con correceptores, típicamente los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. Estos se expresan diferencialmente en algunos subconjuntos de células T. El CCR5 se expresa en niveles altos en los linfocitos T de memoria, pero no en los linfocitos T vírgenes; mientras que el CXCR4 se expresa en ambos. El doble reconocimiento de receptores induce la exposición de la zona fusogénica amino-terminal del gp41, permitiendo la fusión de las membranas viral con la celular y la entrada del virus<sup>(23,25)</sup> (Gráfico 1).



**Gráfico 1.** Replicación viral del VIH.

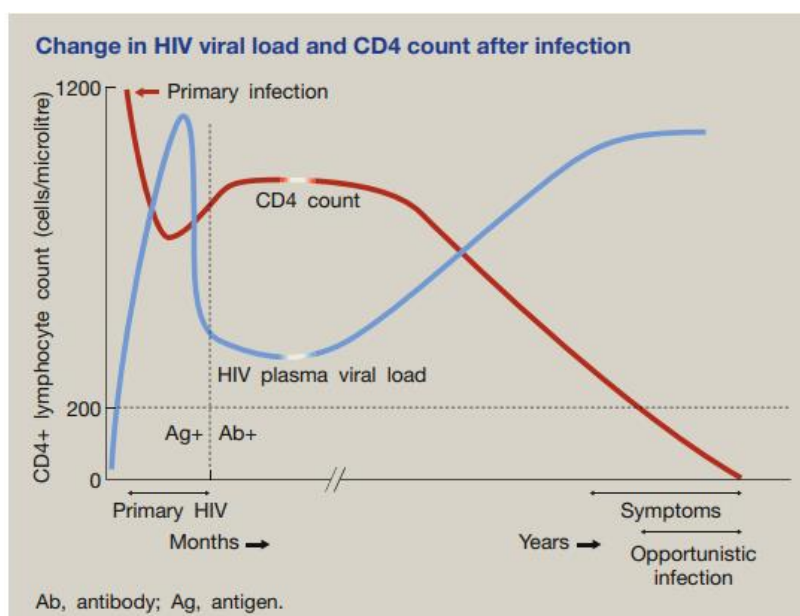
Fuente: National Institute of Allergy and Infection Diseases (2018)

Una vez en el citoplasma, la enzima transcriptasa reversa actúa en el ARN viral generando una versión de ADN de doble cadena, el cual ingresa al núcleo, en donde por medio de la enzima integrasa inserta el ADN viral dentro del genoma de la célula infectada. Posterior



ello, se transcriben largas cadenas de proteínas y mARN. Se ensamblan nuevos viriones inmaduros (no infecciosos) en la membrana plasmática y brotan de la superficie celular. La enzima proteasa rompe las cadenas proteicas largas, creando la forma madura del virus (infecciosa)<sup>(22)</sup>.

Inicialmente, hay altos niveles de virus de VIH circulante, el resultado de una rápida replicación en las células infectadas. Durante este período, los pacientes pueden ser sintomáticos con características de infección primaria por VIH. Después de que se ha desarrollado un anticuerpo específico, los niveles virales disminuyen para alcanzar un estado estable, y los pacientes generalmente permanecen asintomáticos durante varios años. Con el tiempo, el número de linfocitos T CD4+ disminuye gradualmente debido a la muerte viral, la apoptosis y la activación de los linfocitos T CD8+. Los niveles de células CD4+ eventualmente disminuyen a un punto donde la inmunidad mediada por células se ve afectada, y el individuo se vuelve susceptible a infecciones oportunistas, nefropatía asociada al VIH, demencia y cánceres (**Gráfico 2**)<sup>(22)</sup>.



**Gráfico 2.** Infección del VIH: curso de la carga viral y recuento de linfocitos CD4+.

Fuente: Melhuish A, Lewthwaite P. Natural history of HIV and AIDS. Medicine (Baltimore). 2018 Jun 1;46(6):356–61

En ausencia de una cura, el objetivo del tratamiento del VIH es suprimir al máximo la replicación viral y mantener el VIH-1 en plasma por debajo del nivel de detección con antirretrovirales (ART). Además, dado que el tratamiento antirretroviral no elimina el provirus no replicante, el tratamiento de por vida es obligatorio para garantizar la supresión viral. El éxito general de un régimen de ART se puede ver en términos de su capacidad para suprimir la replicación viral sin resistencia<sup>(28)</sup>.

Los esquemas terapéuticos consisten en la combinación de tres fármacos antirretrovirales, de los cuales dos de ellos corresponden a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), siendo de elección la tercera droga entre las familias de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores de la integrasa (INSTI). El esquema se plantea de acuerdo a las características

individuales de cada paciente, del escenario clínico (naive, rescate, simplificación) y de la posibilidad de resistencia frente a algunos fármacos<sup>(29)</sup>. Sin embargo, se registran casos donde hay incapacidad de conseguir o mantener la supresión de la replicación viral ante una indicación terapéutica lo que se denomina fracaso o falla virológica<sup>(30)</sup>.

En Perú, el fracaso virológico se identifica cuando la carga viral se encuentra mayor a 1000 copias/ml a los 06 meses de tratamiento, o en casos cuando la carga viral se encontraba previamente indetectable y luego se torna mayor a 1000 copias/ml en dos mediciones consecutivas con un intervalo de 04 semanas, con mínimo de 06 meses de tratamiento<sup>(30)</sup>. Se dice que existe un rebote virológico cuando la viremia oscila entre 200 y 1000 copias/ml en al menos 02 medidas de RNA VIH después de un periodo de supresión. También existen episodios aislados y transitorios de viremia de bajo grado (entre 50-1000 copias/ml), conocidos como blips, los cuales pueden significar solo una variación de laboratorio o escapes de replicación viral<sup>(10,30)</sup>.

La mayoría de los regímenes ART utilizados para la terapia de primera línea son lo suficientemente potentes como para bloquear completamente la replicación del VIH-1 y tienen una barrera genética a la resistencia lo suficientemente alta como para mantener la supresión virológica a largo plazo. En la mayoría de casos, la falla virológica se debe a adherencia incompleta que expone el virus de un paciente a los niveles de ARV supresores incompletos capaces de ejercer una presión selectiva del medicamento<sup>(31)</sup>. Sin embargo, también puede suscitarse falla virológica en pacientes sin resistencia a antirretrovirales y con buena adherencia a estos, lo cual es raro. Usualmente se debe a interacción con otros fármacos, alimentos, así como anomalías médicas y anatómicas que alteren la absorción pudiendo producir concentración sérica baja<sup>(10)</sup>.

De entre los aspectos clínicos, la carga viral al diagnóstico, el estadio clínico, el tiempo para lograr supresión virológica se confirman como factores asociados a fracaso virológico. De estos cabe resaltar que en el estudio de Raffi F, et al<sup>(32)</sup>. Se describe una relación entre el nivel de ARN basal del VIH-1 y el tiempo hasta el rebote virológico, habiéndose encontrado altamente significativas cuando la carga viral se encontraba por encima de 1000 copias/ml. Esto confirma que dicho umbral usado para definir pacientes con mayor riesgo de fracaso del tratamiento es relevante para la práctica clínica.

El fracaso virológico obedece también diversos factores psicosociales y contextuales como la edad temprana, el apoyo social deficiente, el estigma interno del VIH, las reacciones adversas a los medicamentos, el consumo de alcohol y la depresión. Estos ha sido documentados como predictores de fracaso virológico<sup>(28)</sup>. El estudio de grupos de riesgo, siendo los más destacados la edad temprana al diagnóstico e inicio de tratamiento antirretroviral, conducta sexual de riesgo y nivel socioeconómico, ayudaría a priorizar futuras estrategias de prevención<sup>(12,13,15-17,33)</sup>.

