



Artículo Original

Caracterización del fracaso terapéutico en pacientes VIH positivos en la región del Caribe Colombiano

Characterization of treatment failure in HIV positive patients in the Colombian Caribbean region

Juan Manuel de la Hoz¹, Laura Bolaño¹, Oriana Cárdenas¹, Robertulio González¹, José Sabbag¹, Lucy Palacio², Luz Marina Alonso³, Homero San-Juan-Vergara¹, Guillermo Cervantes-Acosta¹

¹ Departamento de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

² IPS QUIMIOSALUD. Barranquilla, Colombia.

³ Departamento de Salud Pública, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

de la Hoz JM, Bolaño L, Cardenas O, González R, Sabbag J, Palacio L, Alonso LM, San-Juan-vergara H, Cervantes-Acosta G. Characterization of treatment failure in HIV positive patients in the Colombian Caribbean region. *Colomb Med.* 2014; 45(4): 162-7.

© 2014 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acrediten.

Historia

Recibido: 30 abril 2014
Revisado: 10 noviembre 2014
Aceptado: 19 diciembre 2014

Palabras clave

VIH, SIDA, adherencia, falla, Colombia

Keywords

HIV, aids, adherence, failure, Colombia.

Resumen

Antecedentes: El fracaso terapéutico (FT) en pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha sido siempre preocupante.

Objetivo: Examinar las variables asociadas con el FT, un problema que ha sido pobremente estudiado en la región, en pacientes que habitan en Barranquilla, ciudad del Caribe colombiano.

Métodos: El FT fue evaluado en un estudio transversal desde los puntos de vista virológico, inmunológico y clínico.

Resultados: Se determinó que el 29.5% de los pacientes bajo terapia antirretroviral (TAR) de gran actividad podría considerarse en FT. El fracaso virológico fue el más frecuente (20.9%), seguido por el inmunológico (14.0%) y el clínico (4.7%). En pacientes que mostraron falta de adherencia al tratamiento, las posibilidades de presentar un FT y virológico fue mayor, 6.67 y 12.19 veces, respectivamente, comparados con pacientes que mostraron buena adherencia. Aun cuando no hubo una asociación estadística significativa, el FT tendió a ser más frecuente en adultos jóvenes, en pacientes con bajos ingresos y bajo nivel de educación. Cuando se compararon diferentes regímenes de TAR no hubo una diferencia aparente entre el FT en los regímenes basados en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa y en aquellos basados en inhibidores de la proteasa. Esto es muy importante en el contexto de recientes estrategias de TAR, como es el caso de las iniciadas en forma temprana con el fin de lograr el control de la infección a largo plazo.

Conclusiones: Se confirma la importancia de la adherencia al tratamiento para evitar el FT y la importancia de educar a los pacientes infectados con el VIH, especialmente aquellos individuos con un nivel socioeconómico bajo.

Abstract

Background: Treatment failure in patients receiving antiretroviral therapy against human immunodeficiency virus (HIV) is always a concern.

Objective: To examine the correlates associated with treatment failure in patients living in the Colombian Caribbean city of Barranquilla, an aspect that was poorly studied in this region.

Methods: Treatment failure (TF) was evaluated in a cross-sectional study from virological, immunological and clinical standpoints.

Results: It was established that 29.5% of patients under highly active antiretroviral therapy (ART) could be considered in TF. Among those, virological failure was most frequent (20.9%), followed by immunological- (14.0%) and clinical failure (4.7%). In patients showing lack of adherence to the treatment, the likelihood of suffering from treatment- and virological-failure were respectively increased by 6.67-fold and 12.19-fold, compared with patients showing good adherence. Although there was no statistically significant association, TF tended to be more frequent in young adults, in patients with low income and, low level of education. When ART regimens were compared, there was no apparent difference in TF between regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and those based on protease inhibitors. This is very important in the context of recent ART strategies, such as early-initiated ART, aimed at achieving long-term infection control.

Conclusions: It is confirmed the importance of treatment adherence to avoid TF and further highlights the importance of educating HIV-infected patients in all parts of the world, especially those individuals with a lower socio-economic status.

