



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES

“PERFIL DE RESISTENCIA ANTIRRETROVIRAL
EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH
EN FALLA VIROLÓGICA DE UN HOSPITAL DEL
SEGURO SOCIAL DE LIMA DURANTE EL PE-
RIODO 2010 - 2020”

Nombre del Autor: Rubén Leonardo Rodríguez Velásquez

Nombre del Asesor: Marco Antonio Montiel Gonzales

LIMA – PERÚ

2020

RESUMEN

Antecedentes: El acceso al tratamiento antirretroviral contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana ha permitido disminuir la morbimortalidad y ha conllevado a una mejor calidad de vida de estos pacientes, pero también sin un control adecuado puede desarrollar resistencia a estos medicamentos a través de mutaciones.

Objetivo: Describir el perfil de resistencia antirretroviral en los pacientes con infección por VIH en falla virológica de un hospital del seguro social de Lima durante el periodo 2010 – 2020.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo y transversal. La información será tomada de los registros de pacientes en falla virológica y con estudio de genotipificación durante los años 2010-2020, las cuales se ingresarán a una base de datos electrónica para su procesamiento.

Los resultados del presente estudio permitirán conocer la prevalencia de resistencia antirretroviral en los pacientes con VIH en falla virológica, que reciben tratamiento en un hospital del seguro social de Lima, durante el período 2010 – 2020, lo cual será de importancia para nosotros, permitirá conocer el estado actual de la infección por VIH, evaluar los esquemas actuales de tratamiento, con la posibilidad de ampliarlos, y de ser posible implementar estrategias que mejoren el control de la enfermedad.

Palabras clave: resistencia a medicamentos, terapia antirretroviral, mutaciones, Infección por VIH.

Fuente: DeCS

I. INTRODUCCIÓN

El inicio de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se encuentra en 1981 en Estados Unidos, donde se reportaron casos por el Centro para el control y la prevención de enfermedades (CDC) de 5 varones homosexuales con Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*), se sabía que estos pacientes tenían una afectación severa de la inmunidad y no había una razón que la justificara. Actualmente se sabe y se ha podido rastrear el primer caso humano descrito, en el año 1920 en Kinshasa, la Capital de la República Democrática del Congo, para luego expandirse por el resto del mundo (1). Así también, en 1983 se reportó el primer en Perú, diagnosticado por Raúl Patrucco, profesor e investigador de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (2). Se trataba de un paciente peruano y procedente de Nueva York, donde se encontraba viviendo y regresó a Perú en 1982. Dicho paciente presentó una neumonía intersticial bilateral al cual se le diagnostica síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), falleciendo a las semanas de haber sido hospitalizado por otras complicaciones asociadas (3).

Desde el inicio del primer caso de VIH en Perú ya han pasado 37 años, y hasta agosto del 2020 se han notificado 133 545 casos de VIH, de los cuales 45 198 son casos de SIDA, concentrados principalmente en zonas urbanas. Los casos notificados de Lima y Callao junto a los casos de La Libertad, Loreto, Ica, Arequipa y Ucayali; suman el 78.7% de todos los casos notificados de VIH durante el período 2000 a 2020. Del total de pacientes, el 74% de casos notificados son varones de 20-39 años. La vía de transmisión más común es la sexual, correspondiendo a un 98.47% de los casos totales (4). Actualmente son 87 000 personas que viven con VIH (PVVIH) de los cuales el 77% se encuentra recibiendo tratamiento antirretroviral (TARV) (5).

En nuestro país, con la mejora en la atención en salud a PVVIH y la gratuidad de esta, se ha incrementado también el acceso al TARV, lo cual ha llevado a una importante mejoría en la calidad de vida de las PVVIH, pero también ha presentado una mayor presión selectiva, debido a la exposición de la persona a una diversidad de fármacos, esto junto con las fallas en la toma de la medicación y fallas en la adherencia, traen consigo el desarrollo de mutaciones que conllevan una resistencia farmacológica al TARV.