### **2.3. Definición de conceptos operacionales**

- Edad: Número de años al momento de iniciar TARGA
- Sexo: Género señalado en el documento de identidad del paciente

- Grado de instrucción: Nivel de estudios alcanzado, pudiendo ser primaria, secundaria o superior (sea técnico o universitario).
- Conducta sexual de riesgo: Prácticas sexuales que condicionan riesgo para adquirir infección por VIH. Puede ser hombre que tiene sexo con hombre (HSH), trabajador sexual, bisexual o polígamo.
- Abuso de sustancias: Consumo y dependencia de una droga u otra sustancia que acarrea problemas en la esfera física, mental y social. Diagnóstico realizado durante la evaluación psicológica del paciente al enrollarse en el programa.
- Carga viral basal: Carga viral más cercana al inicio de TARGA, menor de 90 días antes y no después de haberse iniciado tratamiento.
- Recuento CD4+: Recuento de CD4+ en sangre periférica más cercano al inicio del TARGA, menor de 90 días antes y 07 días después. Clasificación según la OMS en células/mm<sup>3</sup> dispuesta en tres rangos: <200, 200-349, 350-499, ≥500.
- Estadio clínico: Clasificación de síntomas asociados al VIH, según OMS, al enrolamiento del paciente. Puede ser estadio I, II, III o IV, siendo la última estadio SIDA.
- Coinfección con Tuberculosis: Positividad de pruebas diagnósticas para TBC al inicio o durante el TARGA.
- Coinfección con Hepatitis B: Positividad de HbsAg y Anti-core total al inicio o durante el TARGA.
- Abandono del tratamiento: Inasistencia del paciente a cita programada para entrega de 30 días de medicación.
- Adherencia al tratamiento: Evaluación realizada por médico infectólogo durante control del paciente. Sistema de autoreporte mayor a 95% se considera buena adherencia, mientras porcentaje menor es pobre adherencia.
- Efectos adversos de ARV: Efecto dañino no deseado post administración del tratamiento antirretrovirales que obligan a suspender o cambiar el esquema terapéutico.
- Fracaso virológico: Carga viral > 1000 copias/ml a los 06 meses de tratamiento, o previamente indetectables y luego se tornan >1000 copias/ml en dos mediciones consecutivas con un intervalo de 04 semanas, con mínimo de 06 meses de tratamiento.

## **CAPÍTULO III**

### **HIPÓTESIS Y VARIABLES**

#### **3.1. Hipótesis de la investigación**

##### **Hipótesis general**

Existen factores sociodemográficos y clínicos asociados a fracaso virológico en pacientes VIH que recibieron tratamiento TARGA, en el Hospital Santa Rosa, en el periodo 2012-2019.

##### **Hipótesis específicas**

- HE1: Los factores sociodemográficos como sexo, edad, grado de instrucción están asociados a fracaso virológico en pacientes VIH que recibieron tratamiento TARGA.
- HE2: Los factores clínicos como carga viral, recuento CD4, estadio clínico están asociados a fracaso virológico en pacientes VIH que recibieron tratamiento TARGA.

#### **3.2. Variables principales de la investigación**

##### **Variable dependiente**

- Fracaso virológico

##### **Variable independiente**

- Edad
- Sexo
- Grado de instrucción
- Conducta sexual de riesgo
- Abuso de sustancias
- Carga viral basal
- Recuento basal de CD4 basal
- Estadio clínico
- Coinfección con Tuberculosis
- Coinfección con Hepatitis B
- Efectos adversos de ARV
- Abandono del tratamiento
- Adherencia al tratamiento

## **CAPÍTULO IV**

### **METODOLOGÍA**

#### **4.1. Tipo y diseño de estudio**

El presente estudio fue de tipo cuantitativo porque se busca cuantificar datos para someterlos posteriormente a análisis estadístico; observacional, porque no se realizará intervención; analítico porque se busca asociación entre variables; y de tipo casos y controles porque se busca determinar, en forma retrospectiva, la asociación entre la exposición y la enfermedad.

#### **4.2. Población y muestra**

##### **Población**

La población estuvo constituida por pacientes VIH que iniciaron terapia antirretroviral de gran actividad en el programa Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS)/SIDA del Hospital Santa Rosa, en el periodo 2014-2019.

##### **Muestra**

El tamaño muestral fue determinado mediante el programa estadístico OpenEpi de acceso libre en internet ([http://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)). Se consideró el estadio SIDA como factor asociado para la frecuencia de exposición, la cual fue 63,6%(21). Nivel de confianza al 95%, potencia estadística del 80%, razón de controles por caso de 2:1 y OR teórico en 3.3. El cálculo final del tamaño de muestra ajustado con la prueba de Fleiss con corrección de continuidad fue de 147, dividido en 49 casos y 98 controles.

##### **4.2.1. Grupos de estudio**

- **Casos**

Paciente con diagnóstico de VIH con carga viral en plasma superior a 1000 copias/ml después de 06 meses de haber iniciado el tratamiento antirretroviral, o previamente indetectable y luego se torna mayor a 1000 copias/ml en dos mediciones consecutivas con un intervalo de 04 semanas, con mínimo de 06 meses de tratamiento (fracaso virológico).

- **Controles**

Paciente con diagnóstico de VIH con cargas virales menores a 1000 copias/ml a los 06 meses de haber iniciado tratamiento y durante controles sucesivos.

##### **4.2.2. Tipo de muestreo**

Se realizó muestreo aleatorio simple para la selección de la muestra.

### **4.2.3. Criterios de selección de la muestra**

#### **4.2.3.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que iniciaron TARGA entre Enero 2014 y Enero 2019.
- Pacientes con registro de cargas virales.

#### **4.2.3.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes que ingresa al programa con antecedente de transmisión vertical.
- Pacientes con seguimiento menor a 6 meses.
- Paciente sin registro de carga viral a 6 y 12 meses de haber iniciado el tratamiento antirretroviral.

### **4.3. Variables del estudio**

La variable dependiente será falla virológica la cual se define como carga viral en plasma mayor a 1000 copias/ml después de 06 meses de iniciado el tratamiento o previamente indetectable y luego se torna mayor a 1000 copias/ml en dos mediciones consecutivas con un intervalo de 04 semanas, con mínimo de 06 meses de tratamiento.

Las variables independientes consideradas para el presente estudio serán edad, sexo, grado de instrucción, población de riesgo, abuso de sustancias; carga viral y recuento de CD4+ al momento del diagnóstico, coinfección de TBC, hepatitis B al diagnóstico y durante el tratamiento TARGA; estadio clínico al diagnóstico de VIH; efectos adversos de ARV, abandonos de tratamiento y adherencia al TARGA.

#### 4.4. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Naturaleza	Escala	Indicador	Medición
Edad	Número años de vida transcurridos del paciente	Número de años al momento de iniciar TARGA	Independiente	Cuantitativa discontinua	De razón	Años biológicos	Años
Sexo	Característica sexual fenotípica desde el nacimiento	Género señalado en el documento de identidad del paciente	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Género orgánico	0= Femenino 1=Masculino
Grado de Instrucción	Nivel más elevado de estudios alcanzados	Nivel de estudios alcanzado	Independiente	Cualitativa politómica	Ordinal	Programa educativo	0=Analfabeta 1=Primaria 2=Secundaria 3=Superior
Conducta sexual de riesgo	Acto sexual en el cual una persona se expone a fluidos potencialmente contaminados con VIH.	Prácticas que condicionan riesgo para adquirir infección por VIH	Independiente	Cualitativa politómica	Nominal	Exposición de alto riesgo	0=Polígamos 1=HSH 3=Trabajadores sexuales 4=Bisexuales
Abuso de sustancias	Consumo y dependencia de una droga u otra sustancia que acarrea problemas en la esfera física, mental y social	Consumo dependiente de drogas (OH, marihuana, cocaína). Diagnóstico durante evaluación psicológica del paciente	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Adicciones	0=No 1=Sí
Carga viral	Número de copias replicadas del VIH circulando en plasma sanguíneo.	Carga viral más cercana al inicio de TARGA, menor de 90 días antes y no después de haberse iniciado tratamiento	Independiente	Cuantitativa discontinua	De razón	copias/ml	Carga viral