Autor de correspondencia:

Guillermo Cervantes-Acosta. Departamento de Medicina. Universidad del Norte. Kilómetro 5, Vía Puerto Colombia. Barranquilla, Colombia. Phone: +57 5 3509285. E-mail: guicerva@uninorte.edu.co

Introducción

A pesar de los inconvenientes en el desarrollo de una vacuna exitosa contra el VIH¹, el desarrollo de regímenes terapéuticos usando combinación de drogas ha significativamente incrementado la supervivencia y reducido la morbilidad asociada al VIH en individuos infectados. Estas terapias antirretrovirales interfieren con la replicación viral lo cual resulta en la desaceleración del curso natural de la infección². Sin embargo, durante el curso del tratamiento, algunos individuos infectados por el VIH pueden no responder según lo esperado, lo cual ha sido definido como fracaso terapéutico (FT)³.

El fracaso terapéutico puede ser clasificado como fracaso virológico, inmunológico y clínico. El fracaso virológico es definido como un aumento en más de 1,000 copias de ARN/ml o la reaparición de una señal después de un periodo durante el cual el virus ha sido indetectable. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el fracaso inmunológico como una tendencia a la disminución del número de células T CD4 a pesar de 6 meses de tratamiento o una falla en el incremento de las células T CD4 por encima de 100 células/mm³, después de 12 meses de tratamiento. El fracaso clínico es definido por la OMS como la aparición de cualquier morbilidad asociada a la categoría 4 a pesar de 6 meses de tratamiento⁴⁻⁶.

La prevención del desarrollo del FT es crítica ya que tal condición impone un cambio de régimen con el fin de tratar con éxito a los individuos infectados por el VIH que experimentan el fracaso. Tal cambio de régimen significaría un incremento en los costos asociados al tratamiento⁶. Consecuentemente, es importante identificar aquellos factores asociados a la aparición del FT, incluyendo la evaluación de aquellos regímenes de TAR usados para tratar la enfermedad. Decisiones erradas relacionadas con los regímenes de TAR significarían una administración continua de un medicamento no efectivo o de una dosis sub-óptima de un fármaco de otra manera eficaz, con el riesgo de selección de mutaciones asociadas a resistencias⁷⁻⁹.

De acuerdo a estadísticas de la OMS, en Colombia han sido diagnosticadas 170,000 personas infectadas con el VIH. De éstas, 21,000 personas están recibiendo TAR, lo cual representaba sólo el 39% de las 54,000 personas consideradas de necesitar la terapia¹⁰. La presencia de FT en Colombia es sospechada pero la real dimensión del problema es desconocida. El grupo de Diazgranados *et al.*¹¹ reportó los predictores de una óptima respuesta en una muestra de infectados por VIH en Colombia, pero tal reporte sólo analizó 27 individuos procedentes de Barranquilla. En el presente estudio los tipos más comunes de FT y los respectivos factores asociados a tales fracasos en individuos en TAR fueron examinados en una cohorte mucho más larga de individuos que viven en Barranquilla.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de tipo transversal, con el fin de caracterizar la respuesta al tratamiento de pacientes infectados con VIH, enrolados en uno de los principales centros de salud en Barranquilla por, al menos, 2 años. Después de obtener aprobación de un comité de ética, fueron revisadas las historias clínicas de

385 pacientes infectados con VIH, de los cuales, 129 fueron escogidos basados en los siguientes criterios: mayores de 18 años que poseyeran registros completos de conteo de CD4 y carga viral (2 registros en un año) y que se les haya hecho seguimiento clínico por al menos un año. De los individuos infectados con VIH enrolados en el estudio, se excluyeron pacientes embarazadas y pacientes que no estuviesen recibiendo tratamiento por su buen estado inmunológico.

Para cada paciente, las características socio demográficas que fueron tomadas en cuenta para el estudio incluían edad, género, estrato socioeconómico y escolaridad. De otra parte, el tipo de tratamiento y su duración, en años, fue también registrado. El régimen de tratamiento fue clasificado de acuerdo a que utilizaran inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos (por ejemplo, Efavirenz) o inhibidores de la proteasa (por ejemplo, lopinavir).

