

# Factores predictores de falla al primer esquema del tratamiento antirretroviral en el niño con infección por el VIH/SIDA

Tatiana Drummond<sup>1</sup>, Rodríguez Benny<sup>1</sup>, Troncone Angela<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adjunto del Servicio de Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas

<sup>2</sup>Jefe de Servicio de Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas

## RESUMEN

El uso de terapia antirretroviral (TARV) aumenta la posibilidad de resistencia a medicamentos y posterior fracaso virológico. **Objetivo:** Evaluar los factores predisponentes al fallo virológico de primer esquema de TARV en niños con VIH. **Método:** Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte de pacientes años 1999-2014 evaluados en el Servicio de Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas con revisión de datos almacenados en Access2010. Se realizó análisis descriptivo, regresión logística y de supervivencia. **Resultados:** Se incluyeron 60 pacientes, 50 % sexo femenino, edad media de ingreso 3,9 años. Categoría clínica de inicio: 43 % eran categoría A, el 42 % presentaban una inmunosupresión severa y carga viral media 214 355 copias/mL. El tiempo promedio de seguimiento fue de 38,4 meses. Un 25 % de los pacientes ameritó cambio de TARV. Los factores asociados falla virológica (FV) fueron estado clínico e inmunológico inicial. El uso de zidovudina se asoció a una mayor probabilidad de FV. El uso de lopinavir y una adherencia mayor al 90 % fueron factores protectores. Al realizar un análisis de KM se vió que existía un riesgo de 50 % de cambio de tratamiento luego de 80 meses de tratamiento observándose que un estado de inmunosupresión severa previo al TARV es factor predisponente para FV. **Conclusión:** la falla virológica depende de muchos factores, siendo los más determinantes estado clínico y el grado de inmunosupresión al inicio de TARV; el no uso en el TARV inicial de lopinavir/ritonavir y adherencia menor al 90 %. Independientemente de estos factores el 50 % de los pacientes presentará fallo virológico al cabo de unos 80 meses de tratamiento.

**Palabras clave:** Terapia antirretroviral, fallo virológico, factores determinantes

## SUMMARY

The use of high activity antiretroviral therapy (HAART) increases the possibility of drug resistance and virologic failure. **Objective:** To evaluate the predisposing factors

for virological failure of first scheme of HAART in HIV-infected children. **Methods:** A retrospective cohort study of patients evaluated in the years 1999-2014 the Medical Pediatric Infectious University Hospital of Caracas. Reviewed data stored in Access2010 was performed. Descriptive analysis, logistic regression and Kaplan Meier was performed. **Results:** 60 patients, 50 % female, mean age 3.9 years were included. Category clinic: 43 % were category A, 42 % had severe immunosuppression and viral load average was 214 355 copies/mL. The average time follow-up was 38,4 months. 25 % of patients changed HAART. Factors associated with change of HAART were initial clinical and immunological status. The use of zidovudine was associated with virologic failure and the use of lopinavir and adherence bigger than 90 % were protective factors retarding treatment failure. When performing a Kaplan Meier analysis, it was found that notwithstanding these factors, the 50 % of patients present virological failure after 80 months of treatment. **Conclusion:** Virologic failure depends on many factors, the most crucial clinical stage and degree of immunosuppression at the start of HAART; no use of lopinavir/ritonavir in the initial HAART regimen and less than 90 % adherence.

**Key words:** Antiretroviral therapy, virologic failure, determinant factors.

## INTRODUCCIÓN

Para finales de diciembre del 2012 existían aproximadamente 35,3 millones de personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) a nivel mundial, y de ellos 3,3 millones eran niños. En Venezuela para ese mismo año según estimaciones de ONUSIDA existían aproximadamente 110 000 personas infectadas con el VIH, con una prevalencia del VIH en la población adulta de un 0,6 %, no existiendo estimaciones para la población infantil en el país<sup>(1)</sup>.

Muchos estudios han informado sobre el éxito de la terapia antirretroviral (TARV) en la mejora de resultados clínicos e inmunológicos de los niños, sin embargo, con el aumento del uso del TARV aumenta la posibilidad de la resistencia a los medicamentos y posterior fracaso del mismo. La falla al TARV implica una respuesta subóptima a la terapia; la cual puede ser debida a falla clínica, inmunológica o virológica<sup>(2)</sup>.