Recuento CD4+	Medición de linfocitos que tienen el marcador de superficie CD4 presentes en sangre total	Recuento de CD4+ más cercano al inicio del TARGA, menor de 90 días antes y 07 días después	Independiente	Cuantitativa discontinuar	De razón	células/ $\mu$ L	0=<200 1=200-349 2=350-499 3= $\geq$ 500
Estadio clínico	Clasificación clínica e inmunológica del VIH	Clasificación clínica, según OMS, durante primera visita	Independiente	Cualitativa politómica	Ordinal	Estadios	0=Estadio I 1=Estadio II 2=Estadio III 3=Estadio IV
Coinfección TBC	Presentación simultánea VIH y TBC	Positividad de pruebas diagnósticas para TBC al inicio o durante el TARGA	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Coinfección	0=No 1=Sí
Con-Infección VHB	Presentación simultánea VIH y VHB	Positividad de HbsAg y Anti-core total al inicio o durante el TARGA	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Coinfección	0=No 1=Sí
Efectos adversos de ARV	Efecto dañino no deseado por administración de un fármaco	Efecto dañino no deseada por ingesta de antirretrovirales que obliga a suspender o cambiar el esquema terapéutico	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Efectos adversos	0=No 1=Sí
Abandono de tratamiento	Condición en la cual el paciente no acude a recibir tratamiento por más de 30 días contiguos o cuando se le transfiere a otro establecimiento sin confirmación de su recepción	Inasistencia del paciente a cita programada para entrega de 30 días de medicación.	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Abandono	0=No 1=Sí



Adherencia a al tratamiento	Comportamiento de una persona con VIH que se ajusta a la toma adecuada de los medicamentos antirretrovirales.	Evaluación realizada por médico infectólogo durante control del paciente	Independiente	Cualitativa	Nominal	Adherencia	0= Pobre 1=Buena
Fracaso virológico	Persistencia de alta concentración de carga viral pese a tratamiento	Carga viral > 1000 copias/ml a los 06 meses de tratamiento, o previamente indetectables y luego se tornan >1000 copias/ml en dos mediciones consecutivas con un intervalo de 04 semanas, con mínimo de 06 meses de tratamiento.	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Condición virológica	0=No 1=Sí

#### **4.5. Técnicas e instrumento de recolección de datos**

Se aplicó la ficha de recolección de datos a las historias clínicas de cuyos pacientes cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

#### **4.6. Procesamiento de datos y plan de análisis**

El ordenamiento de los datos se realizó mediante una base en Microsoft Excel 2013. Se llevó control de calidad de los datos, buscando identificar y corregir valores atípicos, vacíos o no coherentes, contrastándolos contra 05 fichas de recolección de datos seleccionadas al azar.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS V 25.0 para Windows. Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas fueron analizadas según su normalidad y posteriormente descritas con medidas de tendencia central y dispersión, según el caso. Para el análisis bivariado se utilizó, en las variables cualitativas, la prueba Chi cuadrado; y en las cuantitativas, las pruebas de t de student o Coeficiente de correlación de Spearman, según sea el caso con un Intervalo de Confianza del 95% y un  $p < 0.05$  significativo. Posterior a ello, las variables fueron analizadas mediante a regresión logística utilizando Odds Ratio (OR) como medida de asociación. El análisis multivariado ajustado fue realizado a partir de las variables significativas del análisis bivariado.

## CAPÍTULO V

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 5.1. Resultados

Se obtuvo una población general de 659 pacientes, de los cuales se excluyeron 201 por no cumplir con los criterios de inclusión. Se identificaron 49 casos y 458 controles. Para el análisis estadístico, el tamaño muestral fue 147 pacientes, donde para los casos se evaluó a la totalidad hallada y a 98 controles, seleccionados previamente por aleatorización y emparejada según edad y sexo.

La **Tabla 1** resume las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes analizados. En el total de participantes, la mediana fue de 31 años. El 85% de los pacientes fueron varones. En el grupo que desarrolló fracaso virológico, el 46,9% de los pacientes tenía grado de instrucción secundaria; mientras en los controles, el 63,3% había cursado estudios superiores. La población de riesgo varía entre ambos grupos. En los casos, predomina la poligamia; mientras en los controles son los hombres que tienen sexo con hombres. El 82,3% del total de pacientes no mostraron tener abuso de sustancias. Predominó el recuento de basal de CD4<sup>+</sup> menor a 200 células/ml (49%). Entre los estadios clínicos de la infección por VIH, en los casos impera el estadio IV/SIDA con 51%, mientras en los controles es el estadio II con 34,7%. La coinfección con tuberculosis en quienes realizaron fracaso virológico se presentó en el 22,4% y con hepatitis B en el 22,4%. Tanto el abandono del tratamiento como la mal adherencia a este, preponderó en el grupo de casos con 53,1% por igual. Los efectos adversos de ARV se presentaron en el 8,2% de los pacientes.

**Tabla 1. Factores sociodemográficos y clínicos de los pacientes con infección por VIH en relación a fracaso virológico, en el Hospital Santa Rosa, periodo 2014-2019**

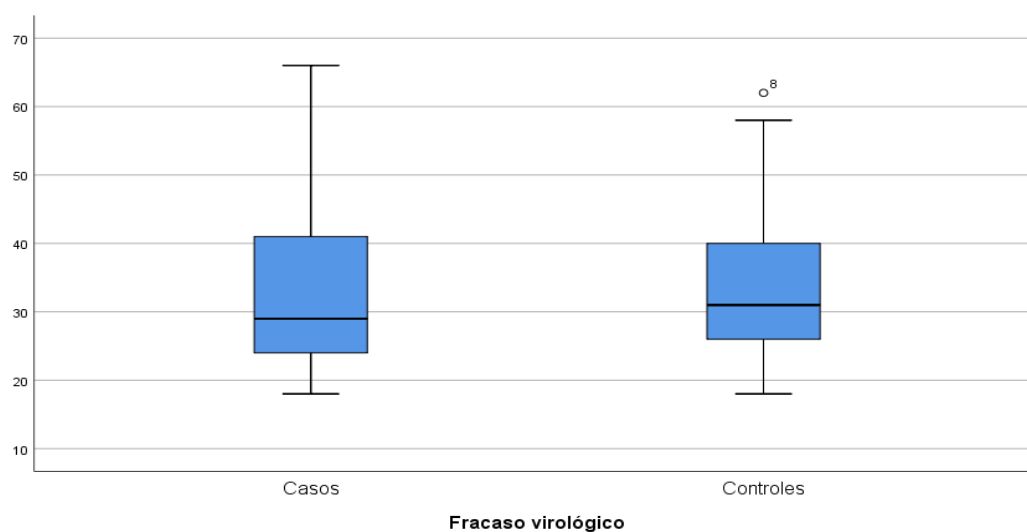
Factores	Fracaso virológico		
	Casos N=49	Controles N=98	Total N=147
<b>Edad al diagnóstico, mediana (RIC) – años</b>	29 (24-41)	31 (26-40)	31 (25-40)
<b>Género – no. (%)</b>			
Mujer	11 (22,4)	11 (11,2)	22 (15,0)
Varón	38 (77,6)	87 (88,8)	125 (85,0)
<b>Grado de instrucción – no. (%)</b>			
Primaria	4 (8,2)	4 (4,1)	8 (5,4)
Secundaria	23 (46,9)	32 (32,7)	55 (37,4)
Superior	22 (44,9)	62 (63,3)	84 (57,1)
<b>Población de riesgo – no (%)</b>			
PG	22 (44,9)	34 (34,7)	50 (38,1)
HSH	14 (28,6)	46 (46,9)	60 (40,8)
TS	3 (6,1)	4 (4,1)	7 (4,8)