La adherencia al tratamiento se midió determinando la relación entre cantidad de droga ingerida y la medicación dispensada por el centro médico. La línea de corte para una relación de adherencia aceptable fue estimada en $\geq 80\%$.

El conteo de CD4 y la carga viral así como el estado clínico del paciente fueron usados para determinar la presencia del fracaso terapéutico y su respectiva clasificación (fracaso virológico, inmunológico y clínico). (TruCount CD4 BD y NucliSENS EasyQ HIV-1 2.0).

Los datos de cada paciente fueron sistemáticamente recuperados de cada registro clínico y almacenados de tal modo que no fuese posible ninguna identificación personal. Tales datos se analizaron mediante estadística descriptiva utilizando el paquete estadístico SPSS. Dicha evaluación se llevó a cabo utilizando análisis bivariado a través de tablas de contingencia de 2x2, en las cuales se cruzaron cada variable con las diferentes categorías de FT. Se confirmó la independencia de las diferentes variables y se aplicó la prueba de Ji cuadrado. En aquellos casos donde el valor de una de las celdas era menor que 5.0 se utilizó la prueba de Fisher. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Se excluyeron 78 pacientes. Entre estos, 27 fueron excluidos por presentar registros clínicos incompletos; 19, por ser menores de 18 años; 30, por tener un tiempo de tratamiento menor de un año; una paciente, por estar embarazada durante el tiempo del estudio y un paciente por no recibir terapia antirretroviral debido a su buen estado inmunológico.

Dentro de los 129 pacientes que cumplían los criterios de inclusión: el 50% presentó edades por debajo de 39.6 años; 72.9% fueron hombres; 69.8% pertenecían a los estratos socioeconómicos más bajos (1 y 2); 27.1% fueron clasificados en los estratos medios (3 y 4) y 3.1% en los estratos socioeconómicos más altos (5 y 6); solamente el 45% alcanzó estudios técnicos o profesionales, mientras que el 55% no completó la secundaria (Tabla 1).

El fracaso terapéutico fue identificado en 38 pacientes (29.5% de los pacientes estudiados); dentro de éstos, 27 eran hombres (71%)

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes. La información fue recolectada de la historia clínica de los pacientes que previamente aceptaron ser parte del estudio bajo consentimiento informado.

Características	n (%)
Edad promedio (años)	41.3 IC (29.8-52.8)
Hombres	94 (72.9)
Nivel Económico	
Bajo	90 (69.8)
Medio	35 (27.1)
Alto	4 (3.1)
Analfabeta y educación básica	71 (55.0)
Formación técnica y bachiller	58 (45.0)
Tiempo de diagnóstico (años)	
<5	36 (28.3)
≥5	91 (71.7)

N= 129 pacientes

y 11 eran mujeres (29%). Algunos de los pacientes con fracaso terapéutico tenían simultáneamente más de un tipo de fracaso (ejemplo, fracaso virológico e inmunológico al mismo tiempo). El fracaso virológico fue el más frecuente evento (20.9%), seguido por el inmunológico (14.0%) y el virológico (4.7%).

Adherencia

Aproximadamente, el 92% de los pacientes demostró ser adherente al tratamiento antirretroviral. Como se esperaba, el 70% de aquellos pacientes con una mala adherencia sufrió fracaso terapéutico; siendo el fracaso virológico el evento más frecuente registrado (70%), seguido por el fracaso inmunológico (30%). Ninguno de estos pacientes sufrió fracaso clínico. Modelos bivariados mostraron que aquellos pacientes con una mala adherencia tenían 6.67 veces más probabilidad de presentar fracaso terapéutico que aquellos pacientes que tenían buena adherencia (OR: 6.67; IC: 1.61-7.54; $p=0.003$) (Tabla 2). En ese mismo sentido, aquellos con mala adherencia tenían 12.19 veces más probabilidad de sufrir fracaso virológico (OR: 12.19; IC: 2.49-66.8; $p<0.001$) (Tabla 3).

