



**VIREMIA BAJA Y LAS IMPLICACIONES EN EL CONTROL DE LOS PACIENTES VIH
EN TRATAMIENTO CON ANTIRRETROVIRALES: SCOPING REVIEW**

MARÍA ALEJANDRA GIRALDO GAMARRA

Tesis De Grado

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
BOGOTÁ
2023



VIREMIA BAJA Y LAS IMPLICACIONES EN EL CONTROL DE LOS PACIENTES VIH EN TRATAMIENTO CON ANTIRRETROVIRALES: SCOPING REVIEW

MARÍA ALEJANDRA GIRALDO GAMARRA
mariaal.giraldo@urosario.edu.co

Tutor Metodológico:
Anacaona Martinez del Valle
anmartinez@ces.edu.co

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
BOGOTÁ
2023

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

<i>NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL</i>	3
<i>RESUMEN</i>	6
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	9
1.1 Planteamiento del problema	9
1.2 Justificación de la investigación	10
1.3 Pregunta de revisión:	11
¿Cómo se distribuye el conocimiento disponible alrededor de la carga viral persistentemente baja en rangos de 50 a 200 copias/mil mayor a 6 meses en el contacto del paciente con VIH en manejo ambulatorio en la literatura publicada a nivel mundial?	11
2. ANTECEDENTES	12
2.1. Virus de inmunodeficiencia humana	12
2.2. Epidemiología del VIH	16
2.3. Tratamiento farmacológico (metas)	17
2.4 Revisiones del tema	19
3. OBJETIVOS	20
Objetivo principal	20
Objetivos específicos	20
4. METODOLOGÍA	21
4.1 Protocolo y registro	21
4.2 Criterios de elegibilidad	21
4.3 Fuentes de información	22
4.4 Estrategia de Búsqueda	22

4.5 Selección de fuentes de evidencia _____	23
4.6 Proceso de gráficos de datos _____	24
4.7 Elementos de datos _____	24
4.8 Síntesis de los resultado _____	24
5. <i>CONSIDERACIONES ÉTICAS</i> _____	25
6. <i>RESULTADOS</i> _____	26
7. <i>DISCUSIÓN</i> _____	35
<i>REFERENCIA</i> _____	37

RESUMEN

La infección por VIH ha sido relevante por las repercusiones en salud y por el interés que ha despertado en salud pública, no solo por su costo sino por la creciente en el número de casos nuevos alrededor del mundo, lo que ha generado políticas de control lideradas por los gobiernos que pretenden identificar, controlar y cuidar.

La supervisión de la enfermedad es el pilar fundamental, ya que se pretende evitar más contagios y evitar desenlaces que deterioren la salud incluso hasta la muerte, por lo cual, la toma de carga viral, como herramienta de medición, permite cuantificar y estimar el virus libre hay en sangre y su capacidad de replicación, que se encuentra directamente relacionado con el control de la enfermedad.

OBJETIVO

Determinar el alcance de la literatura publicada con relación a la viremia baja en pacientes con VIH alrededor del mundo.

METODOLOGÍA

Se realiza una revisión de alcance sobre viremia baja en pacientes mayores de 18 años con VIH con terapia antirretroviral, se revisan estudios observacionales y casos y controles, entre 2015-2022, de cualquier país.

RESULTADOS

La identificación de factores como el fracaso virológico, adherencia, uso de terapia antiretroviral, identificación de la población, entre otros, serán determinantes para identificar la aparición o no de viremias de bajo nivel.

CONCLUSIÓN

El control de la enfermedad se logra gracias a las acciones de identificación de determinantes sociales e individuales para el control de la enfermedad.

PALABRAS CLAVES: viremia baja persistente; VIH; carga viral; falla virológica; adherencia; blips.

ABSTRACT

HIV infection has been relevant because of the health repercussions and the interest it has awakened in public health, not only because of its cost but also because of the increasing number of new cases around the world, which has generated control policies led by governments that seek to identify, control and care.

The monitoring of the disease is the fundamental pillar, since it is intended to prevent further infections and avoid outcomes that deteriorate health even to death, therefore, taking viral load, as a measurement tool, allows quantifying and estimating the free virus in blood and its replication capacity, which is directly related to the control of the disease.

OBJECTIVE

To determine the scope of the published literature regarding low viremia in HIV patients around the world.

METHODOLOGY

A scoping review on low viremia in HIV patients older than 18 years with HIV on antiretroviral therapy is performed, observational and case-control studies, between 2015-2022, from any country are reviewed.

RESULTS

The identification of factors such as virologic failure, adherence, use of antiretroviral therapy, population identification, among others, will be determinant to identify the occurrence or not of low-level viremias.

CONCLUSION

Disease control is achieved through actions to identify social and individual determinants for disease control.

KEY WORDS: persistent low-level viremia; HIV; viral load; virological failure; adherence; blips.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

La infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha afectado a alrededor 38.4 millones de personas para 2021, de los cuales 36.7 millones correspondían a mayores de 15 años y el resto a menores de 14 años(1), lo que ha llevado a un aumento en el carga de enfermedad, generando políticas públicas que van encaminadas no solamente a la identificación, control y tratamiento, sino que además, dado el desenlace a mediano y largo plazo que conlleva la progresión de la misma, se han propuesto iniciativas que pretenden involucrar a distintos actores desde el ámbito político, sino que además toda la población tenga acceso a salud de manera oportuna y adecuada (1).

Actualmente, el número de casos por VIH aumenta año a año, que ha incrementado en cerca del 7.8% con respecto al año anterior (2), a pesar de las estrategias en las que se busca concientizar de la enfermedad, uso adecuado de métodos de protección sexual de barrera e incluso terapia pre-exposición, que van de la mano con la identificación temprana del virus hasta su tratamiento, convirtiéndose en un desafío no solamente para el profesional tratante sino para el sistema de salud, en donde se pretende una disminución de la incidencia (3). Para 2021, se estima que cerca de 650.000 personas murieron a nivel mundial por enfermedades relacionadas a VIH/SIDA (1), y que según datos de 2020, para Colombia la tasa de mortalidad asociada a esta enfermedad fue de 4.2 por cada 100.000 habitantes (3).

