UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA ACADÉMICO DE MEDICINA

**FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA, FALLA INMUNOLÓGICA Y
VIROLÓGICA EN PACIENTES CON VIH EN TARGA EN UN HOSPITAL
NACIONAL DE REFERENCIA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2015.**

TESIS

Para optar el título profesional de Médico-Cirujano

AUTORES

Ayala Castro, Loel Hans (0000-0002-5520-375 9)

Yuncar Rojas, Kelly Adalupita (0000-0002-9760-1341)

ASESOR DE TESIS

Soto Tarazona, Alonso Ricardo (0000-0001-8648-8032)

Astocondor Salazar, Lilian Marita (0000-0002-2317-5319)

Lima, 09 de diciembre del 2019

Dedicatoria

*A Dios por habernos dado el don de vida y ser
guía de nuestros caminos. Y a nuestros padres
por su apoyo y amor incondicional, son
nuestra fuente de fortaleza y motivación para
obtener nuestros logros.*

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
MATERIALES Y MÉTODOS:	6
<i>Diseño de estudio</i>	6
<i>Población</i>	6
<i>Variables</i>	6
<i>Tamaño de muestra</i>	6
<i>Procedimientos</i>	7
<i>Análisis estadístico</i>	7
<i>Aspectos éticos</i>	8
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	9
CONCLUSIÓN	11
ÍNDICE DE TABLAS	12
Tabla 1: Descripción de las características de los pacientes con VIH en TARGA de un Hospital Nacional de Referencia durante el periodo 2010 – 2015.	12
Tabla 2.1: Análisis multivariado entre las características de los participantes y la falla virológica en pacientes con VIH en TARGA en un Hospital Nacional de Referencia durante el periodo 2010 – 2015.	13
Tabla 2.2: Análisis multivariado entre las características de los participantes y la falla inmunológica en pacientes con VIH en TARGA en un Hospital Nacional de Referencia durante el periodo 2010 – 2015.	14
Tabla 3: Análisis multivariado entre las características de los participantes y la supervivencia de pacientes con VIH en TARGA durante el periodo 2010 – 2015	15
ÍNDICE DE FIGURAS	16
FIGURA 1. Flujograma de selección: Registros clínicos de pacientes atendidos en el Hospital Daniel Alcides Carrión 2010-2015.	16
FIGURA 2. Curva de supervivencia de los pacientes con VIH en TARGA durante el periodo 2010-2015.	17
FIGURA 3. Análisis de supervivencia. a) Comparación entre prácticas sexuales, b) Comparación entre CD4 basal y c) Comparación entre esquemas TARGA	17
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

RESUMEN

Objetivos: Identificar los factores asociados a la supervivencia, falla inmunológica y virológica en los pacientes con VIH en TARGA (Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad) en un Hospital Nacional de Referencia en Lima, Perú.

Materiales y métodos: Estudio observacional de tipo cohorte retrospectivo con datos de pacientes mayores de 18 años que iniciaron tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) durante los años 2010 – 2015 y que tuvieron como mínimo 2 años de seguimiento. La falla virológica fue definida por la presencia de una carga viral mayor a 400 copias/ml a los seis meses de iniciado el tratamiento. La falla inmunológica fue definida por la ausencia de la elevación del recuento de CD4 en por lo menos 50 células por ml al año de tratamiento.

Resultados: Se analizaron 893 registros, la mediana de la edad fue de 40 años (RIC 33-48), el sexo masculino fue el más frecuente (75%), el 69% tiene el esquema TARGA basado en Efavirenz y la práctica sexual más frecuente fue la heterosexual (66%). Los factores asociados a menor mortalidad fueron el esquema TARGA basado en Efavirenz (HR=0,46; IC95% 0,31-0,67; $p<0,01$), el CD4 basal elevado (HR=0,60; IC95% 0,44-0,83; $p<0,01$) y la práctica sexual homosexual/bisexual (HR=0,63; IC95% 0,45-0,87; $p<0,01$). El factor asociado a menor probabilidad de falla virológica fue el esquema basado en Efavirenz (RR=0,54; IC95% 0,35-0,83; $p<0,01$). Los factores asociados a mayor probabilidad de falla inmunológica fueron el sexo femenino (RR=1,14; IC95% 1,01-1,30; $p=0,04$) y la práctica sexual homosexual/bisexual (RR=1,20; IC95% 1,06-1,36; $p<0,01$), mientras que un mayor recuento basal de CD4 se asoció a menor probabilidad (RR=0,99; IC95% 0,86-0,94; $p<0,01$).