Factores sociodemográficos

La mayoría de los eventos de falla terapéutica fueron observados en aquellos pacientes ubicados en el estrato socioeconómico más bajo (34.4%) comparados con aquellos observados en pacientes pertenecientes a los estratos socioeconómicos medio y alto (18.0%). Sin embargo, tal correlación no alcanzó una significancia

Tabla 2. Resultados de acuerdo a la adherencia al tratamiento. Los pacientes que sufrieron fracaso terapéutico fueron ordenados de acuerdo a la adherencia a la terapia antirretroviral.

	No-adherente*	Adherente*	Total pacientes*	Análisis bivariado		
				OR‡	IC	p
Fracaso terapéutico						
Si	7 (70)	29 (25.9)	36 (29.5)			
No	3 (30)	83 (74.1)	86 (70.5)	6.67	1.61-7.54	0.003
Total	10	112	122			

*n (%)

‡Odds ratio (OR) fueron calculados por medio de análisis bivariado. IC: intervalo de confianza. p : prueba exacta de Fisher

estadística (OR: 2.40; IC: 0.95-6.06; $p=0.059$). Tampoco se encontró una asociación estadística cuando se estudiaron las siguientes variables en el contexto del fracaso terapéutico: edad (OR: 1.67; IC: 0.77-3.64; $p=0.190$), género (OR: 0.88; IC: 0.35-2.22; $p=0.76$) y educación (OR: 1.37; IC: 0.63-2.96; $p=0.41$).

Categoría de tratamiento

En la población bajo estudio, las siguientes categorías de tratamiento fueron clasificadas desde las más utilizadas a las menos utilizadas: (1) Efavirenz más Lamivudina + Zidovudina (29.5%), (2) Lamivudina + Zidovudina + Ritonavir + Lopinavir (14%), (3) Abacavir + Lamivudina + Ritonavir + Lopinavir (5.4%), (4) Abacavir + Lamivudina + Efavirenz (5.4%) y (5) Atazanavir + Lamivudina + Ritonavir + Zidovudina (4.7%). Una gran parte de los tipos de tratamientos individuales eran asignados a pocos pacientes; globalmente, ellos representaban el 41.1% de los 129 pacientes enrolados en el estudio. Las diferentes categorías de tratamiento antirretroviral proporcionadas a los pacientes fueron agrupadas en dos tipos: aquellos basados en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa y aquellos basados en inhibidores de la proteasa. No se encontró ninguna asociación entre el tipo de tratamiento y la presencia de fracaso terapéutico (OR: 0.44; IC: 0.13-1.44; $p=0.28$) (Tabla 4).

Discusión

El presente estudio fue realizado con el fin de determinar cuáles son los tipos de fracaso terapéutico más frecuentemente encontrados en una muestra representativa de pacientes infectados por VIH que viven en Barranquilla, una importante ciudad de la costa Caribe en Colombia. De otra parte, factores consignados en los registros clínicos fueron examinados, buscando una asociación al fracaso terapéutico y a las respectivas clases de fracaso. Se encontró que el 29% de los pacientes que estaban recibiendo terapia antirretroviral presentó fracaso terapéutico. Este porcentaje es similar a previos porcentajes encontrados en otros países en donde el nivel de ingreso es similar al de Colombia^{12,13}. Sin embargo, estudios realizados en países latinoamericanos mostraron una amplia disparidad en términos de porcentaje de fracaso terapéutico^{14,15}.

Aun cuando no puede ser considerado estadísticamente significativo, el presente estudio también indica un porcentaje más alto de fracaso terapéutico en pacientes varones. Estudios previos realizados en China también pusieron de relieve al género masculino como un factor de riesgo significativo para una alta mortalidad en el contexto de resistencia a TAR¹⁶. Un estudio en Nigeria mostró la misma tendencia con respecto al género masculino en ser más propenso a sufrir de fracaso terapéutico

Tabla 3. Distribución de los pacientes en fracaso virológico, inmunológico y clínico clasificados de acuerdo a la adherencia a la TAR. Los pacientes que presentaron fracaso terapéutico fueron ordenados de acuerdo al tipo de fracaso y de la adherencia a la TAR.