El fracaso clínico se define como la aparición de nuevas infecciones oportunistas o tumores malignos, alteración de la tasa de crecimiento de un niño que había mostrado inicialmente una respuesta adecuada; o la pérdida de los hitos del desarrollo neurológico, excluyendo casos debido a una nutrición inadecuada o la tuberculosis<sup>(2)</sup>.

Falla inmunológica (FI): es la incapacidad para incrementar el conteo de linfocitos T CD4 sobre el nivel basal en un rango entre 50 a 100 cel/mm<sup>3</sup> en un período de tiempo determinado, generalmente de un año a pesar de mantener una carga viral (CV) menor de < 50 copias. Es importante considerar el valor porcentual del conteo de linfocitos T CD4 y CD8 antes de diagnosticar una FI, ya que en los pacientes pediátricos existen variaciones significativas en el número total de leucocitos y linfocitos dependiendo del grupo etario que se reflejan en una disminución del número absoluto del conteo de linfocitos T CD4, pero que no expresan una verdadera disminución de estos<sup>(3)</sup>.

Falla virológica (FV): incapacidad para lograr o mantener la supresión de la replicación viral por debajo del límite de detección del ensayo (<50 copias RNA/mL) al cabo de 24 semanas de tratamiento<sup>(3)</sup>.

Los factores asociados al fracaso terapéutico pueden ser de debido a factores sociodemográficos (edad, sexo, ser huérfano), factores clínicos iniciales (clínica, carga viral inicial, conteo de CD4, exposición previa a medicamentos), interacciones con otros fármacos, toxicidad a los fármacos y adherencia inadecuada<sup>(2)</sup>.

Se estableció como propósito del presente trabajo evaluar los factores predisponentes a la falla del primer esquema de TARV en niños y adolescentes infectados por el VIH

## MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de toda la cohorte de niños con infección por VIH/sida evaluada en la consulta VIH/Sida del Servicio de Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas, mediante revisión de la base de datos de la consulta diseñada en Acces 2010. Se consideraron como

variables independientes los datos demográficos, diagnóstico clínico al momento de ingreso según el CDC<sup>(4)</sup>, grado de inmunosupresión y carga viral previo al inicio de la TARV, primer esquema de TARV. Se consideró la existencia de fallo o no al primer esquema de TARV basado en los criterios expuestos anteriormente. La adherencia al TARV fue calculada en base al número de dosis perdidas en relación con dosis indicadas, mediante el método del recordatorio por el representante del paciente o el paciente.

Se contabilizó los meses de tratamiento recibidos hasta el momento del corte o hasta que sucediera el evento del cambio de tratamiento.

Se consideraron pacientes con intención de tratar aquellos que hubieran culminado tratamiento por alguna otra causa, tales como retiro de la consulta por traslado a otra o aquellos que hubieran fallecido. Se realizó un análisis descriptivo, análisis logístico univariado (teniendo como evento final falla virológica), multivariado y análisis de supervivencia utilizando para ello programas estadísticos EPIINFO7.0 y STATA 12, criterio general de significancia 0,05.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 60 pacientes ingresados en la consulta desde el año 1999 hasta el año 2014, de los cuales el 50 % (n=30) eran del sexo femenino. La edad media de ingreso fue de 3,9 años (SD ± 3,4 años edad mínima 0 y máxima 14 años); la edad media de inicio del TARV fue de 4,7 años (SD ± 3,54 años edad mínima 0,1 y máxima 14 años). El 80 % (n=50) adquirió la infección por transmisión vertical y solo un 20 % recibió antiretrovirales como profilaxis a la transmisión. (Tabla1).

Al ingreso 43,3 % (n=26) pertenecían a la categoría clínica A según el CDC<sup>(4)</sup>, 30 % (n=18) a la categoría B y el 26,7 % (n=16) a la categoría C. La evaluación inmunológica previo al inicio de la TARV 36 % (n=13) no presentaban inmunosupresión, 22 % (n=16) supresión moderada y 42 % (n=21) supresión severa, carga viral media previo al inicio de la TARV fue de 214 355 copias /mL (SD ± 243 683 copias/mL) con una mínima CV de 6 077 y una máxima CV de 1 289 801 copias/mL (Tabla 1).