La norma técnica peruana de salud de atención integral del adulto con VIH establece que el inicio del TARV se indicará en todo paciente con diagnóstico de VIH independiente del recuento de linfocitos T CD4 y carga viral (6). Actualmente existen 6 clases de antirretrovirales (ARV). Estos son: inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), inhibidores de proteasa (IP), inhibidores de integrasa, inhibidores de entrada (inhibidor de fusión y antagonista CCR5) e inhibidores de acoplamiento y post-acoplamiento (7). La norma técnica actual establece que el esquema de elección para el inicio de TARV está basado en la combinación de 2 INTR más un tercer ARV: INNTR, IP o INI, el

cual se debe escoger según las consideraciones y particularidades de cada paciente (6).

Una vez iniciado el TARV, se realizarán controles al paciente: se monitorizará la carga viral, el cual es el principal marcador de la efectividad del tratamiento. Ante una situación de falla virológica al TARV, se inicia la investigación en estos pacientes cuyos valores de CV > 1000 copias/mL, con la prueba de genotipificación para determinar qué mutaciones presenta el paciente y reorganizar nuestro esquema terapéutico antirretroviral (6). El centro de referencia que realiza esta prueba es el Instituto Nacional de Salud, para el Ministerio de Salud, donde se realiza el secuenciamiento genético y detección de mutaciones, luego de eso la interpretación se realiza con la base de datos de resistencia ARV de la Universidad de Stanford (8).

Las mutaciones del VIH se encuentran listadas según la clase del fármaco a la cual generan resistencia. Para INTR, las mutaciones son: M184VI, K65R, K70E, L74VI e Y115; D67N, M41L, K70R, T215F/Y, L210W y K219Q/E (conocidos como mutaciones TAMs); y la inserción T69 y Q151M (mutaciones multidrogoresistentes). Para INNTR, las mutaciones son: K101E/P, L100I, V106A/M, K103N/S, Y188L/C/H, G190A/S/E, Y181C/I/V, y M230L. Para los inhibidores de integrasa, las mutaciones son: E92Q, T66A/I/K, E138K/A/T, G118R, G140S/A/C, S147G, Y143R/C, N155H, Q148H/R/K y R263K. Para los IP las mutaciones son: V32I, I47V/A, M46I/L, I50L/V, G48V/M, I54V/T/A/L/M, V82A/T/F/S, L76V, N88S, I84V, y L90M (8).

Una falla virológica sostenida tendrá un gran impacto en el paciente y las consecuencias a largo plazo como desarrollo de infecciones oportunistas o la mortalidad. En 2012 se hizo un estudio en Lima, Perú donde analizaron a 1478 pacientes en TARV, de los cuales el 24% presentaron falla virológica y de estos, el 9.5% falleció. Los factores que contribuyeron a esta falla virológica fueron la edad, CD4 < 100 antes del inicio del TARV, aparición de infecciones oportunistas durante el TARV, el cambio de ARV por toxicidad y así mismo, una adherencia al tratamiento menor al 95% (9). Otros factores asociados a falla virológica son descritos en un programa integrado de cuidados en VIH en Myanmar, donde encontraron que la prevalencia de falla virológica entre adultos y adolescentes estudiados fue del 13%, y los factores asociados a falla virológica que encontraron fueron el ser adolescentes, que hayan perdido por lo menos una cita de seguimiento, haber tenido TARV previo y encontrarse en un estadio VIH 3 y 4 de la OMS al inicio del TARV (10).

Una falla virológica ocasionada por el desarrollo de mutaciones podría tener repercusiones a largo plazo como en la resistencia ARV transmitida. Por ejemplo, en un estudio en Lima se realizó la genotipificación del VIH en 96 pacientes que nunca tomar TARV, en los que identificaron 1 sola mutación (Y181C) (11). Esto debido a que en el momento en que se hizo (2007-2009) en Perú, así como en otros lugares de bajos recursos se contaba con un número limitado de opciones ARV. Así también, el mismo grupo de investigación vuelve a estudiar esta situación en el mismo hospital 6 años después del primer estudio y

encontraron que de 122 pacientes VIH que nunca tomaron TARV, el 13.9% presentó mutaciones de resistencia a los ARV, en un orden de prevalencia de K103N (9%), M184V(3.3%), Y181C y G190A(12).