	No adherente*	Adherente*	Total pacientes*	Análisis bivariado		
				OR‡	IC	K-value
Fracaso virológico						
Si	7 (70)	18 (16.1)	25 (20.5)			
No	3 (30)	94 (83.9)	97 (79.5)	12.19	2.49-66.8	0.000
Total	10	112	122			
Fracaso inmunológico						
Si	3 (30)	15 (13.4)	18 (14.0)			
No	7 (70)	97 (86.6)	111 (86.0)	2.771	0.645-11.907	0.156
Total	10	112	129			
Fracaso clínico						
Si	1 (10)	5 (4.5)	6 (4.9)			
No	9 (90)	107 (95.5)	116 (95.1)	2.38	0.25-22.61	0.408
Total	10	112	122			

*n (%)

‡Odds ratio (OR) fueron calculados por medio de análisis bivariado. IC: intervalo de confianza. p : prueba exacta de Fisher

a TAR¹⁷. El hecho de que hombres infectados por VIH puedan poseer un riesgo para el fracaso terapéutico enfatiza la necesidad de identificar aquellos factores asociados que expliquen este resultado y consecuentemente adoptar las estrategias de salud para esta población.

El tipo de fracaso terapéutico más frecuente en la población estudiada fue el fracaso virológico, con alrededor del 20.9% de los pacientes infectados por VIH, bajo tratamiento, el cual fue similar a reportes previos¹⁸. Sin embargo, un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos encontró un porcentaje de falla virológica superior al nuestro¹⁹, pero esta disparidad puede ser explicada por ciertas particularidades y ocultar variables resultantes de la composición y la dinámica intrínseca de ambas poblaciones, con

un muy fuerte componente de las etnias blanca y Afro-americana en el estudio americano mientras que los pacientes del presente estudio consisten predominantemente de hispanicos. De otra parte, es plausible que los diferentes tipos de virus circulantes en Estados Unidos puedan resultar en un riesgo más alto de falla terapéutica comparado con lo que ha sido encontrado en Colombia, en donde diferentes estudios apuntan a sólo un grupo circulante. En la toma de una decisión clínica, el fracaso virológico es, de lejos, el más importante criterio utilizado para un cambio en el tratamiento. Sin embargo, el hecho de que en el presente estudio la falta de adherencia fuera asociada a un fracaso virológico, como también se ha demostrado en otras instancias, implica que es mejor resolver el problema de adherencia y sus causas, antes de cambiar el régimen de la TAR. Una baja adherencia al tratamiento

Tabla 4. Resultados de acuerdo al tipo de régimen de tratamiento. Los regímenes de tratamiento fueron clasificados de acuerdo a la frecuencia de la administración y de acuerdo al mecanismo de acción del antirretroviral.

	Respuesta sub-óptima*	Respuesta óptima*	Total pacientes*	Análisis bivariado		
				OR‡	CI	p
Terapia Antirretroviral						
Efavirenz+Lamivudina+Ziduvudina	5 (13.2)	33 (86.8)	38			
Lamivudina+Lopinavir+Ritonavir+ Zidovudina	4 (22.2)	14 (77.8)	18	1.9	0.35-9.94	0.392
Abacavir+Lamivudina+Lopinavir+ Ritonavir	2 (28.6)	5 (71.4)	7	2.6	0.27-23.74	0.3
Abacavir+Efavirenz+Lamivudina	1 (14.3)	6 (85.7)	7	1.1	0.00-1.72	0.93
Atazanavir+Lamivudina+Ritonavir+ Zidovudina	2 (33.3)	4 (66.7)	6	3.3	0.32-32.30	0.21
Otras terapias	24 (45.3)	29 (54.7)	53	5.5	1.68-18.86	0.001
Régimen por mecanismo de acción						
INNTR	6(13.3)	39(86.7)	45			
IP	8(25.8)	23(74.2)	31	0.4	0.13-1.44	0.28

*n (%)

‡Odds ratio (OR) fueron calculados por medio de análisis bivariado. IC: intervalo de confianza. p : prueba exacta de Fisher

NNRTI: Inhibidores no nucleósidos de la Transcriptasa Reversa.

IP= Inhibidores de la proteasa.

es asociada a una baja concentración de los antirretrovirales en suero e implica el riesgo de no obtener la concentración óptima para detener la producción viral¹⁸.

