



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**Asociación entre el género y la falla virológica en la  
infección por VIH/SIDA en un hospital público del  
Perú: estudio de casos y controles 2005-2016**

**Association between gender and virologic failure among people  
living with HIV infection/AIDS at a public hospital in Perú: a case  
and control study 2005-2016**

Alumnos:

Mendoza Mori, Lucía Maryelena  
Valenzuela Medina, Jim Brian

Asesor:

Mejía Cordero, Fernando Alonso

Lima  
2019



## **JURADO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN/TESIS**

Coordinador: Dr. Juan Echevarría Zarate

Profesor Calificador: Dra. Elsa González Lagos

Profesor Calificador: Dr. Martin Montes Delgado

**ASESOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN/TESIS**

- Fernando Alonso Mejía Cordero

## **DEDICATORIA**

Dedicamos esta tesis de forma especial a Dios, a nuestros padres y hermanos por apoyarnos, compartir y motivar siempre nuestro camino hacia la excelencia.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos al Prof. Wilfredo Mormontoy Laurel por guiarnos en la elaboración metodológica del proyecto, al Dr Carlos Mcfarlane y al Dr Javier Cieza, por la revisión metodológica y estadística del presente proyecto de investigación.

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

Autofinanciado.

## **DECLARACIÓN DEL AUTOR**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

Introducción.....	1
Objetivos.....	4
Material y Métodos.....	5
Resultados.....	11
Discusión.....	14
Conclusiones.....	18
Referencias bibliográficas.....	19
Tablas, gráficos y figuras.....	24

## **Resumen**

**Antecedentes:** En la literatura, existe información controversial acerca del comportamiento de la infección por el virus del VIH entre hombres y mujeres, es por esto, que buscando responder la interrogante sobre si algún género presenta mayor riesgo de desarrollar falla virológica, se realizó el presente estudio.

**Objetivo general:** Determinar la asociación entre el género y la falla virológica en la infección por VIH/SIDA en un hospital público del Perú. **Objetivo secundario:** Describir las características epidemiológicas, clínicas y laboratoriales relacionadas al VIH estratificado por género en un hospital público del Perú.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles desde julio del 2005 hasta junio del 2016. Caso fue definido como persona que vive con VIH (PVV) con desarrollo de falla virológica ( $\geq 1\ 000$  copias/ml a los seis meses de iniciado el tratamiento); y control, como PVV sin falla virológica. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística, un  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

**Resultados:** La información se obtuvo de 124 casos y 124 controles pertenecientes al programa de VIH del Hospital Cayetano Heredia. Al realizar el análisis bivariado y el análisis multivariado se encontró que entre el género y la falla virológica no había asociación alguna (OR 1.16, IC 95% 0.49-2.72,  $p=0.72$ ); sin embargo, otros factores que sugirieron asociación con falla virológica fueron: número de retiro de medicamentos (OR 2.8, IC 95% 1.29-6.07,  $p=0.009$ ) y la orientación sexual (OR 0.55, IC 95% 0.31-0.98,  $p=0.004$ ).



**Conclusiones:** No se encontró ninguna asociación entre el género y la falla virológica; sin embargo, se observó que las PVV que presentaron menos de 10 veces de retiro de TARV durante el primer año de tratamiento y que se definieron como heterosexuales tuvieron más probabilidades de desarrollar falla virológica.

**Palabras clave:** género, VIH, SIDA, falla virológica, estudio casos y controles, Perú

## **Abstract**

**Background:** In the literature, there is controversial information about the course of HIV infection among men and women. This study was conducted, trying to answer the question if a gender presents a higher risk of developing virologic failure over the other one.

**Outcome:** To determine the association between gender and virologic failure in HIV infection/AIDS at a public hospital in Perú. Secondary outcome: To describe the epidemiological, clinical and laboratory characteristics related to HIV infection stratified by gender at a public hospital in Perú.

**Methods:** A case-control study was conducted from July 2005 to June 2006. A case was defined as people living with HIV (PLWHIV) with virologic failure (viral load  $\geq 1000$  copies/ml after 6 months on antiretroviral therapy) and a control was defined as PLWHIV without virologic failure. A multivariate logistic regression analysis was performed,  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** The data was obtained from 124 cases and 124 controls belonging to the HIV program at the Cayetano Heredia Hospital. Bivariate and multivariate analysis showed that gender and virologic failure did not have any association (OR 1.16, IC 95% 0.49-2.72,  $p=0.72$ ); however, the factors that suggest association to virologic failure were number of pill pick-up (OR 2.8, IC 95% 1.29-6.07,  $p=0.009$ ) and sexual orientation (OR 0.55, IC 95% 0.31-0.98,  $p=0.004$ ).

**Conclusion:** No association between gender and virologic failure was found; however, it was shown that PLWHIV who presented less than 10 times of pill pick-up during the first year of treatment and who defined themselves as heterosexual were more likely to develop virologic failure.

**Key words:** gender, HIV, AIDS, virologic failure, case-control study

## **INTRODUCCIÓN**

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituye uno de los principales problemas de salud pública de los últimos 30 años. En el 2017, 36.9 millones de personas vivían con VIH/SIDA a nivel mundial. Esta epidemia tiene mayor impacto en regiones de recursos limitados, debido al pobre acceso a las pruebas de descarte, atención médica especializada, y tratamiento que controla dicha enfermedad. De las regiones más afectadas destaca el África Subsahariana, que, conteniendo el 10% de la población mundial, alberga alrededor de la tercera parte del VIH del mundo, y donde tres de cada cuatro infecciones nuevas afectan principalmente a mujeres de entre 15 y 19 años (1).