Conclusiones: Los factores asociados a una mayor supervivencia fueron el esquema TARGA basado en Efavirenz, un mayor recuento de CD4 basal y la práctica sexual homosexual/bisexual. El factor asociado a una menor falla virológica fue el esquema TARGA basado en Efavirenz. El factor asociado a una menor falla inmunológica fue un mayor CD4 basal. Se debe considerar el diseño de intervenciones estimadas para disminuir la falla al tratamiento y la mortalidad en estos pacientes.

Palabras clave: VIH, falla virológica, falla inmunológica, supervivencia, TARGA (fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Objectives: To identify the factors associated with survival, immunological and virological failure in patients with HIV in HAART (Highly Active Antiretroviral Treatment) in a National Reference Hospital in Lima, Peru.

Materials and methods: Retrospective cohort observational study with data from patients over 18 years of age who started highly active antiretroviral therapy (HAART) during the years 2010 - 2015 and who had at least 2 years of follow-up. Virologic failure was defined as a viral load value above 400 copies/ml after six months on HAART. Immune failure was defined by the absence of elevated CD4 count in at least 50 cells per ml in a year of treatment.

Results: 893 records were analyzed, the median age was 40 years (RIC 33-48), the male sex was the most frequent (75%), 69% had Efavirenz-based HAART and the sexual practice that was more frequent was heterosexual (66%). The factors associated with lower mortality were Efavirenz-based HAART (HR = 0.46; 95% CI 0.31-0.67; $p < 0.01$), high baseline CD4 (HR = 0.60; 95% CI 0.44-0.83; $p < 0.01$) and homosexual / bisexual sexual practice (HR = 0.63; 95% CI 0.45-0.87; $p < 0.01$). The factors associated with the lowest probability of virological failure was Efavirenz-based HAART (RR = 0.54; 95% CI 0.35-0.83; $p < 0.01$). The factors associated with the highest probability of immune failure were female sex (RR = 1.14; 95% CI 1.01-1.30; $p = 0.04$) and homosexual / bisexual sexual practice (RR = 1.20; 95% CI 1.06-1.36; $p < 0.01$), while a higher baseline CD4 count was associated with a lower probability (RR = 0.99; 95% CI 0.86-0.94; $p < 0, 01$).

Conclusions: The factors associated with greater survival were Efavirenz-based HAART, a higher baseline CD4 count and homosexual / bisexual sexual practice. The factor associated with a minor virological failure was Efavirenz-based HAART. The factor associated with a lower immune failure was a higher baseline CD4. The design of estimated considerations to reduce treatment failure and mortality in these patients should be considered.

Keywords: HIV, virological failure, immune failure, survival, HAART (source: DeCS BIREME)

INTRODUCCIÓN

El Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tiene como objetivo la supresión de la carga viral (CV) y la recuperación del número de linfocitos CD4, por lo que ha contribuido a aumentar la supervivencia de los pacientes con VIH. Sin embargo, en algunos pacientes el tratamiento puede no tener los resultados esperados, teniendo como resultado una menor supervivencia o el desarrollo de falla virológica o inmunológica. La falla virológica se define como el fracaso para lograr la supresión de la carga viral mientras que la falla inmunológica se relaciona a la incapacidad de aumentar el recuento de CD4 después del inicio del TARGA. (1)

La identificación de factores de riesgo es importante para el diseño de intervenciones que contribuyan a reducir los fracasos terapéuticos que permitan actuar sobre los factores modificables y vigilar los no modificables a fin de optimizar el rendimiento de la terapia. Los factores que se han asociado a la falla virológica son la edad, el sexo, el uso de algún anti-retroviral antes de iniciar TARGA, infecciones oportunistas durante el TARGA, adherencia al tratamiento y un recuento de linfocitos CD4 <100 células/ml al inicio de TARGA (1-3). Con respecto a los factores relacionados a la falla inmunológica se encuentran el CD4 basal bajo previo a TARGA (<200 células), edad avanzada, presencia de co-infecciones, el tipo de esquema de TARGA y la interrupción del TARGA. (5-9) En cuanto a los factores asociados a una menor supervivencia en pacientes que inician TARGA se incluyen la edad, hábitos nocivos (alcohol, tabaco y drogas), aspectos socioeconómicos (10-14), comorbilidades, infecciones oportunistas (particularmente la tuberculosis), efectos adversos del TARGA y el estadio clínico de la enfermedad al inicio del tratamiento. (11)

En el Perú, se han encontrado estudios nacionales acerca de la falla virológica (3,26) pero muy pocos sobre supervivencia (21) y ningún estudio acerca de falla inmunológica. El presente estudio tuvo como objetivo identificar los factores asociados a la falla virológica e inmunológica así como a la supervivencia en pacientes con VIH en TARGA para la identificación de pacientes en riesgo y la toma de decisiones claves para mejorar la calidad de vida y pronóstico de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional de tipo cohorte retrospectivo llevado a cabo en un Hospital Nacional de Referencia del Ministerio de Salud en Lima, Perú.