Es importante tener presente, que el seguimiento de estos pacientes se da principalmente a través de la Carga viral, la cual determina el estado replicativo del virus, permitiendo medir parcialmente la eficacia de las medidas implementadas con los pacientes (4). En el estudio realizado en el Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, liderado por Marie-Anne Vandenhende en 2015, donde se evaluaron 18 cohortes, se logró establecer una asociación que los pacientes con cargas virales entre 50 y 199 copias consecutivas,

derivaron a fracaso virológico pero que también se asociaban a estado de las células CD4, la edad y el inicio de la terapia retroviral (5).

1.2 Justificación de la investigación

Al conocerse la situación actual del VIH/SIDA y el control de la enfermedad, este sin duda, se convirtió en objetivo para la salud pública, quien a través de políticas en salud han logrado incidir en el control de la enfermedad, y que al revisar la carga de enfermedad para 2019, el VIH/SIDA pasó del octavo lugar al doceavo para este año, identificando allí una mejoría en las medidas implementadas a lo largo de estos años frente al mantenimiento de la salud (6).

Atender a las necesidades que hoy tiene la población con VIH/SIDA involucra diferentes estrategias que van encaminadas no solamente al control de la enfermedad, sino que también se acompañan de la adherencia a los tratamientos, control médico y la educación frente a su estado de salud, que llevan a una mejor calidad de vida para el usuario. Es importante destacar, que a pesar de todo lo anteriormente comentado, se ha generado un fenómeno particular en el cual, el paciente pierde su estado de indetectabilidad y se empiezan a observar cargas virales en rangos entre las 50 a 200 copias, lo que genera inquietud desde el área médica y por sobretodo los pacientes.

Por esto, resulta importante determinar qué podría explicar la viremia persistentemente baja, sus consecuencias a largo plazo y cómo partiendo de allí, se pueden instaurar mecanismos e intervenciones que permitan identificar las fallas virológicas relacionadas a este fenómeno, generando desde allí conductas, parámetros y acciones que le permita pronosticar e identificar al personal en salud esta situación, lo que generará conductas encaminadas a mejorar y definir esta situación para intervenir en el mejor cuidado del paciente.

1.3 Pregunta de revisión:

¿Cómo se distribuye el conocimiento disponible alrededor de la carga viral persistentemente baja en rangos de 50 a 200 copias/mil mayor a 6 meses en el contacto del paciente con VIH en manejo ambulatorio en la literatura publicada a nivel mundial?

Elemento de revisión	Descripción
Población	Pacientes con VIH que se encuentran con tratamiento antirretroviral hace más de 6 meses mayores de 18 años de cualquier género en cualquier país.
Concepto	Medición de carga viral baja persistente posterior a la indetectabilidad
Contexto	Paciente ambulatorio

2. ANTECEDENTES

2.1. Virus de inmunodeficiencia humana

Es un retrovirus del género *Lentivirus*, subfamilia *Orthoretrovirinae*, que como característica principal contiene una enzima, la transcriptasa inversa, la cual promueve la síntesis del DNA a partir del RNA, que permite integrar su material genético en el huésped, característica principal de este tipo de virus (7).

Para 1980, se descubre el primer retrovirus humano, HTLV-1, por Roberto Gallo y un grupo investigador, el cual se relaciona a la aparición de Leucemia de células T y posteriormente, se evidenció también en la paraparesia espástica tropical (8). Ya para 1981, el mismo grupo de investigadores descubren el HTLV-2, relacionado esta vez con Leucemia de células peludas (8). En ese mismo año, se identificó una patología pulmonar rara, que se caracterizaba por su aparición en personas con un sistema inmunológico deprimido, y es así, que para 1983 se descubre el virus de inmunodeficiencia humana, nombre acuñado en 1986, posterior a determinar la autoría del descubrimiento de éste(7,9).

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tiene la característica de generar periodos largos de incubación, desencadenando infecciones persistentes, y que tienen predilección por desarrollarse en células del sistema inmune como células T y macrófagos, involucrándose en su ciclo replicativo y que además tienen la característica de infectar células en estado G0, es decir, en reposo, sin actividad replicativa (10).

Hoy por hoy, se conocen dos tipos de VIH 1 Y 2. En los cuales, el primero es el predominante a nivel mundial, que ha presentado un origen aparentemente en el chimpancé *Pan troglodytes troglodytes* que se encuentra en zonas del sur de Camerún, con tres grupos identificados: M(main o principal) y a su vez se divide en 9 subtipos (A,B,C,D,F,G,H,J,K), O (outlier), N y P. Para el tipo 2, se encuentra confinado en África

Occidental, algunos territorios de Europa y EE.UU, hallado en el mono Sooty mangabey de África occidental (8).

Tiene una estructura con una envoltura de bicapa lipídica, que es facilitada mediante el proceso de gemación que es tomada de la membrana celular humana, donde es posible encontrar diferentes proteínas entre las que se destacan las glicoproteínas, Env, que se encuentra amarrada a la membrana formada por un hetero-trímero de la glicoproteína gp120 y que se encuentra unida mediante enlaces no covalentes a la glicoproteína gp41, que toman gran importancia al determinar la interacción con otros microorganismos y permitiendo la fusión celular con las células blanco (8,10). Las características de dicha envoltura, le confiere al virus su gran oscilación lo que no ha permitido encontrar una manera de neutralizar a través de medidas como la vacunación, dado que: genera una importante variabilidad genética, una alta glicosilación con los azúcares de la membrana y su conformación enmascarada, como medidas de que le confieren cierta protección (8).

Este virus posee un RNA de cadena simple, por lo que dependen exclusivamente de la transcriptasa reversa, para convertir su material genético en DNA, el cual posteriormente es integrado al genoma celular de la célula huésped (10).

Por otro lado, el virus posee en su material genético tres genes que van a codificar: 1) gen *gag*, encargado de las proteínas de la cápside, es decir la p17 y la p24, que se encuentra al interior de la membrana y la otra, permitiendo la polimerización de la estructura del núcleo en forma de cono donde se almacena el RNA genómico, la nucleoproteína p7 y la transcriptasa reversa p66 (RT) (8,10); 2) gen *pol*, codifica tres enzimas necesarios para la replicación viral: integrasa (IN), transcriptasa reversa (RT) y la proteasa (IN) (8,10).