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral (TARV) en el año 1996, el panorama ha cambiado de forma radical, pasando de ser una infección aguda y casi fatal a una infección crónica y controlable. El TARV es la combinación de tres o más medicamentos antirretrovirales que controlan la replicación viral y, consecuentemente, mejoran el sistema inmunológico del organismo (2). Su objetivo es la reducción de copias del virus en sangre (carga viral) hasta alcanzar niveles indetectables, lo cual, permite preservar y mejorar los niveles de linfocitos CD4+, evitar la transmisión del virus, reducir el desarrollo de infecciones oportunistas y prevenir la aparición de mutaciones que puedan causar resistencia al tratamiento (3). En aquellas personas que viven con VIH (PVV) que no han recibido tratamiento antirretroviral previamente, se espera que la carga viral a los seis meses de haber iniciado el TARV se encuentre en niveles indetectables, caso

contrario se considerará como falla virológica (4). Esta última, trae graves consecuencias, ya que conduce a la necesidad de cambiar el esquema de tratamiento, tasas más altas de resistencia a antirretrovirales y aumento en la mortalidad (5).

Entre los factores que podrían afectar el desarrollo de falla virológica destacan los factores demográficos, como la edad; los factores socioeconómicos, como la orientación sexual; el estadio clínico inicial; el antecedente de terapia antirretroviral; y la pobre adherencia al TARV. Una manera objetiva de medir esta última, se conoce como retención en el cuidado, el cual, describe la asistencia regular del paciente a sus visitas médicas en periodos de tiempo determinados, permaneciendo en seguimiento en el ambiente hospitalario desde su ingreso (6,7).

La expansión de esta enfermedad ha producido un giro hacia la transmisión heterosexual y aumento de las tasas de infección en las mujeres. Está establecido que las mujeres presentan dos a cinco veces más a riesgo de contraer el virus que los hombres (8) y que la transmisión hombre a mujer es más efectiva que la transmisión de mujer a hombre, esto podría explicarse debido a pequeñas laceraciones en el tejido blando del aparato reproductor femenino favorecen la adquisición del virus; del mismo modo, la prevalencia de VIH/SIDA es más alta en mujeres que presentan concomitantemente, enfermedades de transmisión sexual (ETS) y vaginosis bacteriana (9,10). Las hormonas sexuales también resultan relevantes, pues, mientras que la progesterona podría incrementar la expresión de receptores en linfocitos CD4+ (CCR5 y CXCR4) en el epitelio

cervical, se ha visto un rol protector por parte de los estrógenos hacia el VIH y las ETS (11). Finalmente, se ha demostrado que las mujeres presentan niveles más altos de linfocitos CD4, menores valores de carga viral; no obstante, existe evidencia de que tienen un riesgo 1.6 veces mayor de progresar hacia SIDA (12).

Si bien pueden existir condiciones biológicas que diferencian ambos sexos, y así influir en el desarrollo de esta infección, son los factores epidemiológicos los que tienen mayor relevancia. Estudios realizados en África observaron que los hombres presentaron mayor mortalidad y tasas de abandono más altas al tratamiento antirretroviral que las mujeres, posiblemente debido a la pobre adherencia al tratamiento y por iniciarlo en estadios clínicos más avanzados (SIDA) (13,14). Con respecto al desarrollo de falla virológica, existe información controversial, pues hay estudios que no encontraron asociación entre género y falla virológica mientras que existen otros a favor del género masculino como grupo más vulnerable para el desarrollo de esta última (15).

La mayor parte de mujeres con infección por VIH se encuentran en el África Subsahariana, por tanto, la mayoría de estudios relacionados al género y VIH provienen de allí; no obstante, resulta pertinente analizar a nuestra población para explorar e identificar factores de riesgo relacionados a desarrollar un mal control de la enfermedad, con el fin de optimizar la atención en cada grupo (hombres y mujeres) de acuerdo a sus debilidades y necesidades.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar la asociación entre el género y la falla virológica en la infección por VIH/SIDA en un hospital público del Perú.

### **Objetivo secundario**

Describir las características epidemiológicas, clínicas y laboratoriales relacionadas al VIH/SIDA estratificado por género en un hospital público del Perú.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Escenario del estudio**

El estudio se llevó a cabo en la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual/SIDA del Hospital Nacional Cayetano Heredia (ESNITSS), denominado programa VIH/SIDA.

### **Diseño del estudio**

Estudio observacional, analítico, tipo casos y controles.

### **Definición de caso y control**

- **Caso:** Persona que vive con VIH (PVV) con desarrollo de falla virológica ( $\geq 1\ 000$  copias/ml a los seis meses de iniciado el tratamiento).
- **Control:** PVV sin desarrollo de falla virológica.

### **Población de estudio**

- PVV que iniciaron tratamiento antirretroviral en el programa VIH/SIDA del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo del 1 julio del 2005 hasta el 30 junio del 2016, con un seguimiento de un año de duración después de iniciado el tratamiento.

### **Criterios de inclusión**

- PVV que iniciaron tratamiento antirretroviral en el programa VIH/SIDA siendo mayores de 18 años.



### **Criterios de exclusión**

- PVV que no contaron con resultado de carga viral entre los 6 a 12 meses de iniciado el tratamiento antirretroviral.
- PVV que inicien tratamiento antirretroviral con valor de carga viral en supresión viral (<50 copias/ml).
- PVV con antecedente de haber recibido tratamiento antirretroviral fuera del programa VIH/SIDA.
- PVV con adquisición del VIH por vía de transmisión vertical.

### **Tamaño muestral**

La muestra se calculó en el programa OpenEpi copyright © tomando como referencia un estudio previo realizado en nuestro hospital, sobre factores asociados a falla virológica (16), donde el principal predictor para falla virológica fue el valor de linfocitos CD4 inicial. Con un intervalo de confianza de 95%, una potencia de 80%, una razón de controles por caso de 1:1 y un OR de 2, la muestra calculada fue de 210 PVV (105 casos y 105 controles); sin embargo, para mejorar el poder del estudio, todos los casos (n=124) y controles comparables (n=124) fueron incluidos en el presente estudio. Para obtener este número de controles, se realizó una aleatorización estratificada (17) controlando la edad y el valor de CD4 como variables de confusión.