En una serie de casos retrospectiva realizada en Perú, en 215 pacientes, se encontró una alta prevalencia de resistencia a fármacos antirretrovirales (78.7% de resistencia a los INNTR, 77.7% a INTR y 7.9% a IP. Además, las mutaciones que se encontraron con mayor frecuencia fueron M184V (64.2%) y la K103N (41.4%). En este estudio además observaron que el sexo masculino, la orientación sexual y un CD4 menor a 200 se asociaba a resistencia a ARV (13).

Es importante destacar que con TARV el virus puede desarrollar mutaciones de resistencia, debido a la presión selectiva de estos medicamentos hacia el virus, como lo describieron en un estudio donde realizaron genotipificación en pacientes que estaban recibiendo TARV por al menos 6 meses y encontraron mutaciones de resistencia, y en algunos casos mutaciones mayores como la M184V para INTR y mutaciones V106M y G190A para INNTR (14). Un escenario parecido se vio en un estudio en Sudáfrica donde analizaron 788 muestras de pacientes que habían presentado falla virológica. Dichos pacientes tuvieron una exposición media a los ARV de 36 meses y habían fallado a esquemas ARV basados en tenofovir y efavirenz. La mutación más común detectada fue la M184V/I (82.7%), seguido de K65R (45.8) para INTR, y K103N (48.9%) y V106M (34.9%) para INNTR (15). Así también se vio en otro estudio multicéntrico, donde agruparon a 541 pacientes y encontraron que mientras más tiempo un paciente recibió TARV de primera línea basado en 2 INTR y 1 INNTR es más probable que seleccionen mutaciones de resistencia. Así también, describen que el uso de tenofovir (TDF) en el esquema ARV seleccionaba las mutaciones de resistencia K65 y K70. Además, aquellos pacientes con falla virológica y con una carga viral alta se asoció a selección de ≥ 3 mutaciones de INTR, y ≥ 3 TAMs (16).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el último reporte de resistencia a drogas para el HIV, presenta la prevalencia de la resistencia ARV adquirida para las américas, la cual se encuentra en más del 80% para cualquier ARV, en aquellos pacientes con falla virológica. Las mutaciones más comunes encontradas fueron la M184VI y la K103NS (17). Esa información concuerda con los diversos estudios que han tratado acerca de la resistencia ARV, como el realizado en una cohorte retrospectiva en Ruanda, donde recolectaron información de pacientes que recibieron 12 meses de TARV, de los cuales el 11.9% se encontraron en falla virológica. Dicha falla estuvo asociada a una edad < 25 años, baja adherencia y conteo de CD4 < 200 células/microlitro. También se encontró que, del total de pacientes, 9.1% desarrolló mutaciones de resistencia al año de haber recibido TARV. De estos pacientes el 77.1% tenían al menos una mutación de resistencia. Las mutaciones predominantes en INTR fueron M84V y K65R, las mutaciones en INNTR fueron Y181C, K103N y G190A mientras que en IP se encontraron mutaciones de menor resistencia en las posiciones L10 y K20 (18).

Debido a que no se cuenta con estudios actuales realizados a nivel local y nacional que evalúen las mutaciones asociadas falla virológica, es necesario conocer los casos de infección VIH con falla virológica debido a resistencia antirretroviral y su distribución según esquema de tratamiento, esto permitirá evaluar los esquemas actuales de TARV, para así poder implementar nuevas estrategias y tratamientos que permitan el control de la enfermedad en beneficio del paciente. En tal sentido es importante identificar cuál es el perfil de resistencia antirretroviral en los pacientes con infección por VIH en falla virológica del hospital Edgardo Rebagliati Martins.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Describir el perfil de resistencia antirretroviral en los pacientes con infección por VIH en falla virológica de un hospital del seguro social de Lima durante el periodo 2010 – 2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir características clínico-epidemiológicas de los pacientes con infección por VIH en falla virológica de un hospital del seguro social de Lima durante el periodo 2010 – 2020.
- Detallar el perfil de resistencia en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa en los pacientes con infección por VIH en falla virológica de un hospital del seguro social de Lima durante el periodo 2010 – 2020.
- Detallar el perfil de resistencia en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa en los pacientes con infección por VIH en falla virológica de un hospital del seguro social de Lima durante el periodo 2010 – 2020.
- Detallar el perfil de resistencia en inhibidores de proteasa en los pacientes con infección por VIH en falla virológica de un hospital del seguro social de Lima durante el periodo 2010 – 2020.
- Detallar el perfil de resistencia en inhibidores de integrasa en los pacientes con infección por VIH en falla virológica de un hospital del seguro social de Lima durante el periodo 2010 – 2020.

III. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y transversal, debido a que no se manipularán las variables a investigar, no se pretenderá demostrar una asociación casual entre ellas y se realizará en un periodo de tiempo determinado: Enero del 2010 a diciembre del 2020.

b) Población

La población corresponde a todos los pacientes con diagnóstico de VIH que reciben tratamiento antirretroviral en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud de Lima, Perú durante el período de tiempo 2010-2020.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de infección por VIH, que se encuentren tomando tratamiento antirretroviral por más de 6 meses, durante el periodo 2010 a 2020.
- Pacientes que se encuentren en falla virológica al tratamiento antirretroviral, con carga viral de VIH-1 ≥ 1000 copias/ml.
- Pacientes con recuento de CD4 menor al nivel encontrado antes del inicio de TAR
- Pacientes en falla virológica y que cuenten con un estudio de genotipificación para VIH-1

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años, que se encuentren tomando tratamiento antirretroviral.
- Pacientes que se encuentren en con carga viral de VIH-1 < 1000 copias/ml.
- Pacientes con recuento de CD4 mayor al nivel encontrado antes del inicio de TAR.
- Pacientes en falla virológica pero no cuenten con un estudio de genotipificación para VIH-1.

c) Muestra

No se calculará un número de muestra debido a que se pretende incluir a todos los pacientes que constituyan la población designada durante el periodo de estudio, en concordancia a los criterios de inclusión previamente enumerados.

d) Definición operacional de variables

Las variables que se utilizarán son las siguientes:

- **Edad:** Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento. A efectos del estudio se tomarán a las personas mayores de 18 años.
- **Sexo:** Conjunto de características biológicas que definen hombres y mujeres (19).
- **Procedencia:** Lugar geográfico de donde procede el paciente, según las demarcaciones territoriales demarcadas por el estado. Se consignará el distrito donde se ubica el domicilio registrado en la historia clínica.
- **Orientación sexual:** Es la atracción afectiva, romántica, emocional o sexual permanente hacia otras personas. Esta puede ser: heterosexual (atracción hacia una persona del sexo opuesto), homosexual (atracción

hacia una persona del mismo sexo) y también la bisexualidad (atracción se produce hacia cualquiera de los sexos)(20).