La célula diana principal es el CD4, el cual se encuentra el receptor primario del VIH *Env*, que también se encuentra presente en los monocitos, linfocitos T, linfocitos B, entre otros y que requiere para ingresar a ésta un receptor de quimiocinas fusina-CCR5 como cofactor para la entrada del virus a la célula (8,10). La interacción entre el receptor con el

CD4 resulta crucial para la interacción y disregulación para la replicación del virus, lo que genera a su vez destrucción de las TCD4 que desencadena finalmente en inmunodeficiencia en los pacientes infectados (10). La unión celular se da a través de fusión directa entre las membranas, gracias a la expresión de dominios de fusión (10). Una vez se genera la penetración del virus en la célula, la cápside se pierde y la transcriptasa reversa se activa, y que comienza la retrotranscripción del VIH, conformando un complejo ribonucleoproteico el cual contiene el RNA genómico acompañado de las proteínas NC y MA así como también de las enzimas TC e IN, que se instala en el citoplasma de la célula infectada y que se encargará de la transcripción reversa y del transporte del núcleo, y que a través de esta síntesis del RNA se obtendrán DNA lineal de doble cadena (10).

Una vez generado el DNA proviral de doble cadena se une a proteínas del núcleo de la célula infectada gracias a la proteína Vif, la cual se encuentra empaquetada en las partículas virales de VIH asociadas al core viral y que asimismo se asocia a filamentos intermedios como la vimetrina, quien se encarga de conectar las membranas plasmáticas y nucleares, por lo que es posible que actúe como puente de unión entre el complejo reintegración y las moléculas motoras de los microtúbulos, permitiendo así el transporte activo hacia el núcleo (10).

Para el proceso de translocación, intervienen tres proteínas virales importantes: MA, IN y Vpr, que interaccionan con los complejos importinas, permitiendo así la translocación a través del poro nuclear. A diferencia de otros virus, el VIH, puede entrar en el núcleo de células que se encuentran en estado de reposo post mitótico (G1) (10). Es clave que la expresión génica y el ensamblaje del virión dentro de la célula huésped, se establecen gracias a un promotor que es regulado por factores celulares y virales, y que dependen del estado celular en el que se encuentre; así mismo, puede existir una latencia del virus en las células individuales, lo que le confiere un estado indeterminable para expresión viral, más sin embargo, al tratarse de una infección crónica activa, se sigue expresando continuamente el virus en las las potenciales células infectadas (10).

Dicha secuenciación realizada a través de la duplicación del material genético, genera variabilidad en las regiones del genoma vírico lo que permite definir los dos grupos de VIH identificados en el momento: VIH-I y VIH-II, que se acompaña de una alta facilidad de recombinación del material genético al infectarse una células por múltiples partículas virales, las cuales se asociación al proceso de retrotranscripción (8,10).

El VIH-I tiene una alta heterogeneidad genética, que se dividen en subtipos correspondientes de la A - J y O, que presentan variabilidad entre ellos, y que pueden estar combinados entre ellos o identificarse solos, a lo que se suma la falta de regulación enzimática viral y celular que se encuentran inmersas en la replicación viral generan elevadas tasas de error que promueven variantes y mutaciones, principalmente por sustitución de aminoácidos, mutaciones con cambio del marco de la lectura que implica delección o inserción de bases extra de DNA y delecciones (8,10). Sumado a esto, en la infección crónica activa, se propagan generando muchos ciclos de replicación promoviendo más variabilidad (10). Ya para el VIH-2, presente mayoritariamente en África Occidental, que a pesar de presentar el mismo ciclo viral y tener como célula diana a los CD4, se ha evidenciado que presenta menor patogenicidad con respecto al tipo 1 (10).

Finalmente, frente al linfocito TCD4 infectado, el virus tiene la capacidad de destruirlo en 24 horas una vez finalizado el ciclo de replicación viral, pero que cobra importancia el hecho que muchas de estas células a pesar de estar infectadas no son destruidas de manera inmediata y permanecen en un estado de inactivación, convirtiéndose en reservorios, TCD4 de memoria de vida media de 4 años, del virus latente albergando por largos periodos (8). Esto mencionado anteriormente, ha constituido un gran reto para la erradicación del virus, y que por su capacidad de permanecer latente en el organismo se logra un control pero no su eliminación, lo que conlleva a un control de la enfermedad más no curación completa (8).

2.2. Epidemiología del VIH

La situación mundial frente al VIH desde la identificación del virus y su progresión en el tiempo, ha inquietado no solo a la industria farmacológica sino los investigadores que se encuentran detrás de la identificación y el control de la enfermedad, sin embargo, resulta preocupante que a pesar de ser una enfermedad transmisible, el número de casos incidentes viene creciendo, registrando para 2020 37.7 millones de personas con VIH, con 1.5 millones de casos incidentes, y de los cuales 36 millones corresponden a población mayor de 15 años y 1.7 millones a niños menores de 14 años, y al verificar el dato de la población discriminada por género, el 53% de esta población corresponde a mujeres y niñas (1). Llama la atención que según datos de ONUSIDA, se estima que cerca del 6.1 millones de personas no conocían para 2020 condición diagnóstica, y que solo el 84% de las personas que vivían con VIH para ese momento conocían su estado serológico (1). La situación en Colombia, para el 2020, es que el número de personas que viven con VIH era de 134.636, y de los cuales 9.210 corresponden a casos nuevos para este mismo año, y revisar la distribución por género se identificaron 77,41% hombres y 22,54% mujeres, cifra que al compararla con la reportada a nivel mundial discrepan sobre la carga de la enfermedad por sexo, con una razón hombre/mujer de 3.43:1 (3).

Al revisar el dato frente a la población reconocida como población clave, se destaca que a nivel mundial se identifica que el riesgo de contraer VIH en personas que se inyectan drogas es 35 veces mayor, seguido de mujeres transgénero, trabajadoras sexuales y de 25 veces mayor para hombre sexo con hombres (1), pero que llama poderosamente la atención comparado con Colombia, que según cifras de Cuenta de Alto Costo, de los pacientes que viven con VIH el 54,66% no se identifican con ninguna población clave y en segundo lugar se encuentra hombre sexo con hombres en el 42,31%, seguido de consumidores de sustancias psicoactivas diferentes a las inyectadas el 3,31% (3).