A pesar de que no encontramos una asociación significativa de los factores sociodemográficos, tales como situación económica y educación, con el fracaso terapéutico, fue claramente observado que la mayoría de las personas infectadas por VIH pertenecían al estrato socioeconómico más bajo (69.8%). Adicionalmente, la mayoría de ellos no había finalizado la secundaria (55.0%). La combinación de estos dos factores ha sido previamente reportada estar asociada con la transmisión del virus en una comunidad con carencias de una adecuada educación y de información acerca de la infección²⁰.

Cuando los regímenes de terapia antirretroviral (TAR) fueron comparados en el contexto de fracaso terapéutico, no hubo diferencias entre aquellos basados en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa y aquellos basados en inhibidores de proteasa. Este hecho es muy importante en el contexto de recientes estrategias de TAR, tales como iniciación temprana de la TAR con el objetivo de lograr el control de la infección a largo plazo y la búsqueda de una cura funcional. Cuando se reagruparon aquellos regímenes antirretrovirales proporcionados sólo a unos pocos pacientes, se encontró que dichos pacientes tenían 5.46 veces más probabilidad de sufrir fracaso terapéutico que estos tratados con el nuevo régimen antirretroviral Efavirenz más Lamivudina más Zidovudina (Tabla 4). En aquel grupo los pacientes tenían un curso más largo de la enfermedad y habían sido previamente sujetos a diferentes regímenes de tratamiento, lo cual sugeriría la acumulación de varios patrones de mutaciones de resistencia del VIH a antirretrovirales. La detección temprana del fracaso terapéutico podría ayudar limitando la acumulación de dichas mutaciones que potencialmente podrían comprometer la subsiguiente línea de tratamiento. Los ensayos de resistencia en aquellos pacientes con fracaso virológico ayudarían a decidir acerca de la necesidad de cambiar a un régimen diferente²¹. Un factor importante a tener en cuenta es el genotipo del paciente ya que la actividad de ciertas enzimas metabolizadoras podría resultar en una concentración sub-óptima en el suero lo cual produce efectos colaterales adversos o un pobre control viral^{22,23}.

En general, estos resultados derivan en la importancia de aprender acerca de las causas del fracaso terapéutico con el fin de tratar adecuadamente a individuos infectados por el VIH en una ciudad grande en Colombia, un lugar en donde la limitación de los recursos necesita dichas vigilancias para ayudar a tomar las decisiones clínicas adecuadas.

Agradecimientos:

Agradecemos al personal médico que labora en QUIMIOSALUD, uno de los principales centros de salud que prestan asistencia sanitaria a personas infectadas por VIH en Barranquilla. Particularmente, agradecemos la contribución de la Dra. María Pilar Suarez. Apreciamos las críticas y los invaluable aportes que los Doctores Jairo Cepeda y Jorge Acosta nos prodigaron durante la escritura del manuscrito.

Conflicto de intereses:

No existen conflictos de intereses.