Población

Se incluyeron a los pacientes adultos con VIH en TARGA mayores de 18 años al inicio del tratamiento, atendidos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2010-2015, y que tuvieron como mínimo 2 años de seguimiento. Se excluyeron a los pacientes con VIH que iniciaron TARGA en otra institución.

Variables

Variables de Resultado

La variable dependiente para el análisis de sobrevida fue el tiempo hasta el desarrollo del evento (muerte) definida por la fecha de defunción. La falla inmunológica fue definida como la ausencia de elevación del recuento de CD4 en por lo menos 50 células por ml al año de tratamiento. La falla virológica fue definida por la presencia de una carga viral mayor a 400 copias/ml a los seis meses de iniciado el tratamiento. (1)

Variables independientes

Se midieron la edad, sexo, esquema TARGA (sin cambio durante el seguimiento), recuento de CD4 basal, carga viral basal, práctica sexual, infección por virus de la hepatitis B, sífilis e infecciones oportunistas (candidiasis, tuberculosis, toxoplasmosis, criptococosis) que se obtuvieron en base a los datos consignados en el registro clínico al inicio del seguimiento.

Tamaño de muestra

Se realizó un censo con toda la población atendida en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2010-2015 por lo que estrictamente no fue necesario un cálculo de tamaño de muestra. Sin embargo, a efectos referenciales se presenta el cálculo para el cual se utilizó el programa OPENEPI versión 3.01. En cuanto a falla virológica, el cálculo se realizó basado en un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80% y un riesgo relativo (RR) para falla virológica de 1.81 para el factor de riesgo de nivel basal de CD4 al momento

de iniciar TARGA con una frecuencia del 21% en no expuestos. En base a ello, el número de pacientes incluidos sería de 500(3). Con respecto a falla inmunológica, el cálculo se realizó basado en un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80% y un riesgo relativo (RR) para falla inmunológica de 1.52 para el factor de riesgo de género masculino al iniciar TARGA con una frecuencia del 33.24% en no expuestos. En base a ello el número de pacientes incluidos sería de 804 (15). En lo concerniente a supervivencia, el cálculo se realizó en base a un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80% y un hazard ratio (HR) para supervivencia de 1.66 para el factor de riesgo de edad (30-39 años) al iniciar TARGA con una frecuencia del 22.5% en no expuestos. En base a ello el número de pacientes incluidos sería de 646 (16).

Procedimientos

Se empleó una base de datos obtenida a través de los registros clínicos electrónicos de los pacientes con VIH en TARGA del servicio de Infectología, los cuales fueron homogenizados y estandarizados teniendo en cuenta los factores de exclusión e inclusión para luego ser analizados (figura 1).

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo, las variables categóricas fueron presentadas como frecuencias y porcentajes, las variables numéricas como mediana y rango intercuartílico de acuerdo con su distribución, y la supervivencia fue graficada mediante la curva de Kaplan Meier.

En cuanto al análisis bivariado, la asociación de variables con falla virológica e inmunológica fue analizada en base al Test U de Mann Whitney para variables numéricas y Chi cuadrado o Test exacto de Fisher para variables categóricas, y para evaluar la asociación bivariada con supervivencia se utilizó el método de riesgos proporcionales de Cox (análisis crudo).

Finalmente, las variables con un valor de p menor o igual a 0.15 fueron ingresadas a un modelo multivariado, el cual también incluyó a las variables edad y género independientemente de su significancia estadística. Para el caso de falla virológica e inmunológica se realizó un modelo de regresión de Poisson con varianzas robustas para el cálculo de riesgo relativo (RR) con IC95%, y para las variables asociadas a supervivencia se realizó el método de riesgos proporcionales de Cox y se calcularon los hazard ratios (HR) correspondientes. La evaluación del supuesto de proporcionalidad de riesgos se realizó

mediante el gráfico de Nelson Aalen. Para obtener todos estos datos se utilizó el programa estadístico STATA versión 14 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) y del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC). Se solicitó el permiso correspondiente a la autoridad encargada del acceso de los registros clínicos electrónicos y se guardó la confidencialidad y anonimato de los datos, los cuales solo fueron vistos por los participantes del trabajo de investigación. Cabe mencionar que debido a que no hubo contacto con los pacientes no fue necesario un consentimiento informado.