Por otro lado, cobra importancia las cifras asociadas al control de la enfermedad, concretamente el uso de terapia antirretroviral, a nivel mundial 28,2 millones tuvieron acceso a terapia para 2021, correspondiendo al 73%, mientras que para el 2010 este

acceso únicamente se garantiza a 7.8 millones de personas alrededor del mundo (1). Para Colombia, la cobertura ante el tratamiento antirretroviral para la población con VIH alcanza el 95,28% correspondiente a 121.711 personas dentro del territorio nacional, con cifras equiparables para cada uno de las regiones (3).

Y finalmente ante el desenlace de la enfermedad frente a mortalidad, se reportaron 680.000 muertes aproximadamente relacionadas al SIDA en 2020 (1). Sin embargo, para Colombia frente al mismo año se reportaron 9.210, con una tasa de 18,28 por 100.000 habitantes, presentando mayor mortalidad en el sexo masculino, cp una tasa de 30,88 por cada 100.000 habitantes (3).

2.3. Tratamiento farmacológico (metas)

Actualmente nos encontramos con 5 tipos de terapias antirretrovirales, las cuales tienen como función disminuir la capacidad replicativa del virus a través de diferentes mecanismos, que inciden adicionalmente en el control de la enfermedad, que por la alta mutabilidad que tiene el virus, le confieren posibilidad de resistencia. Habitualmente se emplean 3 fármacos activos combinados en una o dos tomas diarias.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN), su mecanismo de acción es la inhibición de la transcriptasa inversa del virus a través de mecanismo competitivo de los nucleótidos y nucleósidos del virus, lo que genera interrupción de la elongación y posteriormente la replicación viral. Tienen eliminación renal. Frente a la resistencia del medicamento, se han identificado mutaciones TAM o NAM, las cuales se encuentran presentes en la región del gen pol que codifican para la transcriptasa reversa, y su grado de resistencia farmacológica dependerá de la la mutación y el número de las mismas que se encuentren presentes. Así como todos los medicamentos se generan unos efectos adversos que pueden ir desde neuropatías hasta pancreatitis y lipoatrofia periférica. Entre este grupo de medicamentos se destacan: Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Estavudina, Lamivudina, Zidovudina y Tenofovir (10,11).

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), su mecanismo al igual que el anterior es inhibir la transcriptasa reversa, sin embargo, este grupo de medicamentos no compete, sino que se unen directamente y de manera reversible con el centro catalítico de la transcriptasa inversa o cercano a esta, lo que genera un cambio conformacional de la enzima por lo que va a inhibir la actividad de la DNA polimerasa. Tiene metabolismo hepático. Al ser fármacos de baja barrera genética, una sola mutación puede generar resistencia que en ocasiones puede ser de alto grado. Frente a sus eventos adversos se evidencian eccema cutáneos hasta depresión. Aquí se destacan: Efavirenz, Etravirina y Nevirapina (10,11).

Inhibidores de la proteasa (IP), estos por su parte van a impedir la maduración de las proteínas virales, al inhibir la proteasa de manera directa puesto que, no permite la catalización de grandes polipéptidos y estos al no ser fragmentados, pierden su funcionalidad y el virus pierde capacidad para replicarse. Son metabolizados en el hígado. Gracias a su gran barrera genética, para generar resistencia, se deben generar varias mutaciones para esto. Dentro de estos antirretrovirales se destacan: Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir y Tipranavir (10,11).

Inhibidores de la fusión, tiene como mecanismo impedir la fusión entre la membrana celular y la cápside viral evitando el ingreso de material viral dentro del linfocito. Su uso es en multirresistencias con administración subcutánea. No genera interacciones metabólicas importantes. Actualmente solo está disponible Enfuvirtide (10,11).

Inhibidores de la Integrasa, que como su nombre lo indica, impide la integración del DNA celular con el virus. Frente a su perfil de resistencia, se han identificado mutaciones en el gen de la integrasa cercanas al centro catalítico generando posteriormente poca susceptibilidad al fármaco confiriendo la resistencia. Entre los fármacos de este grupo se encuentran: Raltegravir, Elvitegravir y Dolutegravir (10,11).

2.4 Revisiones del tema

Se realiza una búsqueda de revisiones previas sobre viremia baja persistente en la plataforma de Cochrane sin encontrar evidencia de estudios previos que recopilen información hasta la fecha sobre VIH y viremia baja persistente.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar el alcance de la literatura publicada con relación a la viremia baja en pacientes VIH positivos que se encuentran en tratamiento antirretroviral alrededor del mundo.

Objetivos específicos

- Describir las características de los pacientes VIH positivos reportados con viremia baja en tratamiento con antirretrovirales.
- Mapear la distribución las evidencias encontradas en la literatura indexada y gris que estudiaron la carga viral baja
- Caracterizar los factores asociados a los pacientes con viremia baja que intervienen en la persistencia del estado.
- Identificar las decisiones clínicas tomadas a partir de los hallazgos encontrados en la literatura.

4. METODOLOGÍA

4.1 Protocolo y registro

Se realizó el registro del documento en la plataforma Open Science Framework <https://osf.io/tn974> el 19/01/2023.

4.2 Criterios de elegibilidad

La presente revisión de alcance acuña la estrategia PCC (Población, concepto y contexto) teniendo en cuenta pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA que se encuentran en tratamiento antirretroviral hace más de 6 meses de cualquier género mayor de 18 años y que se encuentren en cualquier país; el concepto es la medición de carga viral baja persistente posterior a una carga viral previa indetectable; y el contexto, pacientes en el ámbito ambulatorio.

Criterios de elegibilidad de la evidencia:

- Tipos de estudio: estudios observaciones ya sean descriptivos o analíticos; estudios experimentales; reportes de casos; visualizadores de datos con reportes a nivel mundial.
- Acceso: documento completo.
- Idioma: cualquier idioma.
- Temporalidad: documentos que se encuentren entre 2009 a 2022.

Criterios de elegibilidad de los pacientes:

- Población diana: pacientes con diagnóstico confirmado de VIH/SIDA independiente del género mayores de 18 años.
- Estrategia de intervención: que se encuentran recibiendo terapia antirretroviral.