Bisexual	10 (20,4)	14 (14,3)	24 (16,3)
<b>Abuso de sustancias – no. (%)</b>	16 (32,7)	10 (10,2)	26 (17,7)
<b>Carga viral basal, mediana (RIC) – copias/ml</b>	55949 (6302-331500)	67388 (9053-220014)	64059 (8624-223057)
<b>Recuento basal CD4<sup>+</sup> – no. (%)</b>			
Menor de 200	24 (49,0)	34 (34,7)	58 (39,5)
200-349	10 (20,4)	21 (21,4)	31 (21,1)
350-499	8 (16,3)	27 (27,6)	35 (23,8)
Mayor a 500	7 (14,3)	16 (16,3)	23 (15,6)
<b>Estadio clínico inicial – no. (%)</b>			
Estadio I	10 (20,4)	30 (30,6)	40 (27,2)
Estadio II	6 (12,2)	21 (21,4)	27 (18,4)
Estadio III	8 (16,3)	23 (23,5)	31 (21,1)
Estadio IV	25 (51,0)	24 (24,5)	49 (33,3)
<b>Coinfección TBC – no. (%)</b>	11 (22,4)	5 (5,1)	16 (10,9)
<b>Coinfección HVB – no. (%)</b>	11 (22,4)	16 (16,3)	27 (18,4)
<b>Abandono del tratamiento – no. (%)</b>	26 (53,1)	10 (10,2)	36 (24,5)
<b>Pobre adherencia a ARV – no. (%)</b>	26 (53,1)	9 (9,2)	35 (23,8)
<b>Efectos adversos de ARV – no. (%)</b>	4 (8,2)	14 (14,3)	18 (12,2)

Abreviaciones: RIC: rango intercuartil; PG: polígamos; HSH: hombres que tienen sexo con hombres; TS: trabajadores sexuales; TBC: tuberculosis; HVB: virus de hepatitis B; ARV: antirretrovirales

La edad al diagnóstico mediana en el grupo de casos fue de 29 años mientras que en el grupo de controles la edad al diagnóstico mediana fue de 31 años (**Gráfico 1**). Para verificar si esta variable presenta distribución normal se aplicó la prueba de Kolmogorov Smirnov. El resultado de esta prueba se presenta en la **Tabla 2**. Se observa que la edad al diagnóstico no presenta distribución normal ( $p < 0,05$ ). Para la comparación de la edad en los grupos de casos y controles se utilizó la prueba U de Mann Whitney cuyo resultado se presenta en la **Tabla 3**. Aquí observamos que no existe evidencia estadísticamente significativa para afirmar que la edad al diagnóstico es diferente entre los casos y controles.

**Gráfico 1. Edad al diagnóstico, según fracaso virológico**

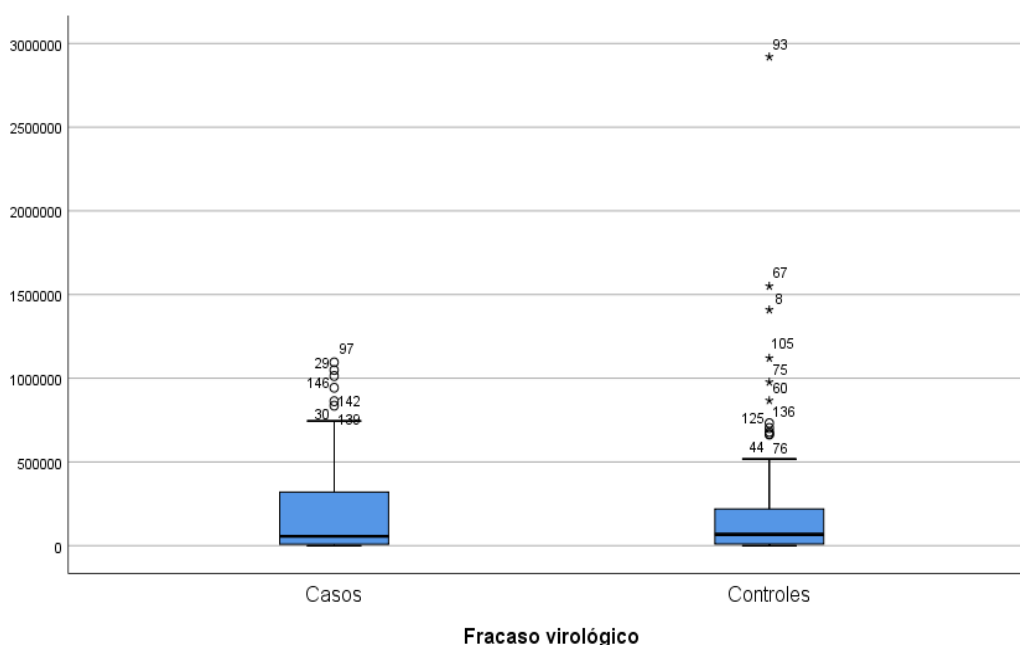


**Tabla 2. Pruebas de normalidad para edad al diagnóstico y carga viral, según fracaso virológico**

Factores	Fracaso Virológico	Kolmogorov Smirnov		
		Estadístico	gl	sig
Edad al diagnóstico	Casos	0,184	49	0,000
	Controles	0,107	98	0,007
Carga viral basal	Casos	0,285	49	0,000
	Controles	0,298	98	0,000

La mediana de la carga viral en los casos fue 55949 copias/ml, mientras que en los controles fue de 67388 copias/ml (**Gráfico 2**). Al analizar la distribución normal en los dos grupos, se observó que la carga viral no presenta distribución normal (ver **Tabla 2**). Para comparar la carga según los grupos de fracaso viral se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney (**Tabla 3**). Observando los resultados obtenidos podemos afirmar que no existe evidencia estadística para afirmar que la carga viral es diferente entre los casos y controles ( $p = 0,770$ ).

**Gráfico 2. Carga viral basal, según fracaso virológico.**



**Tabla 3. Comparación de la edad al diagnóstico y la carga viral, según fracaso virológico**

Factores	Fracaso Virológico	Rangos Promedios	U de Mann Whitney	p valor
Edad al diagnóstico	Casos	71,46	2276,5	0,609
	Controles	75,27		
Carga viral basal	Casos	72,55	2330,0	0,770
	Controles	74,72		

Con la finalidad de identificar la existencia de una relación no lineal entre la edad al diagnóstico y carga viral basal según los grupos de fracaso virológico, se aplicó la prueba Rho de Spearman. Los resultados se muestran en la **Tabla 4**. Aquí, observamos que no existe suficiente evidencia estadística para afirmar que exista una relación no lineal entre la edad al diagnóstico y carga viral basal según los grupos de fracaso virológico ( $p = 0,042$  y  $p = 0,024$ , para casos y controles respectivamente).

**Tabla 4. Coeficiente de correlación entre edad y carga viral con fracaso virológico**

Factores	Fracaso virológico	
	Coeficiente de correlación	<i>p</i>
Edad al diagnóstico	0,042	0,61
Carga viral basal	0,024	0,77

Los resultados del análisis estadístico de las variables asociadas a fracaso virológico se muestran en la **Tabla 5**. En el análisis bivariado, las variables con significancia estadística encontradas fueron: educación superior, abuso de sustancias, el estadio clínico 4/SIDA, coinfección TBC, abandono de tratamiento y la pobre adherencia a los antirretrovirales.

**Tabla 5. Análisis estadístico de factores asociados a fracaso virológico en pacientes con infección por VIH, en el Hospital Santa Rosa, periodo 2014-2019**

	Análisis bivariado			Análisis multivariado		
	COR	IC 95%	<i>p</i>	AOR*	IC 95%	<i>p</i>
Educación superior	0,47	0,24-0,95	0,034	-	-	-
HSH	0,45	0,22-0,94	0,033	-	-	-
Abuso de sustancias	4,27	1,76-10,34	0,001	-	-	-
Estadio clínico IV	3,21	1,55-6,63	0,001	2,60	1,06-6,39	0,038
Coinfección TBC	5,38	1,75-16,54	0,001	-	-	-
Abandono del tratamiento	9,95	4,20-23,55	<0,001	3,91	1,32-11,61	0,014
Pobre adherencia a ARV	11,18	4,61-27,11	<0,001	4,93	1,65-14,68	0,004

Abreviaciones: COR: OR bruto; OR ajustado; ARV: antirretrovirales

\*OR ajustado para sexo, grado de instrucción, conducta sexual de riesgo, recuento basal de CD4<sup>+</sup>, estadio clínico, coinfección hepatitis B, efectos adversos a antirretrovirales.