- **Grado de instrucción:** Es el grado más elevado de estudios realizados o en curso, sin tener en cuenta si se han terminado o están provisional o definitivamente incompletos que se encuentren registrados en la historia clínica.
- **Infección por VIH:** Es la persona que presenta dos pruebas de tamizaje reactivas (Inmunoensayo enzimático de laboratorio o rápido) o una prueba confirmatoria (Western Blot, Inmunofluorescencia indirecta, radio inmunoprecipitación, inmunoblot con antígenos recombinantes) (21).
- **Falla virológica:** Se denomina así a la incapacidad de lograr o mantener la supresión de la replicación viral ante una indicación terapéutica. Paciente con niveles plasmáticos de CV previamente indetectable, que presenta $CV \geq 1000$ copias/ml en dos mediciones efectuadas consecutivamente (3).
- **Transmisión:** Forma de transmisión del VIH. A saber las formas de transmisión son: Sexual, vertical, parenteral, y que se encuentre consignada en la historia clínica (22).
- **Estadio de infección por VIH:** Paciente con infección confirmada por VIH que cumple criterios de caso revisados por CDC según recuento de linfocitos CD4, y enfermedades definitivas de SIDA. Puede ser clasificado en 5 estadios (0,1,2,3, o desconocido) (23).
- **Estadio SIDA:** El resultado de la infección por el VIH y el agotamiento de los linfocitos T CD4. Pertenece al estadio 3 según la clasificación CDC. Definido como el recuento de células CD4 < 200 células/ μ l o también se define como la presencia de alguna condición definitiva de SIDA independientemente del recuento de células CD4(22,23).
- **Recuento de linfocitos T CD4:** Medición de linfocitos T CD4 presentes en sangre total, y que constituye la principal célula blanco del VIH. Se mide en número de células por microlitro (células/ μ l) (3).
- **Carga viral:** Número de copias replicadas del VIH circulando en plasma sanguíneo. Se mide en número de copias por mililitro de plasma (copias/ml) (3).
- **Tratamiento antirretroviral (TARV):** Es el esquema combinado de tres o más medicamentos antirretrovirales (ARV), que conlleva a la disminución de la carga viral en sangre hasta niveles indetectables, conduciendo a la recuperación inmune en las personas con infección por VIH(3).
- **Prueba de genotipificación del VIH:** Es la prueba mediante secuenciación genética que identifica las mutaciones asociadas al VIH, las cuales conllevan a la resistencia a medicamentos antirretrovirales (3).
- **Tiempo de falla virológica:** Tiempo en meses desde detección de falla virológica hasta toma de estudio de genotipificación.
- **Tiempo de tratamiento antirretroviral:** Tiempo en meses desde inicio de TARV hasta detección de falla virológica.

- **Resistencia antirretroviral:** Es la pérdida parcial o total de la susceptibilidad a los antirretrovirales, debido a la existencia de mutaciones, llevando a cambios en el genoma viral (24).
- **Mutación asociada a resistencia antirretroviral:** cambio en el genoma del VIH, esencialmente sobre el *genpol*, a nivel de la transcriptasa reversa (TR) y de la proteasa viral. Estas mutaciones, conllevan a una reducción en la susceptibilidad de la cepa viral del paciente a los fármacos. Estas mutaciones están agrupadas según la clase de ARV (8,24).

Para la tabla de operacionalización de las variables, ver ANEXO 01.

e) Procedimientos y técnicas

El estudio se realizará en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo Enero del 2010 a diciembre del 2020. Para esto, se redactará una solicitud hacia dicho hospital para que se permita el acceso a las historias clínicas de los pacientes seleccionados (cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión). Para seleccionar a los pacientes con VIH que se encuentren en falla virológica se revisarán las fichas de cada paciente del programa ITS-VIH, tomando en cuenta aquellos que cumplen con la definición operacional de falla virológica, posteriormente se revisarán las historias clínicas de dichos pacientes para verificar los criterios de inclusión/exclusión del estudio en curso. La selección de pacientes, recolección de datos y revisión de las historias clínicas que sean escogidas para el estudio estarán a cargo del investigador principal para evitar sesgos de selección. Los datos serán recolectados en una ficha diseñada específicamente para el estudio (ver ANEXO 02), luego se realizará el llenado de una base de datos, la misma que será generada a partir de las variables en el programa estadístico informático elegido para el estudio. Posteriormente se realizará el análisis estadístico de los datos.

f) Plan de análisis

La información que se recolectará en las fichas mencionadas se ingresará a una base de datos electrónica y para el procesamiento de los datos se empleará el software estadístico SPSS versión 25.0. Para los resultados de variables continuas se realizará el análisis utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas se presentarán como porcentajes y frecuencias.

g) Aspectos éticos

Como la presente investigación se realizará a través de la toma de datos registrados en las historias clínicas de la población en estudio, entonces no habrá intervención de la persona que realiza la investigación, por tal motivo no se vulnerarán los derechos fundamentales de los pacientes.

De acuerdo con las pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos, este estudio pertenece a la categoría I, es decir, sin riesgo, debido a que no se modificará ninguna variable.

No se usará consentimiento informado debido que solo se usarán datos de historias clínicas y no se registrarán datos personales de los pacientes que se incluirán en el estudio.