El esquema TARV inicial utilizado por todos los pacientes constó de 3 medicamentos los cuales se ven especificados en la Tabla 1.

Un 25 % (n=15) de los pacientes ameritó cambio de esquema TARV durante su seguimiento por falla virológica.

El tiempo medio de seguimiento de los

Tabla 1. Factores predictores de falla al primer esquema del tratamiento antirretroviral en el niño con infección por el VIH/Sida. Caracterización de los pacientes de la cohorte. Servicio de Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas. 1999-2014.

Variables	Pacientes n	%
Sexo		
Masculino	30	50
Femenino	30	50
Edad de ingreso		
< 1 año	14	23,3
1 a 5 años	28	46,7
> 5 años	18	30
Edad de inicio TARV		
<1 año	11	18,3
1 a 5 años	22	36,7
> 5 años	27	45,0
Mecanismos transmisión		
Transmisión vertical	50	80,3
Transfusión	3	5,0
Desconocido	5	8,3
Abuso sexual	2	3,3
Profilaxis transmisión		
Si	10	16,3
No	50	83,3
Diagnóstico Clínico		
Categoría A	26	43,3
Categoría B	18	30,0
Categoría C	16	26,7
Diagnóstico Inmunológico		
No supresión	13	26,0
Inmunosupresión moderada	16	32,0
Inmunosupresión Severa	21	42,0
Medicamentos		
Abacavir	29	48,3
Didanosina	2	3,3
Lamivudina	56	93,3
Stavudina	4	6,7
Zidovudina	29	48,3
Efavirenz	16	26,7
Amprenavir	1	1,7
Lopinavir/ritonavir	39	65,0
Nelfinavir	4	6,7

pacientes fue de 38,39 meses (SD± 31,22) con un mínimo de 1 y un máximo de 129 meses. Un total de 12 pacientes finalizaron el estudio antes del tiempo de culminación, 10 por su traslado a otra consulta y 2 pacientes por fallecimiento.

Al realizar el análisis multivariado sobre los factores que condicionaban el cambio del TARV se evidenció que el sexo, la edad, el mecanismo de transmisión y el haber recibido profilaxis con medicación antirretroviral y la carga viral no presentaban una asociación estadísticamente significativa.

Al evaluar las variables que influyen la falla virológica se observó que el diagnóstico clínico de ingreso categoría C y una inmunosupresión severa estaban estadísticamente relacionados con mayor falla virológica. La carga viral inicial no fue determinante (Tabla 2).

Un TARV inicial con zidovudina (AZT) estuvo estadísticamente relacionado con falla virológica, mientras que el uso de lopinavir/ritonavir (LPV/r) presentaba un efecto protector sobre la falla virológica (Tabla 2).

El resto de los medicamentos no presentaban asociación significativa.

Al considerar la adherencia se observó que una adherencia menor al 90 % constituía un factor de riesgo para falla virológica.

Con la finalidad de intentar predecir la probabilidad de falla virológica según los meses del tratamiento se realizó un análisis de Kaplan Meier (Figura 1) (Tabla 3).

Al tratar de determinar los factores que influyen en la progresión de esta curva, se encontró que la inmunosupresión severa antes del inicio del TARV fue factor estadísticamente significativo en predecir falla virológica temprana. (Tabla 4).

Tabla 2. Factores predictores de falla al primer esquema del tratamiento antirretroviral en el niño con infección por el VIH/Sida. Análisis multivariado mediante regresión logística de los factores determinantes en la falla virológica de Servicio de Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas. 1999-2014

Falla virológico	OddsRatio	Std. Err.	z	P>z	[95 % Conf. Interval ]
Variables demográficas					
Sexo	0,3813517	0,2445034	-1,5	0,133	0,1085372 1,339902
Edad de ingreso	0,8726001	0,1749921	1,14	0,253	0,8437734 1,906769
Edad inicio de TARV	1,268417	0,2638102	-0,68	0,497	0,5889988 1,292755
Caracterización al ingreso					
Categoría clínica: C	3,5	2,232182	1,96	0,049	1,002768 12,21619
Inmunosupresión severa	4,125	2,580728	2,27	0,024	1,21028 14,05925
Carga viral	0,9999999	3,85E-07	-0,37	0,711	0,9999991 1,000001
Primer esquema TARV					
Zidovudina	4,125	2,715935	2,15	0,031	1,134973 14,99209
Lamivudina	0,1860465	0,1803713	-1,73	0,083	0,0278218 1,244108
Lopinavir/ritonavir	0,1617647	0,1048755	-2,81	0,005	0,0453974 0,5764161
Efavirenz	2,333333	1,487396	1,33	0,184	0,6689196 8,139162
Adherencia superior a 90 %	0,1904762	0,12142	-2,6	0,009	0,0546057 0,6644214