RESULTADOS

De un total de 893 personas, la mediana de la edad fue de 40 años (RIC 33-48) y el sexo masculino fue el más frecuente (75%). El 69% tuvo un esquema TARGA basado en Efavirenz. La mediana del recuento CD4 basal fue de 206 células/ml (RIC 1-1244) y de carga viral basal fue de 5.05 log (RIC 4.51-5.53). La práctica sexual heterosexual fue la más frecuente (66%). Dentro de las infecciones más prevalentes se encontró la Tuberculosis pulmonar (7%). (Tabla 1)

Falla virológica

De un total de 450 pacientes con datos disponibles para el análisis, 90 (20%) tuvieron falla virológica. En el análisis bivariado, el único factor asociado a menor probabilidad de falla virológica fue el esquema TARGA basado en Efavirenz (RR=0,58; IC95% 0,38-0,89; $p=0,01$) en comparación con el esquema basado en Nevirapina. En el análisis multivariado, el esquema TARGA basado en Efavirenz (RR=0,54; IC95% 0,35-0,83; $p<0,01$) persistió asociado a menor probabilidad de falla virológica en comparación a los esquemas basados en Nevirapina y basados en inhibidores de proteasa (Tabla 2.1).

Falla inmunológica

De un total de 407 pacientes, 99 (24%) tuvieron falla inmunológica. En el análisis bivariado, un mayor recuento basal de CD4 (RR=0,90; IC95% 0,87-0,94; $p<0,01$) se asoció a una menor probabilidad de falla inmunológica y a una mayor carga viral basal (RR=1,09; IC95% 1,01-1,17; $p=0,01$) se asoció a una mayor probabilidad de falla inmunológica. En el análisis

multivariado, el género femenino (RR=1,14; IC95% 1,01-1,30; p=0,04) y la práctica sexual homosexual/bisexual (RR=1,20; IC95% 1,06-1,36; p<0,01) se asociaron a una mayor probabilidad de desarrollar falla inmunológica. En contraste, el recuento basal de CD4 elevado (RR=0,99; IC95% 0,86-0,94; p<0,01) se asoció a una menor probabilidad de desarrollar falla inmunológica (Tabla 2.2)

Supervivencia

La mortalidad al final del estudio (2015) fue del 20,3%. (Figura 2). En el análisis multivariado los factores asociados con una menor mortalidad fueron el esquema TARGA basado en Efavirenz (HR=0,46; IC95% 0,31-0,67; p<0,01), el CD4 basal (HR=0,60; IC95% 0,44-0,83; p<0,01) y la práctica sexual homosexual/bisexual (HR=0,63; IC95% 0,45-0,87; p<0,01) (Tabla 3). Los gráficos de Nelson Aalen fueron consistentes con el supuesto de proporcionalidad de riesgos. Asimismo, los pacientes con niveles de CD4 basal entre 200 a 350 tuvieron mayor supervivencia. (Figura 3)

DISCUSIÓN

Se encontró en una cohorte extensa de pacientes peruanos que el factor más consistentemente asociado a una menor probabilidad de falla virológica y una mayor supervivencia fue el esquema TARGA basado en Efavirenz. Asimismo, un mayor recuento basal de CD4 se asoció a una menor probabilidad de falla inmunológica y una mayor supervivencia.

La falla virológica en los pacientes con VIH en TARGA en el estudio fue del 20%, lo cual es comparable a diversos estudios internacionales que fluctúan la falla virológica entre 17,6% y 46% (17,18). En el único estudio peruano encontrado la falla virológica fue del 24% (3). En el presente estudio se evidenció que el tratamiento basado en Efavirenz se asoció a menor probabilidad de desarrollar falla virológica, este resultado es consistente con otros estudios donde se encontró que el régimen basado en Efavirenz se asoció a una mejor respuesta viral que el régimen basado en Nevirapina (19,27).