References

1. Matthews TJ, Langlois AJ, Robey WG, Chang NT, Gallo R, Fischinger PJ, *et al.* Restricted neutralization of divergent human T-lymphotropic virus type III isolated by antibodies to the major envelope glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83: 9709–13.
2. Llibre JM, Clotet B. Once-daily single-tablet regimens: a long and winding road to excellence in antiretroviral treatment. *AIDS Rev.* 2012; 14: 168–78.
3. Robbins GK, Daniels B, Zheng H, Chueh H, Meigs JB, Freedberg KA. Predictors of antiretroviral treatment failure in an urban HIV clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 44: 30–7.
4. Cain LE, Phillips A, Lodi S, Sabin C, Bansi L, Justice A, *et al.* The effect of efavirenz versus nevirapine-containing regimens on immunologic, virologic and clinical outcomes in a prospective observational study. *AIDS.* 2012; 26: 1691–1705.
5. Easterbrook PJ, Newson R, Ives N, Pereira S, Moyle G, Gazzard BG. Comparison of virologic, immunologic, and clinical response to five different initial protease inhibitor-containing and nevirapine-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 27: 350–64.
6. Ferreyra C, Yun O, Eisenberg N, Alonso E, Khamadi AS, Mwau M, *et al.* Evaluation of clinical and immunological markers for predicting virological failure in a HIV/AIDS treatment cohort in Busia, Kenya. *PLoS One.* 2012; 7: 49834.
7. Hammer SM, Eron JJ, Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2008; 300: 555–70.
8. Sandström E, Uhnoo I, Ahlqvist-Rastad J, Bratt G, Berglund T, Gisslén M, *et al.* Antiretroviral treatment of human immunodeficiency virus infection: Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35: 155–67.
9. Chang LW, Harris J, Humphreys E. Optimal monitoring strategies for guiding when to switch first-line antiretroviral therapy regimens for treatment failure in adults and adolescents living with HIV in low-resource settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 14(4): CD008494.
10. World Health Organization. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. United Nations Children's Fund . Epidemiological fact sheet on HIV and AIDS. Geneva: UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance; 2008.
11. Diazgranados CA, Silva A, Bermudez A, Roncancio D, Dirrugiero P, Mantilla M. Rate and predictors of optimal virologic response to antiretroviral therapy in Colombia. *Int J Infect Dis.* 2007; 11: 531–5.
12. Jordan MR, La H, Nguyen HD, Sheehan H, Lien TT, Duong DV, *et al.* Correlates of HIV-1 viral suppression in a cohort of HIV-positive drug users receiving antiretroviral therapy in Hanoi, Vietnam. *Int J STD AIDS.* 2009; 20: 418–22.

13. Ma Y, Zhao D, Yu L, Bulterys M, Robinson ML, Zhao Y, *et al.* Predictors of virologic failure in HIV-1-infected adults receiving first-line antiretroviral therapy in 8 provinces in China. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 264–71.
14. Larrea R, Roque M. Manejo del fallo terapéutico a drogas antirretrovirales en el marco de recursos limitados. *Rev Cubana Med.* 2007; 8: 46–54.
15. May SB, Barroso PF, Nunes EP, Barcaui HS, Almeida MM, Costa MD, *et al.* Effectiveness of highly active antiretroviral therapy using non-brand name drugs in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40: 551–5.
16. Liao L, Xing H, Su B, Wang Z, Ruan Y, Wang X, *et al.* Impact of HIV drug resistance on virological and immunologic failure and mortality in a cohort of patients on antiretroviral therapy in China. *AIDS.* 2013; 27:1815–1824.
17. Anude CJ, Eze E, Onyegbutulem HC, Charurat M, Etiebet M-A, Ajayi S, *et al.* Immuno-virologic outcomes and immune-virologic discordance among adults alive and on anti-retroviral therapy at 12 months in Nigeria. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 113-31.
18. Ahoua L, Guenther G, Pinoges L, Anguzu P, Chaix ML, Le Tiec C, *et al.* Risk factors for virological failure and subtherapeutic antiretroviral drug concentrations in HIV-positive adults treated in rural northwestern Uganda. *BMC Infect Dis.* 2009; 9: 81.
19. Sungkanuparph S, Groger RK, Overton ET, Fraser VJ, Powderly WG. Persistent low-level viraemia and virological failure in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine.* 2006; 7: 437–41.
20. Ross MW. Factor affecting information and education, and behavior changes. *AIDS Care.* 1991; 3: 419–21.
21. Hamers RL, Sigaloff KC, Wensing AM, Wallis CL, Kityo C, Siwale M, *et al.* Patterns of HIV-1 drug resistance after first line antiretroviral therapy (ART) failure in 6 sub-Saharan African countries: implications for second-line ART strategies. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1660–9.
22. Cabrera SE, Santos D, Valverde MP, Domínguez-Gil A, González F, Luna G, *et al.* Influence of cytochrome P450 2B6 genotype on population pharmacokinetics of Efavirenz in human immunodeficiency virus patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 2791–8.
23. Rakhmanina NY, Neely M, Van Schaik RH, Gordish-Dressman HA, Williams KD, Soldin SJ, *et al.* CYP3A5, ABCB1 and SLCO1B1 Polymorphisms and Pharmacokinetics and Virologic Outcome of Lopinavir/Ritonavir in HIV-infected Children. *Ther Drug Monit.* 2011; 33: 417–24.