## **Definición operacional de variables**

### **Variable dependiente:**

Se tomó como única variable dependiente a la falla virológica, la cual, se definió como valor de carga viral mayor o igual a 1000 copias/ml a los 6 meses de iniciado el TARV (28); sin embargo, en la práctica al no contar con dichos valores de carga viral estrictamente a los 6 meses, se utilizaron valores de carga viral en un intervalo desde los 6 hasta los 12 meses después del inicio del TARV.

### **Variables independientes:**

- Sexo: definido como femenino o masculino según sea indicado en la ficha de registro del programa VIH.
- Edad: años cumplidos con los que inició TARV otorgado por el programa VIH/SIDA.
- Orientación sexual: definido como heterosexual o no heterosexual (homosexual o bisexual), información obtenida en el cuestionario realizado al enrolamiento al programa de VIH/SIDA.
- Nivel educativo: definido como educación escolar (primaria o secundaria), o educación superior (técnico o universitario), obtenido por el cuestionario realizado al enrolamiento al programa de VIH/SIDA.
- Estadio clínico OMS: se utilizaron las 4 categorías clínicas establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS): 1, 2, 3 y 4, siendo esta última el estadio SIDA, esta información también fue obtenida al enrolamiento al programa VIH/SIDA. Para fines prácticos en el análisis estadístico fue dicotomizada: no SIDA (1, 2 y 3) y SIDA.

- CD4 inicial: recuento de linfocitos CD4 en sangre periférica basándose en los resultados de citometría de flujo, clasificados según el CDC en tres rangos <200 cel/ul, 200-499 cel/ul y  $\geq 500$  cel/ul. Variable utilizada para el ajuste de muestra de casos y controles.
- Carga viral inicial: Nivel de copias de ARN viral en plasma sanguíneo basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), clasificados en dos rangos carga viral <100 000 copias/ml o  $\geq 100$  000 copias/ml. Para obtener este dato, se tomó aquel valor de carga viral entre los 2 meses previos o posteriores al inicio de TARV.
- Esquema TARV inicial: tratamiento antirretroviral de elección inicial otorgado por el programa de VIH/SIDA según la norma técnica de VIH vigente del año del inicio. Se dividieron en esquema de primera línea: basado en un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) o esquema empírico de rescate: basado en un inhibidor de proteasa (IP).
- Número de retiro de TARV: retiro de antirretrovirales del programa VIH/SIDA, al menos 1 vez al mes por 10 meses consecutivos en un año de recibido el tratamiento.
- Gestación: Mujer diagnosticada de infección por VIH durante la gestación.
- Tiempo transcurrido para inicio de TARV: Diferencia en años desde la fecha de enrolamiento de las PVV al programa VIH/SIDA hasta la fecha de inicio de TARV.

## **Procedimientos y técnicas**

La extracción de la información se realizó después de la autorización al acceso a la base de datos del programa VIH/SIDA, el cual, hasta la fecha continúa enrolando nuevas PVV y recolectando su información personal. Se creó una nueva base de datos en Microsoft Excel 2016 donde se colocó la información perteneciente a cada variable, luego dicha base se copió al programa STATA v. 14 para realizar la limpieza de la misma. En primer lugar, se revisó que no hubiera códigos de identificación duplicados, eliminándose así los códigos repetidos; en segundo lugar, se eliminaron los datos inconsistentes verificando primero dicho resultado en la base de datos del programa VIH/SIDA; finalmente, para los datos desconocidos (missing data), principalmente en la variable carga viral inicial y a los 6-12 meses, se procedió a verificar que realmente faltara esa información, asimismo se nos comunicó que la actualización para dicha variable, fue realizada hasta el mes de agosto del 2018. Por su parte, se confirmó que las PVV recibieran tratamiento al menos seis meses verificando las fechas de sus retiros de antirretrovirales mensuales.

## **Análisis estadístico**

La información fue analizada usando el programa STATA v. 14. La estadística descriptiva, incluyó valores de tendencia central (medias con desviación estándar para las de distribución normal y medianas con rango intercuartílico para las de distribución no normal) y frecuencias para describir las variables independientes (sociodemográficas, clínicas, laboratoriales y relacionadas a la terapia antirretroviral).

La estadística analítica se inició con el análisis bivariado, el cual se construyó para buscar la asociación entre las variables independientes y la variable dependiente (falla virológica). Se utilizaron pruebas no paramétricas como chi cuadrado para las variables cualitativas, y U-Mann-Whitney para las variables cuantitativas; asimismo se reportó el Odds Ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) 95%. Para el análisis multivariado se realizó una regresión logística; primero se fueron incluyendo las variables independientes (modelo forward), según la relevancia descrita en la literatura; luego se comparó con el modelo backward, donde se quitaron las variables que se consideraron con menor significancia estadística según la P de Pearson ( $P > 0.1$ ). Ambos modelos fueron revisados mediante residuos estandarizados y comparados mediante la función “fitstat” del paquete estadístico utilizado. El modelo backward fue el que tuvo mejor capacidad de predicción. Se evaluaron las variables, encontrándose interacción entre las variables CD4 inicial y carga viral inicial. Al ajustar los casos y controles al nivel de CD4 inicial, se eliminó esta interacción. No se encontraron variables colineales.

### **Aspectos éticos**

El presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Constancia 607-01-19), exonerando el uso de consentimiento informado. La identidad de cada participante fue codificada en números manteniendo el anonimato y respetando la confidencialidad de la información personal.

## **RESULTADOS**

De un total de 4 287 PVV que iniciaron tratamiento antirretroviral desde julio del 2 005 hasta junio del 2 016 en el programa VIH/SIDA del Hospital Nacional Cayetano Heredia, se excluyeron a un total de 2271 PVV: 1 331 PVV que no contaron con resultado de carga viral entre los 6 a 12 meses de iniciado el TARV, 60 PVV que iniciaron tratamiento con valor de carga viral <50 copias/ml, y 880 PVV con antecedente de uso de antirretrovirales. Por tanto, fueron incluidos 2 016 PVV, de los cuales, se eligieron a todos las PVV con falla virológica como casos (n=124) y aleatoriamente se eligieron 124 PVV como controles (Figura 1).