La falla inmunológica en los pacientes con VIH en TARGA fue del 24%, este valor es mayor al encontrado en otros estudios donde la falla inmunológica varía de 15 al 22% (20,21). En el presente estudio se encontró que el sexo femenino se asoció a una mayor probabilidad de falla inmunológica, lo que contrasta con la mayoría de estudios que muestra al sexo

masculino como factor asociado a una mayor probabilidad de falla inmunológica (22,23). Adicionalmente, la práctica sexual homosexual/bisexual se asoció a un mayor riesgo de desarrollar falla inmunológica, no habiéndose encontrado otros estudios que sean consistentes con este hallazgo. Por otro lado, el tener un CD4 basal mayor se asoció a una menor probabilidad de desarrollar falla inmunológica, lo cual es compatible con diversos estudios donde se demostraron que los que iniciaron tratamiento con un CD4 basal mayor lograron estabilizar sus niveles de CD4 luego del TARGA (21,22).

La mortalidad en los pacientes con VIH en TARGA a los 5 años de seguimiento fue del 20,3%, este valor es compatible al de diversos estudios donde la mortalidad se encuentra entre 19% y 21% (24,25). El esquema basado en Efavirenz se asoció a una mayor probabilidad de supervivencia. Aunque este hallazgo es compatible con un reciente estudio peruano (28), la mayoría de estudios no encontraron asociación. (29, 30) El CD4 basal entre 200 a 350 cels/ ml se asoció a una mayor supervivencia, lo cual es compatible con un estudio realizado en el Perú durante un periodo de 7 años, en el cual encontraron que aquellos que tuvieron un nivel de CD4 basal menor a 200 cels/ ml tuvieron un aumento de mortalidad (21). La práctica sexual homosexual/bisexual se asoció a una mayor supervivencia, lo cual puede deberse a que al ser un grupo de riesgo existen diferentes entidades y grupos de apoyo que brindan información sobre la promoción y provisión de cuidados sobre la enfermedad (32). Aunque este hallazgo es compatible con un estudio realizado en China (25), la mayoría de estudios no encontraron asociación (10, 31).

El presente estudio es la mayor cohorte nacional realizada que evalúa supervivencia, falla inmunológica y virológica, y contribuye con información relevante, puesto que no se cuentan con estudios suficientes sobre todo en cuanto a falla inmunológica y supervivencia en el Perú. Las principales limitaciones del estudio son que los resultados no necesariamente son extrapolables a otras instituciones de salud, al tratarse de una revisión retrospectiva no se contó con la totalidad de los datos. Otra limitación es la posible existencia de errores de registro. Por último, no se cuenta con evaluaciones formales de los grados de adherencia terapéutica. Idealmente para poder evaluar los factores asociados debería contarse con sistemas de monitoreo estrictos de adherencia a TARGA lo cual es una limitante en lugares con recursos limitados.

CONCLUSIÓN

Los factores a una mayor supervivencia fueron el esquema TARGA basado en Efavirenz, un mayor recuento basal de CD4 y la práctica sexual homosexual/bisexual. El esquema TARGA basado en Efavirenz se asoció a menor probabilidad de desarrollar falla virológica. La falla inmunológica se asoció al sexo femenino, un menor recuento basal de CD4 y la práctica sexual homosexual/bisexual. Se recomienda un monitoreo estricto de la adherencia y resultados de la terapia en aquellos pacientes donde se identifiquen estos factores a fin de optimizar el TARGA.

AGRADECIMIENTOS

El grupo de investigación agradece al Hospital Daniel Alcides Carrión y al jefe del servicio de Infectología por el apoyo logístico para realizar el estudio.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaramos no tener conflicto de interés en la publicación del artículo

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Descripción de las características de los pacientes con VIH en TARGA de un Hospital Nacional de Referencia durante el periodo 2010 – 2015.

Características de los participantes en el estudio	Total de participantes (n=893)
Edad	40 (33-48)
Sexo	
Masculino	666 (74,58)

Esquema TARGA	
Basado en Nevirapina	176(19,71)
Basado en Efavirenz	617(69,09)
Basado en Inhibidores de proteasa	97(10,86)
Otros	3(0,34)
Recuento de CD4Basal (Cels/ml)	206(104-1244)
Carga Viral Basal	5,05(4,51-5,53)
Infección por Virus de hepatitis B	
Sí	6(0,67)
Candidiasis	
Sí	18(2,02)
Tuberculosis(TB)	
TB Pulmonar	59(6,61)
TB Extrapulmonar	36(4,03)
Toxoplasmosis	
Sí	8(0,90)
Criptococosis	
Sí	6(0,67)
Sífilis	
Sí	4(0,45)
Práctica sexual	
Heterosexual	589(65,96)
Las variables categóricas se presentan como frecuencias y porcentajes. Las variables numéricas como mediana y rango intercuartílico.	