Después de ajustar las variables para probables variables de confusión en el análisis multivariado, el estadio IV-SIDA al diagnóstico (AOR 2,60; IC 95% 1,06-6,39), el abandono del tratamiento (AOR 3,91; IC 95% 1,32-11,61) y la mala adherencia a antirretrovirales (AOR 4,93; IC 95% 1,65-14,68) fueron asociadas significativamente con el fracaso virológico.

## 5.2. Discusión de resultados

La finalidad del estudio fue determinar características sociodemográficas y clínicas asociadas a fracaso virológico en pacientes con infección por VIH-SIDA que iniciaron o

reiniciaron TARGA en el Hospital Santa Rosa entre los años 2014 y 2019. Esto permitiría el desarrollo de intervenciones en la población de riesgo identificada como medida preventiva en lugares donde la accesibilidad para realizar monitoreo de la carga viral es limitada. Los factores encontrados fueron consistentes con el análisis de diversos trabajos publicados con anterioridad.

En el presente estudio, la mediana de la edad al momento de iniciar tratamiento antirretroviral fue de 31 años. Sin embargo, la correlación con fracaso virológico no demostró ser significativa. El resultado obtenido difiere de otros trabajos como el de Bayu y cols.<sup>(34)</sup>, en donde los pacientes cuya edad es menor de 35 tenían 152% mayor posibilidad de desarrollar fracaso virológico. Hallazgos similares fueron reportados en países como Etiopía<sup>(15)</sup> donde la probabilidad de desarrollar fracaso virológico fue más alta a medida que el paciente es más joven. Esta diferencia podría deberse a que en la muestra no hubo suficiente heterogeneidad entre las edades.

Respecto a la variable género, el sexo masculino predomina tanto en casos como controles en un 77,6% y 88,8% respectivamente. No obstante, no hubo significancia estadística. Empero diversas investigaciones denotan la existencia de asociación, como el estudio de Desta y cols.<sup>(35)</sup>, donde se expuso que el sexo masculino tiene 27% más riesgo de realizar fracaso virológico.

La educación superior pareció ser factor protector para el desarrollo de fracaso virológico. Sin embargo, al compararse con otras variables no se encontró diferencia estadística significativa. Este hallazgo es similar a otros estudios realizados<sup>(36)</sup>. Esto nos sugiere que, si bien el VIH suele afectar al nivel socioeconómico bajo, si el paciente está debidamente instruido, no afecta a la correcta toma de antirretrovirales.

Dentro de la población de riesgo, el grupo que destacó fueron los hombres que tienen sexo con hombres (HSH). No se encontró asociación con falla virológica en el análisis multivariado, pero fue el grupo con mayor prevalencia. Hasta la fecha, en Latinoamérica sigue concentrada la pandemia del VIH en los grupos de HSH y mujeres transgéneros (MT). Las cifras muestran que la prevalencia del VIH supera el 10% en estas poblaciones sin disminución en el número de nuevas infecciones por VIH en los últimos 15 años (los HSH representaron el 41% de las nuevas infecciones por VIH en 2017)<sup>(37)</sup>. Varios factores son responsables de estas bajas tasas, como el estigma social, las dificultades para acceder a los programas de atención médica, el miedo a la búsqueda de atención médica, la negación de la atención, trastornos emocionales y efectos adversos<sup>(38)</sup>. Aumentar la cobertura en el grupo, así como fomentar la buena adherencia, disminuiría los casos de fallas virológicas. En el trabajo de Liu y cols.<sup>(39)</sup> reporta que el 46% de los HSH no toma su medicación regularmente.

En cuanto al abuso de sustancias, se asocia al fracaso virológico de forma indirecta puesto que influye en la adherencia y abandono al tratamiento. Varios estudios respaldan la relación individual entre el abuso de sustancias, en cualquiera de sus formas sea endovenoso, consumo de alcohol, cocaína, entre otros, con el fracaso virológico<sup>(40-43)</sup>; al

producir adherencia subóptima al tratamiento antirretroviral<sup>(44)</sup>.

No se halló relación significancia estadística en cuanto a la carga viral inicial. El recuento basal de linfocitos T CD4 mostró relación, mas no se encontró en el análisis multivariado que pudiese predecir a futuro fracaso virológico. Los resultados difieren de los encontrados en estudios previos como en el de Zoufaly y cols.<sup>(18)</sup>, donde refieren que un conteo basal de CD4 bajo (menor a 100 células/mm<sup>3</sup>) otorga 47% más probabilidad de desarrollar fracaso virológico. Resultado similar al de Amour y cols.<sup>(45)</sup> quienes mencionan que tener nivel de células CD4 por debajo de 200 células/ $\mu$ l confiere 240% más riesgo.

El estadio clínico IV de la OMS, se evidenció asociación significativa con el evento. Es bien sabido que los estadios clínicos se relacionan de forma inversa con el nivel de linfocitos T CD4, la replicación y carga viral<sup>(16,46)</sup>. En un paciente inmunológicamente comprometido, la replicación viral incrementa en comparación con un inmunocompetente. A su vez, le confiere más vulnerabilidad a infecciones oportunistas, creando un círculo vicioso entre inmunidad y replicación viral<sup>(46)</sup>.

La coinfección con tuberculosis tiene una fuerte asociación con la falla virológica. El VIH requiere la expresión molécula de CD4 en la membrana del linfocito para poder anclarse, ingresar y cumplir su ciclo. La tuberculosis, así como las infecciones oportunistas, aumentan la expresión dicha molécula, acelerando así la pérdida de linfocitos T CD4+ y el incremento de la replicación del VIH en sangre<sup>(23,25,47)</sup>.

Si bien el estudio no demostró asociación con la coinfección con Hepatitis B, la literatura contrasta puesto que describe alta tasa de interrupción del tratamiento antirretroviral debido a hepatotoxicidad y brote del virus de la hepatitis B<sup>(48)</sup>. Yang y cols.<sup>(49)</sup> refieren que los pacientes con coinfección VIH/VHB alcanzan menos tasas de supresión virológica y de recuperación en comparación con pacientes mono infectados con VIH. Asimismo, destacan que la sobrevida y la tasa de mortalidad es mayor en los coinfectados.

Los efectos adversos de los antirretrovirales juega un papel crítico en la adherencia a la medicación<sup>(50)</sup>. Cesar y cols.<sup>(51)</sup> refiere que en Latinoamérica, una de las razones por las cuales se decidía cambiar el esquema terapéutico era por los efectos adversos.

La posibilidad de fracaso virológico fue 3,91 veces más en los pacientes que no acudieron a cita médica en comparación con quienes acuden rutinariamente. Estos hallazgos son compatibles con estudios en Etiopia<sup>(52)</sup> donde la falla virológica se asocia a abandono de tratamiento. Perder las citas médicas implica no tener medicación. Por lo tanto, resulta en pérdida de dosis y consiguiente pobre adherencia al tratamiento.

El factor de riesgo más destacable fue la pobre adherencia al tratamiento antirretroviral, confiriendo 393% más posibilidad de desarrollar fracaso virológico. Investigaciones similares<sup>(34,46,53)</sup> respaldan dicho resultado. La adherencia subóptima reduce la concentración plasmática de los antirretrovirales cuya función es la supresión de la replicación viral. Se le conferiría capacidad al virus de ejercer una presión selectiva del



medicamento suscitándose posteriormente resistencia<sup>(31)</sup>. Esto confirma que lograr una buena adherencia a largo plazo es la clave para lograr el éxito virológico<sup>(46)</sup>. Dado que la resistencia primaria a antirretrovirales se describe en el 3.9% de la población<sup>(54)</sup>, fue una variable no considerada en el estudio.

## **CAPÍTULO VI**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **6.1. Conclusiones**

Los factores sociodemográficos edad, género, grado de instrucción y conducta sexual de riesgo no demostraron tener asociación con el desarrollo de fracaso virológico en paciente VIH en TARGA.

Los factores clínicos estadísticamente significativos asociados a fracaso virológico fueron el estadio clínico IV, la pobre adherencia y el abandono al tratamiento antirretroviral.