La proporción de hombres respecto a mujeres fue 2.7:1. Tanto para los casos y los controles la frecuencia fue alrededor de 25% mujeres y 75% hombres. La mediana de edad de los casos y controles fue 33 años (rango intercuartil [RIC]: 27-39). Con respecto a la orientación sexual, identificarse como heterosexual fue más prevalente en el grupo de los casos 75% (93/124) y controles 61.3% (76/124). Por su parte, el nivel educativo no difirió significativamente entre casos y controles, encontrándose en ambos grupos al nivel escolar más prevalente 67.7% (84/124) y 54% (67/124) para casos y controles, respectivamente. (Tabla 1). Para explorar el estadio SIDA, se utilizó la variable estadio clínico de la OMS, con porcentajes bastante homogéneos para estadio no SIDA y SIDA en ambos grupos. El esquema antirretroviral de inicio con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa fue superior al 90% en ambos grupos: 93.5% (116/124) en los casos y 95.2% (118/124) controles. Finalmente, con respecto al número de retiro de

medicamentos en el primer año de tratamiento, los casos tuvieron una mayor frecuencia de retiro <10 veces/año, 22.6% (28/124) vs 8.9% (11/124) (Tabla 1).

El análisis bivariado, no encontró asociación entre el género y la falla virológica (OR 1.16, IC 0.49-2.72, p=0.72); sin embargo, se encontró que las PVV que retiraron <10 veces el tratamiento antirretroviral durante el primer año de terapia tuvieron 3.26 veces más probabilidad de desarrollar falla virológica (OR 3.26, IC 1.21-8.73, p=0.02). Los resultados fueron similares en el análisis multivariado con respecto a la asociación entre falla virológica y número de retiro de medicamentos; no obstante, una variable adicional resultó significativa, se observó que las PVV definidas como no heterosexuales tuvieron 0.55 veces menos probabilidad de desarrollar falla virológica (OR 0.55, IC 0.31-0.98, p=0.04) (Tabla 2).

La mediana de edad para ambos géneros fue 34 años con RIC [27-41] para los hombres, y RIC [28-43] para las mujeres. Comparado con los hombres, casi todas las mujeres se definieron como heterosexuales (98.8% vs. 47.1%), la mayor parte de ellas solo refirió nivel educativo escolar (70.2% vs. 54.4%). Ambos grupos iniciaron tratamiento antirretroviral estando principalmente en estadio clínico no SIDA (63.5% vs 75.2%), mientras que, al evaluarlos con respecto al valor de CD4 inicial, los hombres en mayor proporción iniciaron en estadio SIDA (<200 cel/ul) 60.1% vs 51.7% de las mujeres. Con respecto al esquema TARV inicial, en proporción más mujeres iniciaron con inhibidores de la proteasa 8.9% vs 2.3% de hombres. Finalmente, no hubo gran diferencia entre hombres y mujeres en

relación al retiro de medicamentos, pues en el primer año de tratamiento más del 90% retiraron  $\geq 10$  veces sus antirretrovirales (Tabla 3).



## **DISCUSIÓN**

En este estudio, no se encontró asociación entre el género y falla virológica. Hallazgo que fue consistente con otros estudios realizados en Sudáfrica (18,19), Malawi (20), y Senegal (21), donde ser hombre o mujer no estuvo relacionado a un riesgo de desarrollar falla virológica; no obstante, es importante reconocer que estos estudios no fueron diseñados para buscar directamente asociación entre género y falla virológica. Por otro lado, dentro de la literatura se encontraron tres artículos que demostraron una clara asociación del género masculino y falla virológica, Penot P y colaboradores encontraron que en el Oeste africano los hombres tenían una probabilidad de desarrollar falla virológica 2 veces mayor que las mujeres (OR 2.43 IC 95% 1.70-3.48;  $p < 0.001$ ) ajustado para edad, nivel educativo, CD4+ al iniciar tratamiento antirretroviral y duración de TARV (15); otro estudio similar realizado en la República Democrática del Congo encontró que a pesar del tiempo en TARV la falla virológica fue mayor en los hombres que en las mujeres, 25.7% vs 16.9%, respectivamente ( $p = 0.012$ , prueba de  $\chi^2$ ), asimismo las tasas de resistencia fueron mayores en el género masculino (22). El tercer estudio realizado en Tanzania encontró una proporción significativamente mayor de mujeres tenía carga viral no detectable (23). Los investigadores de dichos artículos justificaron estos resultados basándose en que las mujeres presentaban una mejor respuesta clínica y virológica al tratamiento antirretroviral, y que los hombres experimentan más riesgo de mortalidad por iniciar tratamiento en estadios más avanzados de enfermedad. No se encontraron estudios que demuestren asociación del género femenino y falla virológica.

La variable que tuvo mayor fuerza de asociación con falla virológica fue el número de retiro de antirretrovirales durante el primer año de tratamiento. Encontramos que retirar medicamentos menos de 10 veces al año se asoció a desarrollar falla virológica. Se ha demostrado que la adherencia autoreportada por el paciente y la percepción del proveedor sobre la adherencia no son confiables, es por esto, que evaluar el retiro puntual de las píldoras es una medida objetiva sobre la adherencia al tratamiento, que se asocia también a pérdida de seguimiento, y en consecuencia a falla virológica, resistencia a antirretrovirales y aumento de la mortalidad (24). Un estudio realizado en Nigeria encontró que presentar una adherencia al retiro puntual de píldoras  $\geq 90\%$  se asoció a una mejor respuesta inmunológica (aumento del valor de CD4) y disminución de infecciones oportunistas después de 12 meses de tratamiento (25); los autores no buscaron directamente la asociación entre el retiro puntual y falla virológica, pero se puede suponer que una mejora inmunológica puede estar acompañado de viremia baja o indetectable (26). Si bien no se pudo medir con certeza el retiro puntual de píldoras, se evaluó que al menos se tenga un retiro por mes durante los primeros 10 meses de tratamiento. La importancia de identificar oportunamente los centros con un número adecuado de retiro de píldoras conducirá a reducir la probabilidad de desarrollar falla virológica y mejorar la supresión viral.