4.3 Fuentes de información

Se realizó la búsqueda de la información en bases de datos como PubMed, Scopus y Lilacs y fuentes de información no indexada como, Google Scholar, medRxiv y public tableau.

4.4 Estrategia de Búsqueda

Búsqueda primaria:

BASE DE DATOS	DESCRIPTORES Y TÉRMINOS NATURALES	ALGORITMO	ALCANCE	FECHA
PubMed	"Low level viraemia" // "HIV" "Antiretroviral therapy"	"Low level viraemia" AND "HIV" AND "Antiretroviral therapy"	177	30-11-2022
Scopus	"Viremia persistentemente baja" // "VIH" // "Terapia Antirretroviral"	"Viremia persistentemente baja" AND "VIH" AND "Terapia Antirretroviral"	3	30-11-2022
LILACS	"Viremia persistentemente baja" // "VIH" // "Terapia Antirretroviral"	"Viremia persistentemente baja" // "VIH" // "Terapia Antirretroviral"	0	30-11-2022

Tabla 1. Búsqueda de la información primaria. Bases de datos indexadas.

Búsqueda de data no indexada:

BASE DE DATOS	DESCRIPTORES Y TÉRMINOS NATURALES	ALGORITMO	ALCANCE	FECHA
medRxiv	“Persistent low level viraemia” // “HIV” //” adults”	HIV AND persistent low viraemia AND adults	28	30-11-2022
Public Tableau	HIV	HIV and low level viraemia and adults	0	06-12-2022

Tabla 2. Búsqueda de la información en fuentes no indexadas.

Métodos

La revisión propuesta se llevó a cabo de acuerdo con la metodología del Instituto Johanna Briggs para las revisiones de alcance, así mismo se tuvo en cuenta la lista de evaluación para revisiones de alcance PRISMA-S.

4.5 Selección de fuentes de evidencia

Tras la aplicación de la estrategia de búsqueda, todas las citas serán recopiladas en el gestor Endnote Web, para luego eliminar los duplicados. Las fuentes potencialmente admisibles se importaron a la plataforma Rayyan Systems qcri para la gestión, evaluación y revisión unificada de la información. Los investigadores revisaron los títulos para revisar los criterios de elegibilidad. Las fuentes seleccionadas se sometieron a lectura de texto completo y se determinó su pertinencia con respecto a la pregunta de investigación. Posterior a este último filtro, se extrajo la información correspondiente a las variables necesarias para cumplir los objetivos de esta investigación.

4.6 Proceso de gráficos de datos

Se realizaron tablas en excel, mapas geográficos con la identificación de los artículos encontrados, gráfico de dispersión identificando las asociaciones encontradas en los artículos.

4.7 Elementos de datos

Se realizó una tabla donde se condensó la información encontrada posterior a la lectura de textos completos en las que se determinó: nombre del artículo, año de publicación, primer autor, país de publicación, diseño del artículo, idioma del artículo, DOI, URL, intervención, medidas de asociación, género de la población identificada en el artículo, número de pacientes del estudio y variables evaluadas de desenlace.

4.8 Síntesis de los resultados

Se realizó un mapeo de la información, teniendo en cuenta el país de publicación del artículo y la población incluida dentro del trabajo de investigación seleccionado. Así mismo y teniendo en cuenta las variables de interés identificada en los artículos seleccionados como: polifarmacia, terapia antirretroviral, enfermedades crónicas, características demográficas, adherencia, fracaso virológico y mortalidad, agrupados mediante un gráfico de burbujas permitiendo asociar desenlaces en común en los diferentes artículos.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

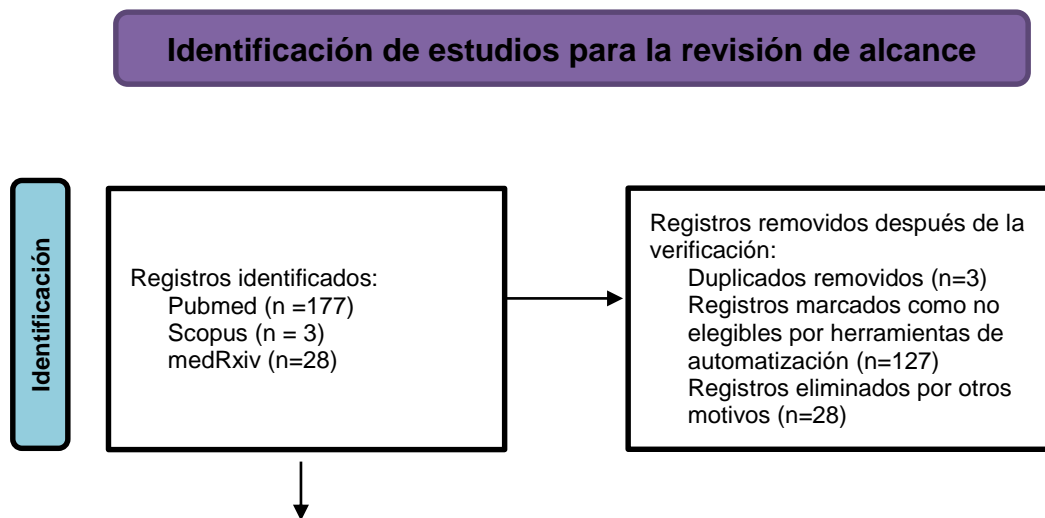
Esta investigación se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos consistentes con la Declaración de Helsinki. El investigador realizó este estudio bajo las regulaciones y guías indicadas durante la práctica médica y ética del país, y de acuerdo a lo aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Rosario - CES.

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 este estudio de investigación se clasifica como investigación sin riesgos. Declaro que no cuento con ningun conflicto de interés durante el desarrollo de la revisión de alcance.

6. RESULTADOS

Posterior a la revisión en las bases de datos, se identifican inicialmente 208 artículos, de los cuales se identifican: 3 artículos duplicados, 127 que no cumplían criterios de elegibilidad y 28 artículos que fueron descartados inicialmente porque no era posible acceder al documento completo, no era posible acceder al documento por el idioma y los demás por la calidad de la información de los artículos, estos fueron validados a través de rayyan qcri, donde finalmente quedan 50 artículos para evaluación completa de la información.