Así también se tendrá respeto y cuidado de las normas que guían lo relacionado al manejo de información de los pacientes alcanzadas en el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú.

El presente estudio se someterá a revisión por parte del comité de ética del Hospital Edgardo Rebagliati Martins y la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemi ignition of HIV-1 in human populations. *Science*. 2014; 346:56–61.
2. Cueto M. El rastro del sida en el Perú. *Hist. cienc. saude-Manguinhos*. 2002; 9:17-40
3. Maguiña C. Ser médico en el Perú (Vivencias y algo más). 3° edición. 2019.
4. Centro Nacional de epidemiología, prevención y control de enfermedades. Ministerio de Salud del Perú. Situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú. Boletín epidemiológico mensual Agosto 2020 [Consultado 06 de noviembre de 2020]. URL disponible en: <https://www.dge.gob.pe/epublic/uploads/vih-sida/vih-sida_20208.pdf>
5. ONUSIDA. Country factsheets Peru 2019 [Internet]. 2019; [Consultado 06 de Noviembre de 2020]. Disponible en: <<https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/peru>>
6. Ministerio de Salud. Norma técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Lima; 2018
7. Fletcher D, PharmD et al. Overview of antiretroviral agents used to treat HIV. 2020 [Actualizado 23 de Octubre 2020; consultado 06 de Noviembre 2020]. URL disponible en: <<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used-to-treat-hiv>>
8. Stanford HIV Drug Resistance Database. Major HIV-1 Drug Resistance Mutations. 2020 [Actualizado 21 de Septiembre 2020; consultado 06 de Noviembre 2020]. URL disponible en: <<https://cms.hivdb.org/prod/downloads/resistance-mutation-handout/resistance-mutation-handout.pdf>>
9. Alave J, González E, Campos M et al. Factores asociados a falla virológica en pacientes infectados con VIH que reciben terapia anti-retroviral en un hospital público del Perú. *Rev Chilena Infectol*. 2013; 30(1):42-48.

10. Kyaw N, Harries A, Kumar A. 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.
11. Soria J, Bull M, Mitchell C et al. Transmitted HIV Resistance to First-line Antiretroviral Therapy in Lima, Peru. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012; 28(4):333-338.
12. Soria J, Mugruza R, Levine M et al. Pretreatment HIV Drug Resistance and Virologic Outcomes to First-Line Antiretroviral Therapy in Peru. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2019; 35(2):150-154.
13. Matos AF, Juárez LH. Caracterización epidemiológica, clínica y laboratorio de pacientes con infección por el VIH/SIDA en tratamiento antirretroviral con falla virológica y exploración de factores asociados en un hospital Nacional de III nivel-Lima, Perú 2010-2017. [Tesis] 2018.
14. Li T, Qian F, Yuan T et al. Drug resistance mutation profiles of the drug-naïve and first-line regimen-treated HIV-1-infected population of Suzhou, China. *Virolog Sin*. 2017; 32(4): 271-279.
15. Steegen K, Bronze M et al. HIV-1 antiretroviral drug resistance patterns in patients failing NNRTI-based treatment: results from a national survey in South Africa. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(1): 210-219.
16. Lam EP, Moore CL, Gotuzzo E et al. Antiretroviral resistance following first-line antiretroviral therapy failure in diverse HIV-1 subtypes in the SECOND-LINE study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016; 32(9): 841-50.
17. World Health Organization. HIV drug resistance report 2019. Geneva; 2019
18. Ndahimana J, Riedel D, Mwumvaneza M. Drug resistance mutations after the first 12 months on antiretroviral therapy and determinants of virological failure in Rwanda. *Trop Med Int Health* 2016; 21(7): 928-935
19. Calhoun C, Light D, Keller S. *Sociología*. 7^o edición. Editorial Mcgraw Hill; 2000.
20. Sexual Orientation & Homosexuality. American Psychological Association [en línea] 2008 [fecha de acceso 24 de octubre de 2020]. URL disponible en: <https://www.apa.org/topics/lgbt/orientation>
21. Ministerio de Salud. Norma técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Lima; 2018
22. Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th edition. Elsevier; 2020.
23. Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definitions for HIV infection—United States, 2014. *MMWR Recomm Rep*. 2014; 63(RR03):1–10.
24. Afani A, Gallardo A. Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (5): 461-469.