Se encontró que existe una asociación entre identificarse como heterosexual y desarrollar falla virológica, un resultado similar se observó en China el año 2016 donde los heterosexuales mostraron tasas mayores de falla virológica con respecto

a los hombres que tienen sexo con hombres (27). Un estudio en el Reino Unido, publicado en el 2016; observó que las mujeres y hombres heterosexuales no tenían tasas tan altas de supresión como los homosexuales (28). Por otro lado, el mismo año en Eslovenia, se encontró que la mayor incidencia de resistencia primaria fue en población homosexual (29). En el presente estudio, 31.58% de la población se identificó como no heterosexual; un estudio previo en nuestro hospital publicado en el año 2013 encontró que el porcentaje aproximado de PVV que se definen como homosexuales era del 30% (16). Evaluar la orientación sexual representa un reto para los investigadores ya que este dato es obtenido por encuestas y puede estar sujeto al sesgo de deseo de la sociedad, por lo que esta información no necesariamente es exacta. No existen diferencias biológicas entre personas con diferente orientación sexual, por lo que la diferencia estaría en haber adquirido resistencia primaria en el contagio de la infección, el ser menos adherente, tener mayor consumo de alcohol, abuso de sustancias o depresión (30). Se necesitan estudios más amplios en nuestro medio para definir si esta asociación es realmente significativa.

Este estudio tuvo varias limitaciones, el primero fue el tipo de diseño (casos y controles) ya que este, es particularmente útil en enfermedades raras, asimismo existe el riesgo de introducción de sesgos tanto de selección de los grupos como obtención de información de los factores de riesgo, el cual, estuvo basado en cuestionarios. La segunda limitación fue la temporalidad, pues al tomar 11 años, constantes cambios y renovaciones se realizaron en la Norma Técnica. Dentro de los cambios que afectan directamente nuestro estudio, están las indicaciones para

inicio de tratamiento antirretroviral y el esquema de tratamiento de inicio. Existen 4 años de publicación de la Norma Técnica: 2005, 2012, 2014 y 2018, siendo esta última la cual indica inicio de TARV con cualquier valor de linfocitos CD4. La tercera limitación fue la obtención de información proveniente de data secundaria, la cual es obtenida rutinariamente y no con el propósito de esta investigación; por tanto, buscando minimizar la posibilidad de presentar errores sistemáticos se procedió a eliminar códigos de identificación duplicados, datos inconsistentes, y desconocidos (missing data). A pesar de estos esfuerzos, un número importante de sujetos fueron excluidos por no tener información sobre la variable dependiente (falla virológica); es por esto, que previo a su exclusión, se compararon las características de esta población (PVV sin resultado de carga viral entre los 6 a 12 meses de iniciado el tratamiento antirretroviral) con el grupo que se incluyó en el análisis final, en términos de características epidemiológicas basales encontrándose grupos similares en relación a sexo, edad, orientación sexual, nivel educativo, CD4 inicial, esquema TARV inicial y retiro de TARV.

## **CONCLUSIONES**

No se encontró ninguna asociación entre género y falla virológica; sin embargo, se observó que las PVV que presentaron menos de 10 veces de retiro de TARV durante el primer año de tratamiento y que se definieron como heterosexuales tuvieron más probabilidades de desarrollar falla virológica.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. Hoja informativa – Día mundial del SIDA del año 2018. Estadísticas mundiales sobre el VIH de 2017. 2018; 1–6
2. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:795-807.
3. Fernando Lozano, Pere Domingo. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(6):455–465
4. Francis Kiweewa, Allahna Esber, Ezra Musingye, Domonique Reed, Trevor A. Crowell, Fatim Cham, et al. HIV virologic failure and its predictors among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in the African Cohort Study. *PLoS ONE* 2019; 14(2): e0211344.
5. Chris Beyrer, Anton Pozniak. HIV Drug Resistance — An Emerging Threat to Epidemic Control. *N Engl J Med* 2017; 377:1605-1607
6. Geng EH, Nash D, Kambugu A, Zhang Y, Braitstein P, Christopoulos KA, et al. Retention in Care Among HIV-Infected Patients in Resource-Limited Settings: Emerging Insights and New Directions. *Current HIV/AIDS reports*. 2010; 7(4):234-244
7. Carol W. Holtzman, Kathleen A. Brady, Baligh R. Yehia. Retention in Care and Medication Adherence: Current Challenges to Antiretroviral Therapy Success. *Drugs*. 2015; 75(5): 445–454.

8. Cabrera-Aponte, Perez-Jiménez, Serrano García, Varas-Díaz. Género y Prácticas Sexuales: Su Rol en la Prevención del VIH/ SIDA. *Cienc Conducta*. 2009;24(1):1–20.
9. Brown, J.M., Wald, A., Hubbard, A., Rungruengthanakit, K., Chipato, T., Rugpao, S., et al. Incident and prevalent herpes simplex virus type 2 infection increases risk of HIV acquisition among women in Uganda and Zimbabwe. *AIDS*. 2007; 21(12):1515-23.
10. Buve, A., Jaspers, V., Crucitti, T., Fichorova, R.N. The vaginal microbiota and susceptibility to HIV. *AIDS*. 2014; 28(16):2333-44.
11. Kaushic, C., Roth, K.L., Anipindi, V. and Xiu, F. Increased prevalence of sexually transmitted viral infections in women: the role of female sex hormones in regulating susceptibility and immune responses. *J Reprod Immunol*. 2011;88(2):204-9
12. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, Lyles CM, Margolick JB, Markham RB et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet*. 1998; 352(9139):1510-4.
13. Taylor-Smith K, Tweya H, Harries A, Schoutene E, Jahn A. Gender differences in retention and survival on antiretroviral therapy of HIV-1 infected adults in Malawi. *Malawi Med J*. 2010; 22(2):49-56.
14. Laurent C. Commentary: HIV testing in low- and middle-income countries: an urgent need for scaling up. *J Public Health Policy*. 2013; 34(1):1721
15. Penot P, Héma A, Bado G, Kaboré F, Soré I, Sombié D. The vulnerability of men to virologic failure during antiretroviral therapy in a public routine clinic in Burkina Faso. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17:18646.