Tabla 2.1: Análisis multivariado entre las características de los participantes y la falla virológica en pacientes con VIH en TARGA en un Hospital Nacional de Referencia durante el periodo 2010 – 2015.

Característica	Análisis crudo			Análisis ajustado		
	RR	IC 95%	Valor p	RR	IC 95%	Valor p
Edad (años)	0,98	0,96-1	0,05	0,98	0,97-1,00	0,17
Sexo						
Masculino	Ref.			Ref.		
Femenino	1,18	0,78-1,78	0,43	1,01	0,64-1,58	0,96

Esquema TARGA						
Basado en Nevirapina	Ref.			Ref.		
Basado en Efavirenz	0,58	0,38-0,89	0,01	0,54	0,35-0,83	<0,01
Basado en Inhibidores de proteasa	1,15	0,62-2,13	0,65	0,81	0,39-1,68	0,58
Recuento de CD4 Basal (100 Cels/mL)	1,09	0,99-1,20	0,06	1,07	0,96-1,19	0,17
Carga Viral Basal (Log)	0,83	0,68-1,01	0,06	0,90	0,73-1,11	0,34
Práctica Sexual						
Heterosexual	Ref.			Ref.		
Homosexual/ Bisexual	0,70	0,46-1,05	0,08	0,69	0,43-1,12	0,14
Candidiasis						
No	Ref.			-		
Sí	0,34	0,05-2,33	0,27	-	-	-
Tuberculosis (TB)						
No	Ref.			-		
TB Pulmonar	1,30	0,69-2,45	0,41	-	-	-
TB Extrapulmonar	1,04	0,17-6,09	0,96	-	-	-
Infección por Virus de hepatitis B						
No	Ref.			-		
Sí	1,67	0,33-8,39	0,53	-	-	-

Se utilizó la Regresión de Poisson. Se ajustó por las variables edad, sexo, carga viral basal, CD4 basal y esquema TARGA.

Tabla 2.2: Análisis multivariado entre las características de los participantes y la falla inmunológica en pacientes con VIH en TARGA en un Hospital Nacional de Referencia durante el periodo 2010 – 2015.

Característica	Análisis Crudo			Análisis Ajustado		
	RR	IC95%	Valor P	RR	IC95%	Valor P
Edad (años)	0,99	0,99-1,00	0,27	0,99	0,99-1,00	0,11
Sexo						
Masculino	Ref			Ref		
Femenino	1,05	0,93-1,19	0,36	1,14	1,01-1,30	0,04

Esquema TARGA						
Basado en Nevirapina	Ref			Ref		
Basado en Efavirenz	1,08	0,91-1,28	0,33	1,17	0,98-1,40	0,06
Basado en Inhibidores de proteasa	1,03	0,77-1,36	0,82	1,21	0,92-1,59	0,15
Recuento de CD4 Basal (100 Cels/mL)	0,90	0,87 - 0,94	<0.05	0,90	0,86-0,94	<0,01
Carga Viral Basal (Log)	1,09	1,01-1,17	0,01	1.03	0,91-1,11	0,39
Práctica Sexual						
Heterosexual	Ref			Ref		
Homosexual/ Bisexual	1,10	0,99-1,23	0,06	1,20	1,06-1,36	<0,01
Candidiasis						
No	Ref			-		
Sí	1,01	0,75-1,37	0,91	-	-	-
Toxoplasmosis						
No	Ref			-		
Sí	1,32	0,25-1,40	0,06	-	-	-
Tuberculosis (TB)						
No	Ref			-		
TB Pulmonar	0,87	0,67-1,13	0,31	-	-	-
TB Extrapulmonar	0,98	0,55-1,73	0,95	-	-	-

Se utilizó la Regresión de Poisson. Se ajustado por las variables edad, sexo, carga viral basal y CD4 basal.