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

a. Presupuesto

| Rubro | Medida | Costo unitario | Cantidad | Costo total S/. |
|----------------------------------|---------------|-----------------------|-----------------|------------------------|
| Recursos humanos | | | | |
| Investigador | actividad | Ad honorem | 1 | 0 |
| Asesor | actividad | Ad honorem | 1 | 0 |
| Materiales e insumos | | | | |
| Papel A4 | millar | 25 | 1 | 25 |
| Tinta impresora | unidad | 30 | 4 | 120 |
| Disco duro externo | unidad | 199 | 1 | 199 |
| Lapicero | unidad | 2 | 10 | 20 |
| Transporte | | | | |
| Movilidad (gasolina y/o pasajes) | actividad | 20 | 36 | 720 |
| Otros recursos | | | | |
| Internet | horas | 1.00 | 100 | 100 |
| Espiralado | unidad | 3 | 3 | 9 |
| Total | | | | 1193 |

b. Financiamiento

Los materiales e insumos y servicios necesarios para el desarrollo de este trabajo de investigación serán autofinanciados

c. Cronograma

| N° | Actividades | 2020 | | | | 2021 | | | |
|----|---|------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| | | Sep | Oct | Nov | Dic | Ene | Feb | Mar | Abr |
| 1 | Planteamiento del tema de investigación | | | | | | | | |
| 4 | Elaboración del proyecto de investigación | | | | | | | | |
| 5 | Recolección de datos | | | | | | | | |
| 6 | Procesamiento de datos | | | | | | | | |
| 7 | Análisis de resultados | | | | | | | | |
| 8 | Formulación de conclusiones y recomendaciones | | | | | | | | |
| 9 | Redacción del informe | | | | | | | | |
| 10 | Presentación del informe | | | | | | | | |

VI. ANEXOS

ANEXO 01

TABLA 1

| VARIABLES | DEFINICIÓN OPERACIONAL | TIPO | ESCALA DE MEDICIÓN | VALOR |
|-------------------------------------|--|---------------------------|--------------------|---|
| EDAD | Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento | Cuantitativa Continua | Intervalo | Edad en años |
| SEXO | Características biológicas que diferencian hombres y mujeres. | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Hombre Mujer |
| PROCEDENCIA | Distrito donde se ubica el domicilio registrado en la historia clínica | Cualitativa Politómica | Nominal | Nombre del distrito |
| ORIENTACIÓN SEXUAL | Orientación sexual registrada en la historia clínica. | Cualitativa Politómica | Nominal | Heterosexual Homosexual Bisexual |
| GRADO DE INSTRUCCIÓN | Es el grado más elevado de estudios realizados o en curso, que se encuentren registrados en la historia clínica | Cualitativa Politómica | Nominal | Sin instrucción Primaria Secundaria Superior Técnico Superior Universitario |
| INFECCIÓN POR VIH | Paciente que presenta dos pruebas de tamizaje reactivas (Inmunoensayo enzimático rápido o de laboratorio) o una prueba confirmatoria (Western Blot, Inmunofluorescencia indirecta, radioinmunoprecipitación, Inmunoblot con antígenos recombinantes) | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Positivo Negativo |
| FALLA VIROLÓGICA | Paciente con niveles plasmáticos de CV previamente indetectable, que presenta $CV \geq 1000$ copias/ml en dos mediciones efectuadas consecutivamente. | Cualitativa Dicotómica | Nominal | En falla virológica Sin falla virológica |
| TRANSMISIÓN | Forma de transmisión de la enfermedad consignada en la historia clínica | Cualitativa Politómica | Nominal | Sexual Vertical Parenteral Desconocida |
| ESTADIO DE INFECCIÓN POR VIH | Paciente con infección confirmada por VIH que cumple criterios de caso revisados por CDC según recuento de linfocitos CD4, y enfermedades definitivas de SIDA. | Cualitativa Politómica | Ordinal | Estadio 0 Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3 Desconocido |
| ESTADIO SIDA | Recuento de células CD4 < 200 células/microlitro o la presencia de alguna condición definitiva de SIDA independientemente del recuento de células CD4 | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Sí No |