#### **6.2. Recomendaciones**

Se recomienda fomentar las terapias psicológicas y el desarrollo de nuevas estrategias para aumentar el nivel de adherencia al tratamiento antirretroviral y nuevos métodos para monitoreo a distancia de los pacientes VIH para disminuir el abandono al programa.

Considerar implementar estrategias para disminuir la barrera para la prueba de carga viral, como descentralizar laboratorios, reducir costos del examen o incrementar la capacidad del laboratorio.

Se recomienda ampliar la temporalidad del estudio con el fin de obtener mayor número de casos debido a su baja prevalencia. A su vez, incluir mayor número de hospitales, tanto de Lima como provincia, con la finalidad de conseguir estadística nacional sobre el fracaso virológico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garro G, Vargas J, Calle2 J. Registro de usuarios del servicio de TARGA en establecimientos de salud seleccionados de Lima y Callao. *Bol - Inst Nac Salud*. 2012 Sep;18(9–10):170–3.
2. World Health Organization. Latest HIV estimates and updates on HIV policies uptake, July 2020 [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Aug 6]. Available from: [https://www.who.int/hiv/data/2019\\_global\\_summary\\_web\\_v2.pdf?ua=1](https://www.who.int/hiv/data/2019_global_summary_web_v2.pdf?ua=1)
3. UNAIDS. Country factsheets Peru 2019: HIV and AIDS estimates [Internet]. AIDSinfo | UNAIDS. 2019 [cited 2020 Aug 14]. Available from: <https://aidsinfo.unaids.org/#>
4. Organización Panamericana de la Salud. Sala de información y análisis en salud: Perú - VIH y SIDA [Internet]. [cited 2020 Aug 14]. Available from: <http://bvsper.paho.org/SIA/index.php/sala-de-situacion#/categorie/1/enfermedades-transmisibles>
5. Danforth K, Granich R, Wiedeman D, Baxi S, Padian N. Global Mortality and Morbidity of HIV/AIDS. In: *Major Infectious Diseases* [Internet]. 3rd ed. Washintong DC: The World Bank; 2017 [cited 2020 Aug 16]. p. 29–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525184/>
6. Dirección General de Epidemiología. Análisis de la Situación Epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú. Lima, Perú; 2013 Nov.
7. Kiweewa F, Esber A, Musinye 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*. 2019 Feb 11;14(2).
8. Díaz M, Ruibal I, Sánchez J. Fracaso del tratamiento antirretroviral y terapias de salvamento: Revisión actualizada. *Rev Cuba med* [Internet]. 2003 Aug [cited 2020 Aug 6];42(4). Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232003000400007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232003000400007&lng=es)
9. Marconi VC, Wu B, Hampton J, Ordóñez CE, Johnson BA, Singh D, et al. Early Warning Indicators for First-Line Virologic Failure Independent of Adherence Measures in a South African Urban Clinic. *AIDS Patient Care STDS*. 2013 Feb 11;27(12):657–68.
10. McCluskey SM, Siedner MJ, Marconi VC. Management of Virologic Failure and HIV Drug Resistance. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Jan 6;33(3):707–42.
11. Bautista Escoto MJ. Estado virológico-inmunológico y causas de falla virológica en pacientes con VIH/SIDA en el Tarea en el Hospital “Antonio Lenín Fonseca” de Enero 2009 a Enero 2014 [Internet]. [Nicaragua]: Universidad Nacional

Autónoma de Nicaragua; 2017 [cited 2020 Aug 6]. Available from:  
<https://repositorio.unan.edu.ni/5313/1/21767.pdf>

12. Elvstam O, Medstrand P, Yilmaz A, Isberg P-E, Gisslén M, Björkman P. Virological failure and all-cause mortality in HIV-positive adults with low-level viremia during antiretroviral treatment. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180761.
13. Hawkins C, Ulenga N, Liu E, Aboud S, Mugusi F, Chalamilla G, et al. HIV virological failure and drug resistance in a cohort of Tanzanian HIV-infected adults. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(7):1966–74.
14. Teira R, Vidal F, Muñoz-Sánchez P, Geijo P, Viciano P, Ribera E, et al. Very low level viraemia and risk of virological failure in treated HIV-1-infected patients. *HIV Med*. 2017;18(3):196–203.
15. Hailu GG, Hagos DG, Hagos AK, Wasihun AG, Dejene TA. Virological and immunological failure of HAART and associated risk factors among adults and adolescents in the Tigray region of Northern Ethiopia. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196259.
16. Rupérez M, Pou C, Maculuve S, Cedeño S, Luis L, Rodríguez J, et al. Determinants of virological failure and antiretroviral drug resistance in Mozambique. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(9):2639–47.
17. Gianotti N, Canducci F, Galli L, Cossarini F, Salpietro S, Poli A, et al. HIV DNA loads, plasma residual viraemia and risk of virological rebound in heavily treated, virologically suppressed HIV-infected patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;21(1):103.e7-103.e10.
18. Zoufaly A, Jochum J, Hammerl R, Nassimi N, Raymond Y, Burchard GD, et al. Virological failure after 1 year of first-line ART is not associated with HIV minority drug resistance in rural Cameroon. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Mar;70(3):922–5.
19. Cesar C, Jenkins CA, Shepherd BE, Padgett D, Mejía F, Ribeiro SR, et al. Incidence of virological failure and major regimen change of initial combination antiretroviral therapy in the Latin America and the Caribbean: an observational cohort study. *lancet HIV*. 2015;2(11):e492-500.
20. Kyaw NTT, Harries AD, Kumar AM V, Oo MM, Kyaw KWY, Win T, et al. High rate of virological failure and low rate of switching to second-line treatment among adolescents and adults living with HIV on first-line ART in Myanmar, 2005-2015. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171780.
21. 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 Infecto*. 2013 Feb;30(1):42–8.

22. Greene WC. A history of AIDS: Looking back to see ahead. *Eur J Immunol*. 2007 Feb 7;37(S1):S94–102.
23. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15035.
24. Fetting J, Swaminathan M, Murrill CS, Kaplan JE. Global Epidemiology of HIV. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Sep;28(3):323–37.
25. Delgado R. Virological characteristics of HIV. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Jan 1;29(1):58–65.
26. Melhuish A, Lewthwaite P. Natural history of HIV and AIDS. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb 7;46(6):356–61.
27. UNAIDS. Diagnostics access initiative to achieve the 90-90-90 treatment target. 2015 Apr.
28. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. *Lancet (London, England)*. 2018 May 5;392(10148):685–97.
29. Bernal F. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIRRETROVIRALES. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2016 Sep 1;27(5):682–97.
30. Ministerio de Salud. Norma Técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Lima, Perú; 2018 Apr.
31. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 Drug Resistance and Resistance Testing. *Infect Genet Evol [Internet]*. 2016 Jan 6;46:292–307. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5136505/>
32. Raffi F, Hanf M, Ferry T, Khatchatourian L, Joly V, Pugliese P, et al. Impact of baseline plasma HIV-1 RNA and time to virological suppression on virological rebound according to first-line antiretroviral regimen. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Feb 8;72(12):3425–34.
33. Paraskevis D, Nikolopoulos GK, Magiorkinis G, Hodges-Mameletzis I, Hatzakis A. The application of HIV molecular epidemiology to public health. *Infect Genet Evol*. 2016 Jan 6;46:159–68.
34. Bayu B, Tariku A, Bulti AB, Habitu YA, Derso T, Teshome DF. Determinants of virological failure among patients on highly active antiretroviral therapy in University of Gondar Referral Hospital, Northwest Ethiopia: A case-control study. *HIV/AIDS - Res Palliat Care*. 2017 Aug;9:153–9.
35. Desta AA, Woldearegay TW, Futwi N, Gebrehiwot GT, Gebru GG, Berhe AA, et al. HIV virological non-suppression and factors associated with non-suppression among adolescents and adults on antiretroviral therapy in northern Ethiopia: A

- retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2020 Jan;20(1):4.
36. Caseiro MM, Golegã AAC, Etzel A, Diaz RS. Characterization of Virologic Failure After an Initially Successful 48-Week Course of Antiretroviral Therapy in HIV/AIDS Outpatients Treated in Santos, Brazil. *BJID*. 2008;12(3):162–6.
  37. Luz PM, Veloso VG, Grinsztejn B. The HIV epidemic in Latin America: Accomplishments and challenges on treatment and prevention. Vol. 14, *Current Opinion in HIV and AIDS*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 366–73.
  38. Iacob SA, Iacob DG, Jugulete G. Improving the adherence to antiretroviral therapy, a difficult but essential task for a successful HIV treatment-clinical points of view and practical considerations. Vol. 8, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2017. p. 831.
  39. Liu AY, Hessol NA, Vittinghoff E, Amico KR, Kroboth E, Fuchs J, et al. Medication Adherence Among Men Who Have Sex with Men at Risk for HIV Infection in the United States: Implications for Pre-Exposure Prophylaxis Implementation. *AIDS Patient Care STDS*. 2014 Dec;28(12):622–7.
  40. Tran DA, Wilson DP, Shakeshaft A, Ngo AD, Doran C, Zhang L. Determinants of virological failure after 1 year's antiretroviral therapy in Vietnamese people with HIV: Findings from a retrospective cohort of 13 outpatient clinics in six provinces. *Sex Transm Infect*. 2014 Nov;90(7):538–44.
  41. Leierer G, Grabmeier-Pfistershammer K, Steuer A, Geit M, Sarcletti M, Haas B, et al. Factors Associated with Low-Level Viraemia and Virological Failure: Results from the Austrian HIV Cohort Study. Harrigan PR, editor. *PLoS One*. 2015 Nov 13;10(11):e0142923.
  42. Westergaard RP, Kirk GD, Richesson DR, Galai N, Mehta SH. Incarceration Predicts Virologic Failure for HIV-Infected Injection Drug Users Receiving Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct 1;53(7):725–31.
  43. Robison LS, Westfall AO, Mugavero MJ, Kempf MC, Cole SR, Allison JJ, et al. Short-term discontinuation of HAART regimens more common in vulnerable patient populations. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008 Nov;24(11):1347–55.
  44. Merlin JS, Westfall AO, Raper JL, Zinski A, Norton WE, Willig JH, et al. Pain, mood, and substance abuse in HIV: Implications for clinic visit utilization, antiretroviral therapy adherence, and virologic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Oct;61(2):164–70.
  45. Ndahimana J d. A, Riedel DJ, Mwumvaneza M, Sebuho D, Uwimbabazi JC, Kubwimana M, et al. Drug resistance mutations after the first 12 months on antiretroviral therapy and determinants of virological failure in Rwanda. *Trop Med Int Heal*. 2016 Jul;21(7):928–35.
  46. Ahmed M, Merga H, Jarso H. Predictors of virological treatment failure among

- adult HIV patients on first-line antiretroviral therapy in Woldia and Dessie hospitals, Northeast Ethiopia: a case-control study.
47. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Kallenius G. Tuberculosis and HIV coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Jul;5(7).
  48. Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol.* 2006;44:S25–7.
  49. Yang R, Gui X, Xiong Y, Gao S cheng, Yan Y. Impact of hepatitis B virus infection on HIV response to antiretroviral therapy in a Chinese antiretroviral therapy center. *Int J Infect Dis.* 2014 Nov;28:e29–34.
  50. Nachega JB, Marconi VC, Van Zyl GU, Gardner EM, Preiser W, Hong SY, et al. HIV Treatment Adherence, Drug Resistance, Virologic Failure: Evolving Concepts HHS Public Access. Vol. 11, *Infect Disord Drug Targets.* 2011.
  51. 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(6):e10490.
  52. Meshesha HM, Nigussie ZM, Asrat A, Mulatu K. Determinants of virological failure among adults on first-line highly active antiretroviral therapy at public health facilities in Kombolcha town, Northeast, Ethiopia: a case–control study. *BMJ Open.* 2020 Jul 1;10(7):e036223.
  53. Muri L, Gamell A, Ntamatungiro AJ, Glass TR, Luwanda LB, Battegay M, et al. Development of HIV drug resistance and therapeutic failure in children and adolescents in rural Tanzania. *AIDS.* 2017 Jan;31(1):61–70.
  54. 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 Peruvian HIV cascade of care and treatment View project Linking HIV and Antiretroviral Drug Resistance Surveillance in Peru: A Mo. *Artic JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(4):501–6.

## Anexo 1

### Matriz de consistencia

Problema	Objetivo	Hipótesis	Variables	Diseño Metodológico	Población y muestra	Técnica e Instrumentos	Plan de análisis de datos
<p><b>Problema Principal</b> ¿Qué factores se asocian a fracaso virológico en pacientes VIH en terapia antirretroviral de gran efectividad (TARGA), en el hospital Santa Rosa, en el periodo 2012-2019?</p>	<p><b>Objetivo General</b> Determinar factores asociados a fracaso virológico en pacientes VIH en terapia antirretroviral de gran efectividad (TARGA), en el Hospital Santa Rosa, en el periodo 2012-2019</p>	<p><b>Hipótesis principal</b> Existen factores asociados a fracaso virológico en pacientes VIH que recibieron tratamiento TARGA, en el Hospital Santa Rosa, en el periodo 2012-2019</p>	<p><b>Variables Independientes</b> Edad, sexo, grado de instrucción, conductas sexuales de riesgo, abuso de sustancias, carga viral, recuento de CD4+ al momento del diagnóstico, estadio clínico, efectos adversos de ARV, abandono de tratamiento y adherencia al TARGA</p>	<p>Estudio de casos y controles</p>	<p>Pacientes VIH en terapia antirretroviral de gran efectividad en el programa Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS)/SIDA del Hospital Santa Rosa, en el periodo 2014-2019</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>	<p>Estadística descriptiva Análisis bivariado y multivariado</p>
<p><b>Problema específico</b></p>	<p><b>Objetivos Específicos</b></p>	<p><b>Hipótesis específicas</b></p>	<p><b>Variable dependiente</b></p>				



<p>¿Qué factores sociodemográficos se asocian a fracaso virológico?</p> <p>¿Qué factores clínicos se asocian a fracaso virológico?</p>	<p>Determinar los factores sociodemográficos asociados a fracaso virológico</p> <p>Determinar los factores clínicos asociados a fracaso virológico</p>	<p>Los factores sociodemográficos están asociados a fracaso virológico en pacientes VIH que recibieron tratamiento TARGA.</p> <p>Los factores clínicos como carga viral, recuento CD4, estadio clínico están asociados a fracaso virológico en pacientes VIH que recibieron tratamiento TARGA</p>	<p>Fracaso virológico</p>				
--	--	---	---------------------------	--	--	--	--

## Anexo 2

### Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Naturaleza	Escala	Indicador	Medición
Edad	Número años de vida transcurridos del paciente	Número de años al momento de iniciar TARGA	Independiente	Cuantitativa discontinua	De razón	Años biológicos	Años
Sexo	Característica sexual fenotípica desde el nacimiento	Género señalado en el documento de identidad del paciente	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Género orgánico	0= Femenino 1=Masculino
Grado de Instrucción	Nivel más elevado de estudios alcanzados	Nivel de estudios alcanzado	Independiente	Cualitativa politómica	Ordinal	Programa educativo	0=Analfabeta 1=Primaria 2=Secundaria 3=Superior
Conducta sexual de riesgo	Acto en el cual una persona se expone a fluidos potencialmente contaminados con VIH.	Prácticas que condicionan riesgo para adquirir infección por VIH	Independiente	Cualitativa politómica	Nominal	Exposición de alto riesgo	0=Polígamos 1=HSM 2=UDE 3=Trabajadores sexuales 4=Bisexuales
Abuso de sustancias	Consumo y dependencia de una droga u otra sustancia que acarrea problemas en la esfera física, mental y social	Consumo dependiente de drogas (OH, marihuana, cocaína). Diagnóstico durante evaluación psicológica del paciente.	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Adicciones	0=No 1=Sí