En cuanto a la revisión de texto completo, se excluyeron 34 artículos de los cuales no cumplían criterio de edad (mayor de 18 años), mujeres en estado de embarazo, no cumplían criterios de elegibilidad por no inicio de terapia antirretroviral o las variables a medir no cumplían dentro de los parámetros establecidos para ingreso. Finalmente se incluyen dentro del estudio 11 estudios y se establece la identificación de los estudios de la siguiente manera:



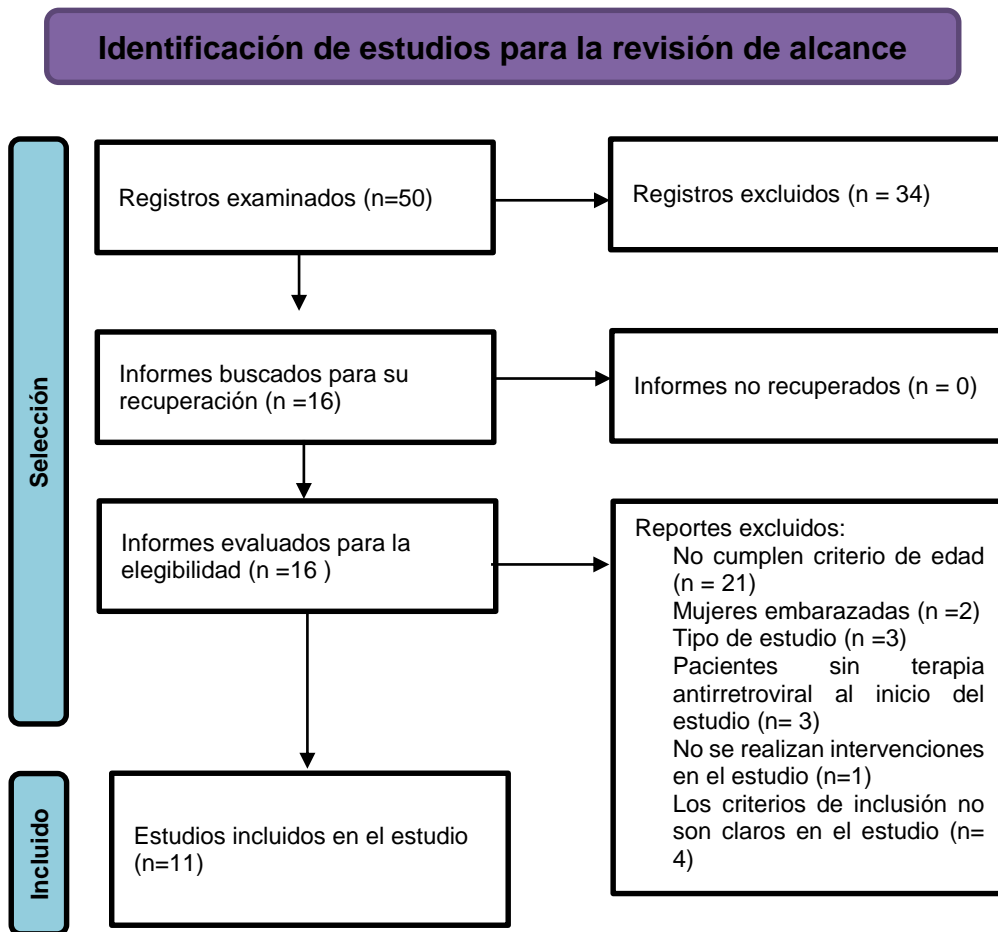


Ilustración 1. Identificación de estudios para la revisión de alcance

Una vez identificados los artículos de revisión, se valida el origen de la información identificando la información en Suencia, España, Estados Unidos, Países Bajos, Canada, Kenya, Holanda, Italia y África. La distribución de la información se mapeo de acuerdo del número de participantes en el estudio.

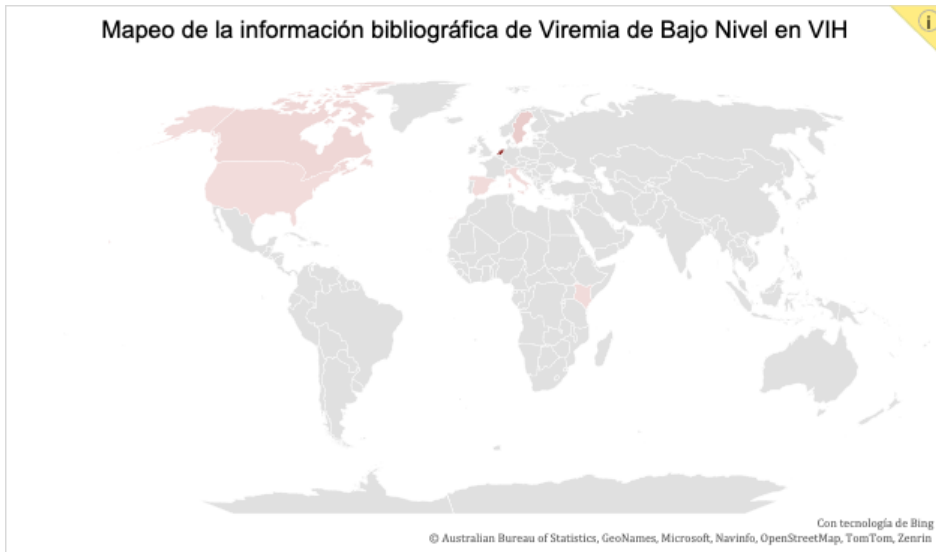


Ilustración 2. Mapeo mundial de la caracterización de la información bibliográfica de la revisión de alcance.

Así mismo, se realiza una caracterización de la información asociar los diferentes desenlaces identificados en los artículos. Se identifican en común características demográficas, uso de terapia antiretroviral y la asociación con la identificación y control de carga viral, y finalmente el fracaso virológico como determinante en común dentro de los desenlaces de interés asociados a las diferentes intervenciones.

Adicionalmente, se identificaron factores como la adherencia, BLIPS, polifarmacia, mortalidad y la identificación de enfermedades crónicas como concluyente dentro de los desenlaces ante la variabilidad de la carga viral y su relación con la evolución de la enfermedad.