| | | | | |
|--|--|------------------------|---------|--|
| CONTEO DE CD4 | Medición de linfocitos T que tienen el marcador de superficie CD4 presentes en sangre total. | Cuantitativa Discreta | Razón | Valor numérico CD4. |
| CARGA VIRAL | Recuento del número de copias replicadas del VIH circulando en plasma sanguíneo. | Cuantitativa Discreta | Razón | Valor numérico de carga viral |
| TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TARV) | TARV que esté recibiendo el paciente y se encuentre consignado en la historia clínica. | Cualitativa Politómica | Nominal | TARV registrado en la historia clínica |
| PRUEBA DE GENOTIPIFICACIÓN DEL VIH | Es la prueba que identifica las mutaciones del VIH-1, asociadas con la resistencia a medicamentos antirretrovirales mediante secuenciamiento genético. | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Con prueba de genotipificación Sin prueba de genotipificación |
| TIEMPO DE FALLA VIROLÓGICA | Tiempo en meses desde detección de falla virológica hasta toma de estudio de genotipificación. | Cuantitativa Discreta | Razón | Tiempo en meses |
| TIEMPO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL | Tiempo en meses desde inicio de TARV hasta detección de falla virológica | Cuantitativa Discreta | Razón | Tiempo en meses |
| RESISTENCIA ANTIRRETROVIRAL | Pérdida total o parcial de la susceptibilidad a los antirretrovirales | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Sí No |
| MUTACIÓN ASOCIADA A RESISTENCIA ANTIRRETROVIRAL | Mutaciones consignadas en la prueba de genotipificación del VIH. | Cualitativa Politómica | Nominal | Genotipo de mutación consignado en informe de genotipificación. |

ANEXO 02

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Llenar los espacios en blanco con la información correspondiente. Marcas con una "X" en los casilleros que correspondan.

DATOS DEL PACIENTE

N° Autogenerado: _____ Edad: _____ Sexo: Masculino Femenino
Distrito de Procedencia: _____ Grado de Instrucción: _____
Orientación sexual: Heterosexual Homosexual Bisexual No determinado

DIAGNÓSTICO DE VIH

Fecha de diagnóstico: _____ CD4 inicial: _____ CV VIH inicial: _____
Pruebas de tamizaje reactivas: Prueba rápida Elisa Otra Fecha: _____
Prueba confirmatoria positiva: Western blot LIA Otra. Cuál: _____ Fecha: _____
Forma de transmisión: Sexual Parenteral Vertical Desconocida

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Fecha de inicio: _____ Esquema: _____
Cambio de esquema 1: Sí No. Esquema nuevo: _____ Fecha: _____ Motivo: _____
Cambio de esquema 2: Sí No. Esquema nuevo: _____ Fecha: _____ Motivo: _____
Cambio de esquema 3: Sí No. Esquema nuevo: _____ Fecha: _____ Motivo: _____

ESTADIO DE VIH

Estadio clínico de infección por VIH: 0 1 2 3 Desconocido. CD4 actual: _____
Estadio SIDA: Sí No Fecha de diagnóstico: _____ Criterio diagnóstico CD4 Enfermedad
indicadora. Describir enfermedad indicadora: _____

FALLA VIROLÓGICA

Fecha de detección: _____ CV VIH: _____
CV actual: _____ Fecha: _____ Tiempo de falla virológica (en meses): _____

RESISTENCIA ANTIRRETROVIRAL

Test de genotipificación: Sí No Fecha de realización: _____
Mutaciones a INTR: _____
Mutaciones a INNTR: _____
Mutaciones a IP: _____
Mutaciones a inhibidores de integrasa: _____
Tiene test de genotipificación adicional: Sí No Fecha de realización: _____
Mutaciones a INTR: _____
Mutaciones a INNTR: _____
Mutaciones a IP: _____
Mutaciones a inhibidores de integrasa: _____