Tabla 3: Análisis multivariado entre las características de los participantes y la supervivencia de pacientes con VIH en TARGA durante el periodo 2010 – 2015

Característica	Análisis crudo			Análisis ajustado*		
	HR	IC 95%	Valor p	HR	IC 95%	Valor p
Edad (años)	1,01	1,00-1,02	0.04	1,00	0,98-1,02	0,72

Sexo						
Masculino	Ref.			Ref.		
Femenino	0,72	0,50-1,03	0,07	0,67	0,42-1,06	0,09
Esquema TARGA						
Basado en Nevirapina	Ref.			Ref.		
Basado en Efavirenz	0,44	0,32-0,61	<0,01	0,46	0,31-0,67	<0,01
Basado en Inhibidores de proteasa	0,40	0,22-0,71	<0,01	0,51	0,23-1,11	0,09
CD4 Basal (x10 ² Células/ml)	0,70	0,61-0,81	<0,01	0,60	0,44-0,83	<0,01
Carga Viral Basal (log)	1,26	1,00-1,57	0,04	1,04	0,82-1,31	0,71
Práctica Sexual						
Heterosexual	Ref.			Ref.		
Homosexual/Bisexual	0,64	0,50-0,83	<0,01	0,63	0,45-0,87	<0,01

Análisis realizado mediante Regresión de Cox.

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Flujograma de selección: Registros clínicos de pacientes atendidos en el Hospital Daniel Alcides Carrión 2010-2015.

FIGURA 2. Curva de supervivencia de los pacientes con VIH en TARGA durante el periodo 2010-2015.

FIGURA 3. Análisis de supervivencia. a) Comparación entre prácticas sexuales, b) Comparación entre CD4 basal y c) Comparación entre esquemas TARGA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MINSA. Norma técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Lima, Perú 2014.
2. Ahoua L, Guenther G, Pinoges L, Anguzu P, Chaix M-L, Le Tiec C. Risk factors for virological failure and subtherapeutic antiretroviral drug concentrations in HIV-positive adults treated in rural northwestern Uganda. *BMC infectious diseases*. 2009;9(1):81.
3. Alave J, Paz J, González E, Campos M, Rodríguez M, Willig J. Factores asociados a falla virológica en pacientes infectados con VIH que reciben terapia anti-retroviral en un hospital público del Perú. *Revista chilena de infectología*. 2013;30(1):42-8.
4. Jobanputra K, Parker LA, Azih C, Okello V, Maphalala G, Kershberger B, et al. Factors associated with virological failure and suppression after enhanced adherence counselling, in children, adolescents and adults on antiretroviral therapy for HIV in Swaziland. *PLoS One*. 2015; 10(2):116–124.
5. Prabhakar B, Banu A, Pavithra H, Chandrashekhara P, Sasthri S. Immunological failure despite virological suppression in HIV seropositive individuals on antiretroviral therapy. *Indian journal of sexually transmitted diseases*. 2011;32(2):94.
6. Bruneau L, Billaud E, Raffi F, Hanf M. Factors associated with the level of CD4 cell counts at HIV diagnosis in a French cohort: a quantile regression approach. *International journal of STD & AIDS*. 2017;28(4):397-403.
7. Rajasekaran S, Jeyaseelan L, Raja K, Vijila S, Krithigaipriya K, Kuralmozhi R. Increase in CD4 cell counts between 2 and 3.5 years after initiation of antiretroviral therapy and determinants of CD4 progression in India. *Journal of postgraduate medicine*. 2009;55(4):261.
8. Raffi F, Le Moing V, Assuied A, Habak S, Spire B, Cazanave C. Failure to achieve immunological recovery in HIV-infected patients with clinical and virological success after 10 years of combined ART: role of treatment course. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;72(1):240-250.

9. Anude CJ, Eze E, Onyegbutulem HC, Charurat M, Etiebet M-A, Ajayi S. Immuno-virologic outcomes and immuno-virologic discordance among adults alive and on anti-retroviral therapy at 12 months in Nigeria. *BMC infectious diseases*. 2013; 13(1):113.
10. Lopes LAB, Silva EMK. Biological, behavioral, and socioeconomic factors associated with death from AIDS in Brasília, Brazil, in 2007. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2012;45(4):448-452.
11. Obel N, Omland LH, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Sørensen HT. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PloS one*. 2011;6(7):e22698.
12. Teklu AM, Nega A, Mamuye AT, Sitotaw Y, Kassa D, Mesfin G. Factors associated with mortality of TB/HIV co-infected patients in Ethiopia. *Ethiopian journal of health sciences*. 2017;27(1):29-38.
13. Tumbarello M, Rabagliati R, de Gaetano Donati K, Bertagnolio S, Montuori E, Tamburrini E. Older age does not influence CD4 cell recovery in HIV-1 infected patients receiving highly active anti-retroviral therapy. *BMC infectious diseases*. 2004;4(1):46.
14. Kaufmann GR, Bloch M, Finlayson R, Zaunders J, Smith D, Cooper DA. The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *Aids*. 2002;16(3):359-67.
15. Gunda DW, Kilonzo SB, Kamugisha E, Rauya EZ, Mpondo BC. Prevalence and risk factors of poor immune recovery among adult HIV patients attending care and treatment centre in northwestern Tanzania following the use of highly active antiretroviral therapy: a retrospective study. *BMC research notes*. 2017;10(1):197.
16. Zheng H, Wang L, Huang P, Norris J, Wang Q, Guo W. Incidence and risk factors for AIDS-related mortality in HIV patients in China: a cross-sectional study. *BMC public health*. 2014; 14(1):831.
17. Teshome W, Tefera A. Detection of immunological treatment failure among HIV infected patients in Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC immunology*. 2015;16(1):55.