Asociación de los artículos de revisión para las revisiones de alcance

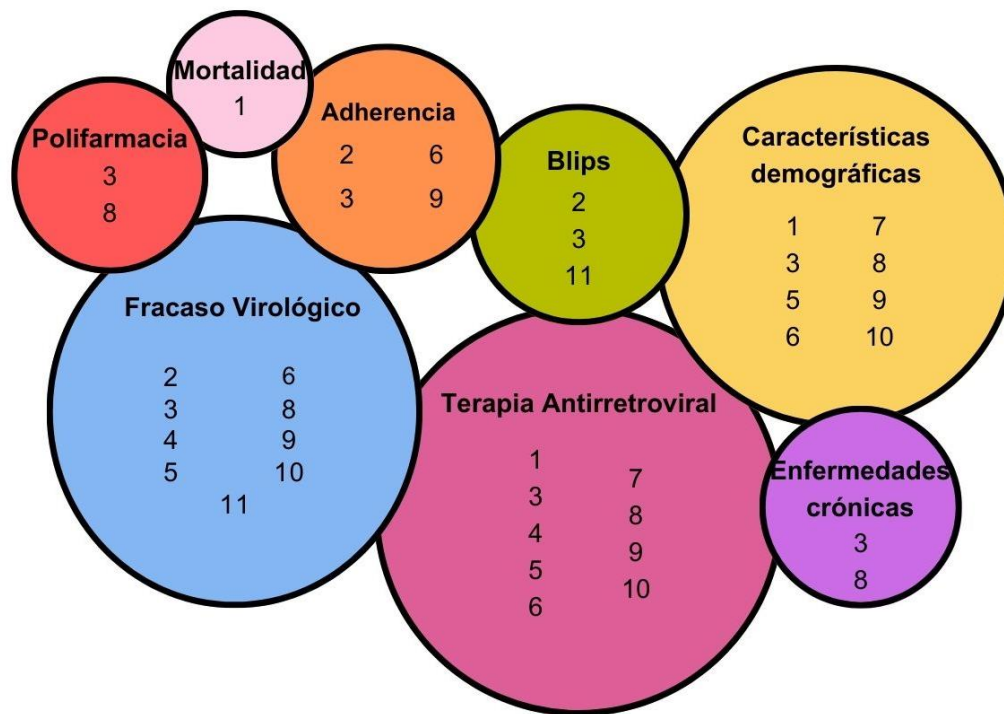


Ilustración 3. Modelo de asociación de las variables de interés.

1.	All-cause mortality and serious non-AIDS events in Adults with low-level human immunodeficiency virus viremia during combination antiretroviral therapy: results from a Swedish nationwide observational study (12)
2.	Any impact of blips and low-level viraemia episodes among HIV-infected patients with sustained virological suppression on ART? (13)
3.	Characterizing patients with very low level HIV viremia: a community based study (14)
4.	Effect of HIV-1 low-level viraemia during antiretroviral therapy on treatment outcomes in WHO-guided South African Treatment programmers: a multicenter cohort study (15)
5.	Factors associated with low-level viraemia and virological failure: results from the Austrian HIV cohort study (16)

6.	HIV second-line failure and drug resistance at high-and low-level viraemia in western Kenya (17)
7.	Is HIV-1 viraemia below 20 copies/ml in antiretroviral-treated patients associated with virologic outcome? (18)
8.	HIV-1 very low level viremia is associated with virological failure in HAART-treated patients (19)
9.	Persistent low-level viremia predicts subsequent virologic failure: is it time to change the third 90? (20)
10.	Predictors of low-level HIV viraemia and virological failure in the era of integrase inhibitors: A Spanish nationwide cohort (21)
11.	Residual Viremia Is Preceding Viral Blips and Persistent Low-Level Viremia in Treated HIV-1 Patients (22)

Tabla 3. Artículos seleccionados para la revisión de alcance y su identificación para el gráfico de dispersión.

Los estudios describían principalmente a la población identificando sexo, edad, lugar de origen, terapia antirretroviral usada durante el estudio, medición de carga viral y en algunos casos se identificaron los CD4 como marcador condicional del desenlace a evaluar. Otro punto importante que se describía a través de los diferentes artículos se relacionada con la raza, la prevalencia en cuanto a hombres y mujeres y el uso a no de sustancias psicoactivas, como determinantes conclusión del equipo investigador. Si bien en la mayoría de estos estudios, la población mayoría eran hombres, se destaca que en el Estudio realizado por Kantor et al (17). Se evidencia una proporción mayor de mujeres, 60%, el cual se sitúa en Kenia, en la que adicionalmente a esto, identifica y previene la transmisión de VIH materno infantil como punto de partida para la transmisión vertical y que resulta mandatorio un adecuado control inmunoviológico para lograr con éxito mejores desenlaces en la enfermedad y control. Se describe también la población, hombre sexo con hombre, identificada y mayoritaria para el estudio de Myriam den Oudsten et al. (18) En el país de Holanda, donde representaba cerca del 56.2% de la

población del estudio, lo que permite identificar allí factores determinantes en el riesgo de infección.

Un cofactor identificado dentro de la revisión es el fracaso virológico, definido como dos cargas virales consecutivas detectables, en las cuales el punto de corte lo determinaba el investigador que podría estar por encima de las 50 copias hasta 1000 copias, el cual constituye un desenlace común en varios estudios, y demuestra finalmente el desenlace de muchos de estos pacientes al evidenciar la presencia de viremias persistentemente baja, y que se asocia en muchas ocasiones al esquema antirretroviral, adherencia, interacciones medicamentosas, mutaciones genéticas, entre otros. En el artículo de Elie Helou y colaboradores (14), identifican y desarrollan la teoría de reservorios virales, reconoce que la viremia de bajo nivel se puede producir un rebote viral progresivo por reactivación de CD4 de memoria que se encontraban infectados de forma latente y que posteriormente sirven como punto de partida para la producción viral continua, lo que conlleva posteriormente a una farmacorresistencia, poniendo en evidencia adicionalmente que supresiones del medicamento frecuentemente conllevaban con el tiempo a cargas virales detectables y que adicionalmente, se habían identificado que también se asociaba a la presencia de más de 3 comorbilidades en los individuos del estudio. En el estudio presentado por Lucas E. Hemmans y colaboradores (15), se expone como factor asociado al desenlace el consumo de drogas inyectables, como un factor asociado a la falla virológica; así mismo y de manera incidental, identifican que esto también se asociada con la casa comercial usada en las pruebas para la medición de la carga viral. Otro concepto interesante evidenciado son los reservorios de RNA de VIH residual se asocia rebotes virológicos, como se demostró en el estudio presentado por Calcagno A. et al (19), en el que adicionalmente se identificó una asociación entre la coinfección con hepatitis C y un régimen de terapia antirretroviral con más de tres pastillas. Y finalmente para el estudio de Allahna E. y colaboradores (20), observa una asociación entre el uso de inhibidores de proteasa y la persistencia de viremia de bajo nivel.