Carga viral	Número de copias replicadas del VIH circulando en plasma sanguíneo.	Carga viral más cercana al inicio de TARGA, menor de 90 días antes y no después de haberse iniciado tratamiento	Independiente	Cuantitativa discontinua	De razón	copias/ml	Carga viral
Recuento CD4+	Medición de linfocitos que tienen el marcador de superficie CD4 presentes en sangre total	Recuento de CD4+ más cercano al inicio del TARGA, menor de 90 días antes y 07 días después	Independiente	Cuantitativa discontinuar	De razón	células/ $\mu$ L	0=<200 1=200-349 2=350-499 3= $\geq$ 500
Estadio clínico	Clasificación clínica e inmunológica del VIH	Clasificación clínica, según OMS, durante primera visita	Independiente	Cualitativa politómica	Ordinal	Estadios	0=Estadio I 1=Estadio II 2=Estadio III 3=Estadio IV
Coinfección TBC	Presentación simultánea VIH y TBC	Positividad de pruebas diagnósticas para TBC al inicio o durante el TARGA	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Coinfección	0=No 1=Sí
Con-Infeción VHB	Presentación simultánea VIH y VHB	Positividad de HbsAg y Anti-core total al inicio o durante el TARGA	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Coinfección	0=No 1=Sí
Efectos adversos	Efecto dañino no deseado por administración de un fármaco	Efecto dañino no deseada por ingesta de antirretrovirales que obliga a suspender o cambiar el esquema terapéutico	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Efectos adversos	0=No 1=Sí

Abandono de tratamiento	Condición en la cual el paciente no acude a recibir tratamiento por más de 30 días contiguos o cuando se le transfiere a otro establecimiento sin confirmación de su recepción	Inasistencia del paciente a cita programada para entrega de 30 días de medicación.	Independiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Abandono	0=No 1=Sí
Adherencia a al tratamiento	Comportamiento de una persona con VIH que se ajusta a la toma adecuada de los medicamentos antirretrovirales.	Evaluación realizada por médico infectólogo durante control del paciente	Independiente	Cualitativa	Nominal	Adherencia	0= Pobre 1=Buena
Fracaso virológico	Persistencia de alta concentración de carga viral pese a tratamiento	Carga viral > 1000 copias/ml a los 06 meses de tratamiento, o previamente indetectables y luego se tornan >1000 copias/ml en dos mediciones consecutivas con un intervalo de 04 semanas, con mínimo de 06 meses de tratamiento.	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Condición virológica	0=No 1=Sí





## ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis "FACTORES ASOCIADOS A FRACASO VIROLÓGICO EN PACIENTES VIH EN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD, EN EL HOSPITAL SANTA ROSA, PERIODO 2014-2019", que presenta el(la) Sr(Srta.) ALLISON GUISELLE ROMERO FARJE para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Mg. Willer David Chanduví Puicón  
ASESOR(A)

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas  
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, 14 de enero de 2020

## Carta compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de tesis de estudiante de Medicina Humana: **ROMERO FARJE, ALLISON GUISELLE**

### Me comprometo a:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el reglamento de grados y títulos de la Facultad de Medicina Humana- URP, capítulo V sobre el Proyecto de Tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis, Asesores y Jurados de Tesis.
4. Considerar **6 meses como tiempo máximo** para concluir en su totalidad la tesis, motivando a l estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que correspondan a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis .brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de su información ante el jurado del examen profesional.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

ATENTAMENTE



---

Mg. Willer David Chanduví Puicón

Lima, 14 de enero de 2020



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDU/CD

**Facultad de Medicina Humana**  
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N° 0376-2020-FMH-D

Lima, 28 de enero de 2020

Señorita  
**ROMERO FARJE ALLISON GUISELLE**  
Presente. -

**ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis**

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis **“FACTORES ASOCIADOS A FRACASO VIROLÓGICO EN PACIENTES VIH EN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD, EN EL HOSPITAL SANTA ROSA, PERIODO 2014-2019”**, presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 23 de enero de 2020.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,



*Hilda Jurupé Chico*  
Mg. Hilda Jurupé Chico  
Secretaria Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

*“Formamos seres humanos para una cultura de Paz”*





PERÚ

Ministerio  
de Salud

Dirección de Redes  
Integradas de Salud  
Lima Centro

Hospital  
Santa Rosa

Oficina de Apoyo a la  
Docencia e Investigación

Comité Metodológico  
de Investigación

## CONSTANCIA 009 - 2020 – CMI – HSR

### HOSPITAL SANTA ROSA

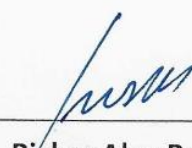
El Comité Metodológico de Investigación del Hospital Santa Rosa (CMI – HSR) oficializado a través de la **Resolución N°221-2018-DG-HSR-MINSA**, certifica que habiéndose levantado las observaciones solicitadas, el Proyecto de Investigación descrito a continuación, ha sido **APROBADO** con fecha 03 de Febrero del 2020.

**“FACTORES ASOCIADOS A FRACASO VIROLÓGICO EN PACIENTES VIH EN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD, EN EL HOSPITAL SANTA ROSA. PERIODO 2014 - 2019 “.** Con el código N° 20/001, presentado por la investigadora **ALLISON GUISELLE ROMERO FARJE**. Esta aprobación tendrá vigencia del **03 de Febrero del 2020 al 02 de Febrero del 2021**.

El investigador debe solicitar toda información que requiera para desarrollar su proyecto de investigación a la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación.

Asimismo, debe reportar el avance del estudio mensualmente y el informe final luego de terminado el mismo. Los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Pueblo Libre, 03 de Febrero del 2020

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Richar Alex Ruiz Moreno  
Jefe de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación  
Hospital Santa Rosa





UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas  
Oficina de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

## ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "Factores asociados a fracaso virológico en pacientes VIH en Terapia Antirretroviral de Gran Actividad, en el Hospital Santa Rosa, periodo 2014-2019", que presenta la Señorita ALLISON GUISELLE ROMERO FARJE para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

Dr. Jhony Alberto De La Cruz Vargas  
PRESIDENTE

Dr. Norka Rocio Guillén Ponce  
MIEMBRO

Dr. Sonia Lucía Indacochea Caceda  
MIEMBRO

Dr. Jhony De La Cruz Vargas  
Director de Tesis

Mg. Willer David Chanduví Puicón  
Asesor de Tesis

Lima, 13 de agosto de 2020

# Factores asociados a fracaso virológico en pacientes VIH en terapia antirretroviral de gran actividad, en el Hospital Santa Rosa, periodo 2014-2019

## INFORME DE ORIGINALIDAD

17%

INDICE DE SIMILITUD

13%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

10%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Andina del Cusco Trabajo del estudiante	1%
2	scielo.conicyt.cl Fuente de Internet	1%
3	eprints.ucm.es Fuente de Internet	1%
4	worldwidescience.org Fuente de Internet	1%
5	repositorio.unan.edu.ni Fuente de Internet	1%
6	www.dge.gob.pe Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Universidad Ricardo Palma Trabajo del estudiante	1%
8	Submitted to Universidad de San Martín de Porres	1%



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**MANUEL HUAMÁN GUERRERO**

**V CURSO TALLER PARA LA TITULACIÓN POR TESIS**

**CERTIFICADO**

Por el presente se deja constancia que la Srta.

**ROMERO FARJE ALLISON GUISELLE**

Ha cumplido con los requerimientos del curso-taller para la Titulación por Tesis, durante los meses marzo, abril, mayo, junio y julio del presente año, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el Título de la Tesis:

**“FACTORES ASOCIADOS A FRACASO VIROLÓGICO EN  
PACIENTES VIH EN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE  
GRAN ACTIVIDAD, EN EL HOSPITAL SANTA ROSA,  
PERIODO 2014-2019”**

Se extiende el presente certificado con valor curricular y válido por **06 conferencias académicas** para el Bachillerato, que considerándosele apta para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° del Reglamento vigente de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018

Lima, 11 de julio del 2019



Dr. Iván De La Cruz Vargas  
Director del Curso Taller



Dra. María del Socorro Alatriza-Gutiérrez Vda. de Bumbaren  
Decana