16. Alave J, Paz J, González E, Campos M, Rodríguez M, Willig J, et al. Factores asociados a falla virológica en PVVS infectados con VIH que reciben terapia antirretroviral en un hospital público del Perú. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30(1):42-48
17. KP Suresh. An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research. *J Hum Reprod Sci.* 2011; 4(1): 8–11.
18. Morna Cornell, Michael Schomaker, Daniela Belen Garone, Janet Giddy, Christopher J. Hoffmann, Richard Lessells, et al. Gender Differences in Survival among Adult Patients Starting Antiretroviral Therapy in South Africa: A Multicentre Cohort Study. *PLoS Med.* 2012; 9(9):e1001304.
19. Datay MI, Boule A, Mant D, Yudkin P. Associations with virologic treatment failure in adults on antiretroviral therapy in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 54(5):489-95.
20. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, Izopet J, Odhiambo D, Mankhambo L, et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet.* 2006; 367(9519):1335-42.
21. De Beudrap P, Thiam M, Diouf A, Toure-Kane C, Ngom-Gueye NF, Vidal N, et al. Risk of virological failure and drug resistance during first and second-line antiretroviral therapy in a 10-year cohort in Senegal: results from the ANRS 1215 cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(4):381-7.
22. Muwonga J, Edidi S, Butel C, Vidal N, Monleau M, Okenge A, et al. Resistance to antiretroviral drugs in treated and drug-naive patients in the



- Democratic Republic of Congo. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(Suppl 1):S27-33.
23. Mosha F, Muchunguzi V, Matee M, Sangeda RZ, Vercauteren J, Nsubuga P, et al. Gender differences in HIV disease progression and treatment outcomes among HIV patients one year after starting antiretroviral treatment (ART) in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Public Health.* 2013;13:38.
24. World Health Organization. HIV Drug resistance: Global Report on Early Warning Indicators of HIV Drug Resistance. 2016; 11-28
25. Chukwuemeka Anoje, Kenneth Anene Agu, Edward A. Oladele, Titilope Badru, Oluwasanmi Adedokun, Dorothy Oqua, et al. Adherence to On-Time ART Drug Pick-Up and Its Association with CD4 Changes and Clinical Outcomes Amongst HIV Infected Adults on First-Line Antiretroviral Therapy in Nigerian Hospitals. *AIDS Behav.* 2017;21(2):386-392.
26. Claris Shoko, Delson Chikobvu. A superiority of viral load over CD4 cell count when predicting mortality in HIV patients on therapy. *BMC Infectious Diseases* (2019) 19:169
27. Shu Su, Xi Chen, Limin Mao, Jianmei He, Xiuqing Wei, Jun Jing. et al. 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
28. P Saunders, AL Goodman, CJ Smith, N Marshall, JL O'Connor, FC Lampe, et al. Does gender or mode of HIV acquisition affect virological

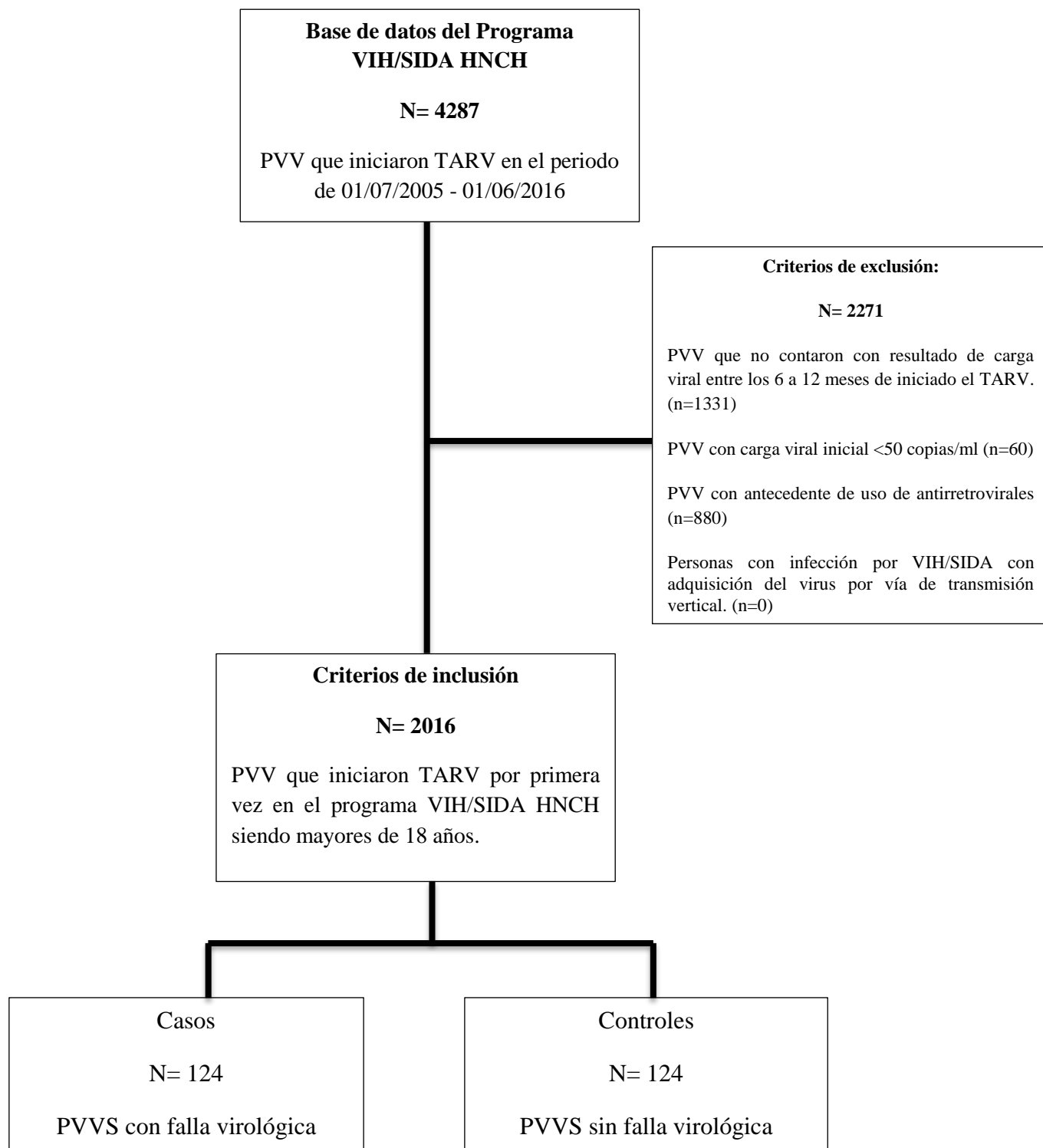
response to modern antiretroviral therapy (ART)?. *HIV Medicine* 2016; 17:18-27