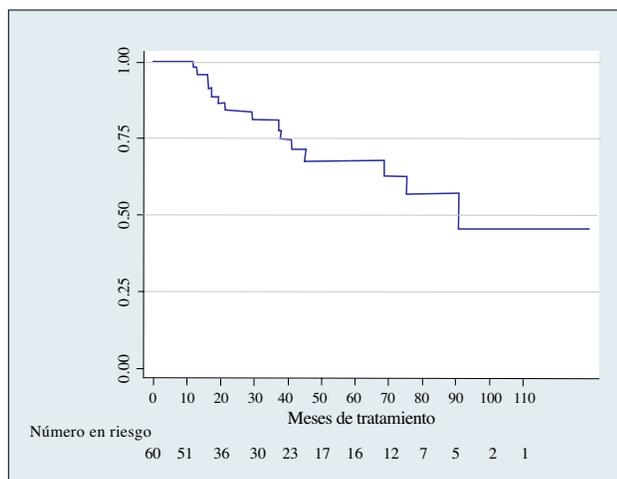


Figura 1. Factores predictores de falla al primer esquema del tratamiento antirretroviral en el niño con infección por el VIH/sida. Gráfico de probabilidad de mantener el tratamiento vs tiempo transcurrido. Servicio de Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas. 1999-2014.

Tabla 3. Factores predictores de falla al primer esquema del tratamiento antirretroviral en el niño con infección por el VIH/Sida. Probabilidad de mantener el TARV según los meses del mismo. Servicio de Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas. 1999-2014

Meses de Tratamiento	Éxito de Tratamiento	Std Error	[95 % Conf. Int.]	
1,117	1	.	.	.
11,27	1	.	.	.
20,89	0,8628	0,0523	0,7190	0,9361
29,2	0,8104	0,0608	0,6549	0,9009
40,93	0,7132	0,0751	0,5366	0,8323
54,96	0,6756	0,08	0,4923	0,8050
61,4	0,6756	0,08	0,4923	0,8050
72,34	0,6237	0,0891	0,4255	0,7704
79,34	0,567	0,0974	0,3580	0,7309
90,64	0,4536	0,1279	0,2038	0,6751
100,1	0,4536	0,1279	0,2038	0,6751
129,5	0,4536	0,1279	0,2038	0,6751

Tabla 4. Factores predictores de falla al primer esquema del tratamiento antirretroviral en el niño con infección por el VIH/Sida. Análisis multivariado de cox de los factores determinantes en la falla virológica de Servicio de Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas. 1999-2014.

Falla virológica	Coef.	Std. Err.	z	P>z	[95 % Conf. Interval]	
<b>Características demográficas</b>						
Sexo	0,3938809	0,3051458	1,29	0,197	-0,204194 0,9919557	
Edad de ingreso	0,0484472	0,1031077	0,47	0,638	-0,1536402 0,2505345	
Edad de inicio	-0,0196604	0,0811585	-0,24	0,809	-0,1787282 0,1394074	
<b>Caracterización al ingreso</b>						
Categoría clínica C	0,2115204	0,3823285	0,55	0,58	-0,5378297 0,9608705	
Inmunosupresión severa	0,8160151	0,3950667	2,07	0,039	0,0416986 1,590331	
Carga viral	-9,00E-08	1,17E-07	-0,77	0,441	-3,19E-07 1,39E-07	
<b>Primer esquema TARV</b>						
Zidovudina	0,3137661	0,3180555	0,99	0,324	-0,3096112 0,9371435	
Lamivudina	-0,3112471	0,5534672	-0,56	0,574	-1,396023 0,7735286	
Lopinavir/ritonavir	0,0238645	0,5759364	0,04	0,967	-1,10495 1,152679	
Efavirenz	-0,5544517	0,622848	-0,89	0,373	-1,775211 0,666308	