18. Yirdaw KD, Hattingh S. Prevalence and predictors of immunological failure among HIV patients on HAART in Southern Ethiopia. *PloS one*. 2015;10(5):e0125826.
19. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Gallant JE, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Efavirenz versus nevirapine-based initial treatment of HIV infection: clinical and virological outcomes in Southern African adults. *AIDS* 2008; 22(16): 2117-25.
20. Silva AP. El fracaso terapêutico en la infección por VIH: un análisis de supervivência: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2011.
21. Montalvo R, Mejía J, Ramírez P, Rojas E, Serpa H, Gomez M, Quispe F. Mortalidad en pacientes con infección por VIH/SIDA en tratamiento antirretroviral en Huancayo, Perú 2008-2015. *Acta méd. Peruana*; 2016; 33(2): 119-125.
22. Yirdaw KD, Hattingh S. Prevalence and Predictors of Immunological Failure among HIV Patients on HAART in Southern Ethiopia. *PLoS One*. 2015; 11;10(5): e0125826.
23. Su S, Chen X, Mao L, He J, Wei X, Jing J, Zhang L. Superior Effects of Antiretroviral Treatment among Men Who have Sex with Men Compared to Other HIV At-Risk Populations in a Large Cohort Study in Hunan, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(3): 283.
24. Gunda D, Kilonzo S, Kamugisha E, Rauya E, Mpondo B. (2017)Gunda DW et al. Prevalence and risk factors of poor immune recovery among adult HIV patients attending care and treatment centre in northwestern Tanzania following the use of highly active antiretroviral therapy: a retrospective study. *BMC Res Notes*. 2017; 8;10(1):197.
25. Zheng H, Wang L, Huang P, Norris J. Incidence and risk factors for AIDS-related mortality in HIV patients in China: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014; 14(1): 831.
26. Sánchez E. Factores asociados a la falla virológica en pacientes nuevos con el VIH/SIDA que iniciaron TARGA. Rio de Janeiro. 2014; 7(1): 62.

27. Shearer K, Brennan A, Maskew M, Long L, Berhanu R. The relation between efavirenz versus nevirapine and virologic failure in Johannesburg, South Africa. *J Int AIDS Soc.* 2014; 22.17(2):190.
28. Espinoza Morales DR. Factores asociados a sobrevida en una cohorte de pacientes con VIH que iniciaron terapia antirretroviral (Targa) en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Lima [Internet]. [Lima, Perú]: Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC); 2018. Available from: <http://hdl.handle.net/10757/622934>
29. Seyoum D, Degryse J , Kifle Y, Taye A, Tadesse M, Birlie B, Speybroeck N. Risk Factors for Mortality among Adult HIV/AIDS Patients Following Antiretroviral Therapy in Southwestern Ethiopia: An Assessment through Survival Models. *International journal of environmental research and public health.* 2017; 14(3): 296.
30. Gunda D, Nkandala I, Kilonzo S, Kilangi B, Mpondo B. Prevalence and Risk Factors of Mortality among Adult HIV Patients Initiating ART in Rural Setting of HIV Care and Treatment Services in North Western Tanzania: A Retrospective Cohort Study. *Journal of sexually transmitted diseases.* 2017; 10(2):70-75
31. Chen, L., Pan, X., Ma, Q., Yang, J., Xu, Y., Zheng, J., ... & He, L. (2017). HIV cause-specific deaths, mortality, risk factors, and the combined influence of HAART and late diagnosis in Zhejiang, China, 2006–2013. *Scientific reports.* 2017; 10(7): 1-5.
32. Organización Panamericana de la Salud. Informe de una Consulta Regional sobre Promoción de la Salud y Provisión de Cuidados para Hombres que tienen Sexo con Hombres (HSH) en América Latina y el Caribe. Washington, D.C - EEUU (2009).