29. Lunar MM, Židovec Lepej S, Tomazič J, Vovko TD, Pečavar B, Turel G, et al. HIV-1 transmitted drug resistance in Slovenia and its impact on predicted treatment effectiveness: 2011– 2016 update. *PLoS ONE* 2018;13(4): e0196670.

30. Katherine M. Rich, Jeffrey A. Wickersham, Javier Valencia Huamaní, Sara N. Kiani, Robinson Cabello, Paul Elish, et al. Factors Associated with HIV Viral Suppression Among Transgender Women in Lima, Peru *LGBT Health*. 2018; 5(8): 477–483.

## TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Figura 1. Flujograma de PVVS incluidos en el estudio de casos y controles 2005-2016



**Tabla 1. Características basales epidemiológicas, clínicas y laboratoriales de las PVV, casos y controles 2005-2016**

	<b>Casos (n=124)</b>	<b>Controles (n=124)</b>	<b>Valor p <math>\chi^2</math></b>
<b>Sexo</b>			
- <b>Mujeres</b>	31 (25%)	28 (22.6%)	0.65
- <b>Hombres</b>	93 (75%)	96 (77.4%)	
<b>Edad* [RIC 27-39]</b>			
- <b>≥ 33 años</b>	57 (46%)	68 (54.8%)	0.16
- <b>&lt; 33 años</b>	67 (54%)	56 (45.2%)	
<b>Orientación sexual</b>			
- <b>Heterosexual</b>	93 (75%)	76 (61.3%)	<b>0.01</b>
- <b>No Heterosexual</b>	30 (24.2%)	48 (38.7%)	
- <b>Desconocidos</b>	1 (0.8%)	0	
<b>Nivel educativo</b>			
- <b>Escolar</b>	84 (67.7%)	67 (54%)	<b>0.02</b>
- <b>Superior</b>	39 (31.5%)	56 (45.2%)	
- <b>Desconocidos</b>	1 (0.8%)	1 (0.8%)	
<b>Gestación</b>			
- <b>Sí</b>	2 (1.6%)	3 (2.4%)	0.65
- <b>No</b>	122 (98.4%)	121 (97.6%)	
<b>Estadio clínico OMS</b>			
- <b>1, 2, 3</b>	58 (46.8%)	62 (50%)	0.8
- <b>4</b>	59 (47.6%)	60 (48.4%)	
- <b>Desconocidos</b>	7 (5.6%)	2 (1.6%)	
<b>Carga viral inicial</b>			
- <b>≥ 100 000 copias/ml</b>	64 (51.6%)	68 (54.8%)	0.85
- <b>&lt; 100 000 copias /ml</b>	23 (18.6%)	26 (21%)	
- <b>Desconocidos</b>	37 (29.8%)	30 (24.2%)	
<b>Esquema TARV inicial</b>			
- <b>INNTR €</b>	116 (93.5%)	118 (95.2%)	0.4
- <b>IP ¥</b>	8 (6.5%)	5 (4%)	
- <b>Desconocidos</b>	0	1 (0.8%)	
<b>Número de retiro de TARV</b>			
- <b>≥10 veces/año</b>	96 (77.4%)	113 (91.1%)	<b>0.003</b>
- <b>&lt;10 veces/año</b>	28 (22.6%)	11 (8.9%)	

\*: Edad de inicio de terapia antirretroviral, €: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, ¥: Inhibidores de la proteasa

**Tabla 2. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística de factores asociados a falla virológica en las PVV, 2005-2016**

Variable	Análisis Bivariado		Análisis Multivariado	
	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
<b>Sexo</b>				
- Mujeres				
- Hombres	1.16 (0.49-2.72)	0.72	-	-
<b>Número de retiro de TARV</b>				
- $\geq 10$ veces				
- $< 10$ veces	3.26 (1.21-8.73)	<b>0.02</b>	2.8 (1.29-6.07)	<b>0.009</b>
<b>Orientación sexual</b>				
- Heterosexual				
- No Heterosexual	0.45 (0.2-0.98)	<b>0.05</b>	0.55 (0.31-0.98)	<b>0.04</b>
<b>Nivel educativo</b>				
- Escolar				
- Superior	1.72 (0.86-3.42)	0.12	1.7 (0.99-2.91)	0.054
<b>Estadio clínico OMS</b>				
- 1, 2, 3				
- 4	0.7 (0.35-1.4)	0.32	-	-
<b>Carga viral inicial</b>				
- $\geq 100\ 000$ copias /ml				
- $< 100\ 000$ copias /ml	1 (0.47-2.14)	0.99	-	-
<b>Esquema TARV inicial</b>				
- INNTR				
- IP	1.76 (0.46-6.74)	0.4	-	-
<b>Embarazo</b>				
- Sí				
- No	1.00	0.65	-	-