## DISCUSIÓN

El número de niños menores a 15 años de edad viviendo con VIH aumentó de 1,6 millones (rango, 1,4 millones a 2,1 millones) en 2001 a 3,3 millones (rango, 3,1 millones a 3,8 millones) en 2012, a pesar de una disminución del 43 % en la transmisión de madre a hijo entre 2009-2011. En ausencia de TARV, más del 50 % de los niños infectados por el VIH progresa a SIDA y la muerte a los 2 años de edad <sup>(5)</sup>. A finales de 2011, se estimaba que solo el 28 % de los niños elegibles para el TARV en países de bajos ingresos lo estaban recibiendo <sup>(1)</sup>.

La historia natural de la infección perinatal por

VIH difiere de la infección primaria en adultos. La progresión rápida de la enfermedad es un sello distintivo de la infección por el VIH durante los primeros 2 años de vida, en especial en entornos con recursos limitados. La infección perinatal se produce ya sea en útero (sobre todo durante el tercer trimestre), durante el parto, después del parto a través de la lactancia. El patrón de la viremia en de los niños infectados por transmisión vertical se diferencia del de los adultos infectados con el VIH, presentando niveles de CV persistentemente altos a lo largo de la infancia (primeros 12 meses de vida) y, en ausencia de tratamiento, disminuyen lentamente a niveles de punto de referencia para adultos en los próximos años. Esta diferencia se

debe probablemente a la inmadurez del sistema inmunológico del niño para lograr el control de la replicación viral. La carga viral es generalmente un pobre marcador predictivo de la progresión de la enfermedad durante la infancia<sup>(5)</sup>. Esto coincidiría con lo encontrado en nuestro trabajo al evaluar los factores que determinaban la probabilidad de cambio de tratamiento por fallo virológico donde se encontró que la CV no fue factor determinante, no así el estado clínico e inmunológico del paciente.

La eficacia de la terapia antirretroviral en los niños pequeños puede verse afectada por la transmisión de la madre de virus resistentes a los medicamentos, que surgen ya sea por la recepción de múltiples fármacos durante la gestación o por la exposición a los inhibidores no nucleósido y nucleósido de la transcriptasa reversa que suele incluir en la prevención de la transmisión vertical<sup>(5)</sup>. A pesar de que en nuestro estudio el 83 % de los pacientes se infectó por transmisión vertical, dado que solo el 20 % recibieron profilaxis, este factor no constituyó un determinante para predecir el fallo de la TARV.

En el trabajo realizado por Zoufaly y col.<sup>(6)</sup> en Camerún 2011 encontraron una tasa de fracaso terapéutico de un 53 % al cabo de 3,5 años, siendo muy superior al encontrado en el presente estudio en el que solo se evidenció un 25 % al cabo de 3,2 años de seguimiento en promedio. En ese mismo trabajo se evidenció que el sexo masculino y la edad mayor a 10 años fueron factores determinantes en la falla terapéutica, siendo esto contrario a lo hallado en la presente investigación donde la edad y el sexo no constituyeron factores determinantes.

Los estudios realizados por Bacha y col.<sup>(2)</sup> y Zoufaly y col.<sup>(6)</sup> Emeet y col.<sup>(7)</sup> igual que el presente trabajo mostraron que valores bajos de linfocitos T CD4 incrementaban la probabilidad de fallo del TARV, ameritando cambio del mismo. En el estudio realizado se obtuvo que el grado de inmunosupresión severa en base a los linfocitos T CD4 presentaban una relación significativamente estadística  $P X^2 0,04$  (OR4, 4 SD+ 2,8 IC 95 % 1,28-14,98).

En cuanto a la terapéutica muchos estudios coinciden en que el uso de TARV basado en nevirapine condiciona un fallo de tratamiento<sup>(4-6)</sup>.

En estudio realizado por Penazzato y col. evidenciaron que en aquellos pacientes que comenzaron su tratamiento con regímenes basados en el uso del lopinavir/ritonavir se obtuvo una mayor supresión y desarrollaron menos falla virológica (HR=0,62, 95 % CI 0,41, 0,92, P=0,02)<sup>(5)</sup>. En la presente investigación se encontró que el uso del lopinavir/ritonavir presentaba una asociación

estadísticamente significativa como factor protector del fallo terapéutico  $PX^2= 0,03$  (OR= 0,16 SD± 0,1 IC 95 % 0,4-0,5), a diferencia de otros inhibidores de proteasa o análogos no nucleósidos utilizados en el primer esquema. Al considerar el uso de análogos nucleósidos se evidenció que los pacientes que recibieron zidovudina (AZT) en su esquema inicial presentaron un mayor riesgo de cambio de TARV con una asociación estadística significativa  $P X^2= 0,02$  (OR= 4,12 SD + 2,71 IC95 % 1,13-14,91), esta observación no fue encontrada en ningún otro estudio.

La mayoría de los estudios<sup>(2,4-6,8)</sup> coinciden en que un nivel alto de adherencia disminuye la posibilidad de fracaso terapéutico, en el presente estudio se evidenció que una adherencia mayor al 90 % era un factor protector contra el cambio de tratamiento.

Al realizar un análisis de Kaplan Meier para tratar de predecir la falla terapéutica en relación al tiempo se obtuvo que al cabo de unos 80 meses de tratamiento aproximadamente el 50 % de los pacientes habrá sufrido una falla terapéutica, siendo esta más precoz si el paciente presenta una inmunosupresión severa previo al inicio de TARV.

## CONCLUSIÓN

La falla virológica depende de muchos factores, siendo los más determinantes según el presente estudio el estado clínico y el grado de inmunosupresión al momento de iniciar la terapéutica. Un tratamiento con lopinavir/ritonavir y un nivel de adherencia al tratamiento por encima del 90 % retardan el fallo terapéutico. Independientemente de estos factores el 50 % de los pacientes presentará fallo virológico al cabo de unos 80 meses de tratamiento, siendo este más precoz si presenta inicialmente una inmunosupresión severa.

## REFERENCIAS

1. UNAIDS: Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013, acceso [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf) consultada el 10/8/14
2. Bacha T, Tilahun B, Worku A. Predictors of treatment failure and time to detection and switching in HIV-infected Ethiopian children receiving first line anti-retroviral therapy; BMC Infect Dis 2012, 12:197 <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-12-197.pdf> consultada 10/8/14
3. Programa Nacional de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida e Infecciones de Transmisión Sexual (PNSIDA/ITS): Guía de tratamiento antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA en Venezuela. Quinta edición. 2014-2016. 1 <http://www.mpps.gob.ve/images/stories/pdf/>

- GUIA\_VIH\_2014-2016.pdf consultado 10/8/14
4. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 1994. 43 (No. RR-12): p. 1–10.
  5. Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams E. Optimisation of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD004772. DOI: 10.1002/14651858.CD004772.pub4.
  6. Zoufaly A, Filleke Q, Hammer R, Nassini N, Jochun J, Drexler J, et al. Prevalence and determinants of virological failure in HIV infected children on antiretroviral therapy in rural Cameroon: Across sectorial study. *Antivir Ther*. 2013;18:681-690.
  7. Emmett S, Cunningham C, Mmbaga B, Kinabo G, Schimana W, Swai M, et al. Predicting Virologic Failure Among HIV-1-Infected Children Receiving Antiretroviral Therapy in Tanzania: A Cross-Sectional Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54:368-375.
  8. Intasan J, Bunupuradah T, Vonthanak S, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Kanjanavanit S, et al. Comparison of adherence monitoring tools and correlation to virologic failure in a pediatric HIV Clinical Trial. *AIDS PATIENT CARE and STDs* 2014;28(6):296-302.
  9. Barth R, Tempelman H, Moraba R, Hoepelman A. Long-Term Outcome of an HIV-Treatment Programme in Rural Africa: Viral Suppression despite Early Mortality. *AIDS Res Treat*. 2011 ID 434375, 5 pages. doi:10.1155/2011/434375 <http://www.hindawi.com/journals/art/2011/434375/> consultado 05/08/14
  10. Vasconcellos R, Carvalhaes de O, Shimakura S, Pereira D, Pavan F, Rocha S, et al. Multi-state models for defining degrees of chronicity related to HIV-infected patient therapy adherence. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2013. 29(4):801-811.
  11. Machado J, Vidal X. Evaluación de la respuesta y seguridad a diferentes esquemas de Tratamiento antirretroviral en Colombia. *Rev Investigaciones Andina*. 2013;27(15):15-134.