**Tabla 3. Características basales epidemiológicas, clínicas y laboratoriales estratificadas por género, 2005-2016**

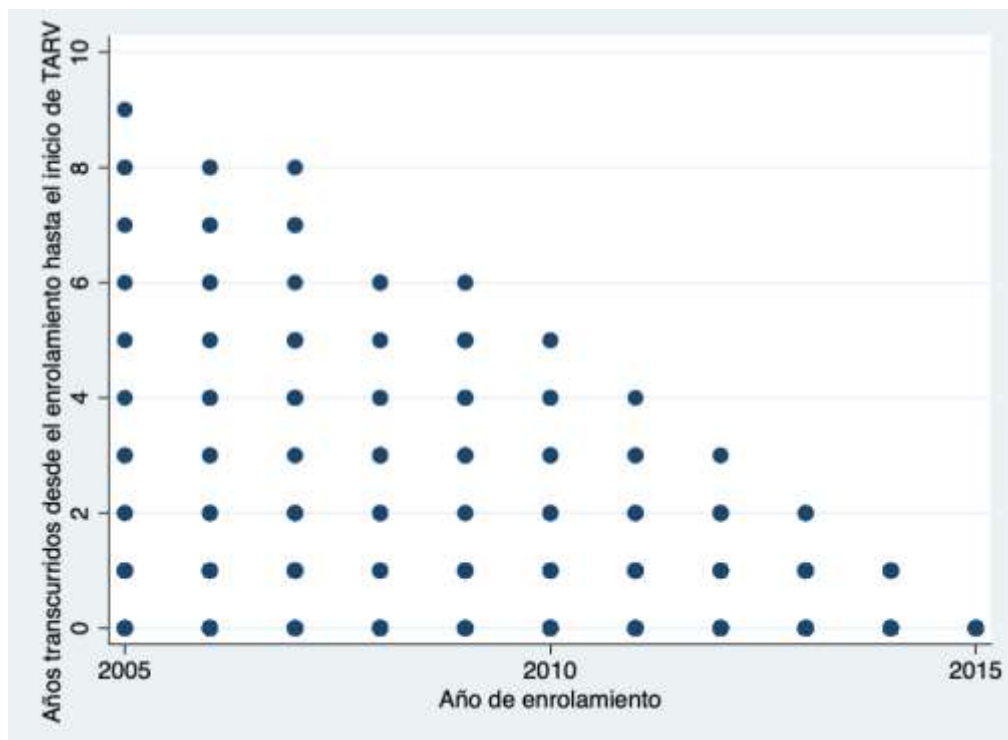
	<b>Hombres (n=1480)</b>	<b>Mujeres (n=536)</b>	<b>Valor p <math>\chi^2</math></b>
<b>Edad</b>	34 RIC [27-41]	34 RIC [28-43]	
- $\geq 34$	242 (51.2%)	77 (44%)	0.2
- $< 34$	231 (48.8%)	98 (56%)	
<b>Falla virológica</b>			
- <b>Si</b>	141 (9.5%)	57 (10.6%)	0.46
- <b>No</b>	1339 (90.5%)	479 (89.4%)	
<b>Orientación sexual</b>			
- <b>Heterosexual</b>	697 (47.1%)	530 (98.8%)	
- <b>No heterosexual</b>	781 (52.8%)	3 (0.6%)	<b>&lt; 0.001</b>
- <b>Desconocido</b>	2 (0.1%)	3 (0.6%)	
<b>Nivel educativo</b>			
- <b>Escolar</b>	805 (54.4%)	376 (70.2%)	
- <b>Superior</b>	664 (44.9%)	148 (27.6%)	<b>&lt;0.001</b>
- <b>Desconocidos</b>	11 (0.7%)	12 (2.2%)	
<b>Embarazo</b>			
- <b>Sí</b>	-	49 (2.4%)	-
- <b>No</b>		487 (97.6%)	
<b>Estadio clínico OMS</b>			
- <b>1, 2, 3</b>	939 (63.5%)	403 (75.2%)	
- <b>4</b>	511 (34.5%)	129 (24.1%)	<b>&lt;0.001</b>
- <b>Desconocidos</b>	30 (2%)	4 (0.7%)	
<b>CD4 inicial</b>			
- $\geq 200$ cel/ul	590 (39.9%)	259 (48.3%)	<b>0.001</b>
- $< 200$ cel/ul	890 (60.1%)	277 (51.7%)	
<b>Carga viral inicial</b>			
- $\geq 100\ 000$ copias/ml	594 (40.1%)	160 (29.9%)	
- $< 100\ 000$ copias/ml	390 (26.4%)	180 (33.6%)	<b>&lt;0.001</b>
- <b>Desconocidos</b>	496 (33.5%)	196 (36.6%)	
<b>Esquema TARV inicial</b>			
- <b>INNTR</b>	1446 (97.7%)	486 (90.7%)	
- <b>IP</b>	34 (2.3%)	48 (8.9%)	<b>0.001</b>
- <b>Desconocido</b>	0	2 (0.4%)	

---

<b>Número de retiro de TARV</b>			
- $\geq 10$ veces	1364 (92.2%)	490 (91.4%)	0.58
- $< 10$ veces	116 (7.8%)	46 (8.6%)	

---

**Gráfico 1. Diagrama de dispersión de años transcurridos desde el enrolamiento hasta el inicio de TARV**



Se presenta un diagrama de dispersión en el cual el eje vertical corresponde al tiempo en años transcurrido desde el enrolamiento al programa VIH/SIDA hasta el inicio de TARV, el eje horizontal corresponde al año de enrolamiento. Se observa que a medida como avanza el año de enrolamiento, la demora en el inicio de TARV disminuye, posiblemente podría ser explicado por los cambios en las normas técnicas.