Por otra parte, se reconoce como factores determinantes en la viremia de bajo nivel las enfermedades crónicas y la polifarmacia, dos entidades que engloban y acompañan al VIH, en las cuales se logran asociar patologías como hepatitis C, hipertensión arterial, dislipidemia, desordenes psiquiátricos, diabetes mellitus entre otros, que frecuentemente se diagnostican en estos usuarios y que generan un aumento el número de medicamentos a tomar de manera diaria, como se identifica en el artículo de Elie Helou et al. (14) , donde se expone que la concomitancia de estas patologías inciden en la adherencia a los medicamentos y que está estrechamente asociado a viremias de bajo nivel por tomas olvidadas, y ya en el artículo de Calcagno A. et al. (19), se expone más claramente la asociación que hay entre VIH, Hepatitis C y la activación inmunitaria y evidencia de cargas virales detectables por el accionamiento de citocinas proinflamatorias y posible traslocación microbiana que impulsan la replicación viral.

Asimismo, a pesar de no ser un desenlace común dentro de las viremias de bajo nivel, en el artículo presentado por Olod Elvstam y colaboradores (12), se logró identificar factores que se asocian con mortalidad como el recuento de CD4, la terapia antirretroviral, consumo de drogas e incluso el sexo masculino y edad, así como patologías cardiovasculares y tumores malignos que se encuentran relacionados a SIDA en un estrecho relacionamiento con la identificación de virmia baja persistente, sin poder determinar claramente la asociación específica, pero que si se logró identificar en los parrticipantes del estudio como punto en común en mucho de ellos cuyo desenlace fue la mortalidad.

Sin duda, es determinante de acuerdo a lo identificado desde diferentes grupos investigativos, la adherencia a la terapia antirretroviral, como punto de partida para determinar la medición de la carga viral. Es fundamental como se expone en el artículo de Berta Pernas et al. (13), la relevancia que cobra la identificación de la ingesta adecuada de los medicamentos, las posibles interacciones medicamentosas, la toma adecuada de la terapia antirretroviral y el ajuste de ésta ante posibles mutaciones genéticas que pueda tener el virus, que como se evidencia en el artículo presentado por

Rami Kantor et al. (17) en el cual logró identificar que las resistencias farmacológicas se encontraban asociadas a la toma del medicamento, sin embargo, declarando a su vez que la medición de las adherencias a través de la autodeclaración, puede generar sesgos en la información.

Otro concepto importante de abordar y que tiene un descubrimiento relativamente reciente, se centra en los blips, los cuales son mediciones aisladas no consecutivas de cargas virales detectables, como lo exponen en el artículo presentado por Laura Marije Hofstra y colaboradores (22), es que esto puede ocurrir y ser frecuente en identificar durante los seguimientos de los pacientes y que se pueden identificar en aquellos con viremias residuales, pero que indiscutiblemente debe ser de seguimiento clínico por el riesgo a desarrollar posteriormente fracaso virológico, a pesar de no tener tan claro su origen.

Finalmente, se logró determinar en los estudios, que la terapia antiretroviral juega un papel crucial para el control de la enfermedad, identificando que el inicio temprano de la misma una vez identificado el virus, conlleva a un mejor control en el recuento de CD4 como lo describe Hortensia Alvarez y colaboradores (21), en los que concluyen que está estrechamente relacionado el inicio de la terapia de forma temprana y el resultado virológico del paciente a lo largo del tiempo. Así mismo, se determinó en el estudio presentado por Rami Kantor et al. (17), era común identificar en la población identificada con viremia de bajo nivel resistencia a la TAR, encontrando una prevalencia más alta en aquellos NRTI en comparación con aquellos que presentaban cargas virales detectables mayores a 1000 copias, y que adicionalmente, se identificó acumulación de mutaciones de inhibidores de proteasas en la población estudio general, y que en el equipo liderado por Myriam den Oudsten et al. (18), los inhibidores de proteasa no resultaron ser un factor de riesgo independiente para la identificación de viremia de bajo nivel y que refuerza dicha conclusión el equipo de Calcagno A. et al. (19), donde los tratamientos donde se incluye un inhibidor de proteasa y si dicho régimen contiene al menos 3 comprimidos se asocia a una mala tolerabilidad.

	TITULO	PRIMER AUTOR	PAIS	DISEÑO	AÑO DE PUBLICACIÓN	LANGUAGE	DOI	URL	INTERVENCIÓN	MEDIDAS DE ASOCIACIÓN	GENERO	NÚMERO DE PACIENTES	VARIABLES EVALUADAS DE DESENLACE
1	All-cause mortality and serious non-AIDS events in Adults with low-level human immunodeficiency virus viremia during combination antiretroviral therapy: results from a Swedish nationwide observational study	Olod Elvstam	Suecia	Estudio de cohorte	2020	Inglés	10.1093/cid/ciaa413	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271361/	Pacientes con terapia antirretroviral en seguimiento con carga viral	Mediana y rango intercuartílico	Hombres y mujeres	6956	Mortalidad, perfiles de viremia
2	Any impact of blips and low-level viraemia episodes among HIV-infected patients with sustained virological suppression on ART?	Berta Pernas	España	Estudio de cohorte	2015	Inglés	10.1093/jac/dkv433	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702924/	Pacientes con terapia antirretroviral en seguimiento e identificación de falla virológica	Desviación estandar, media	Hombres y mujeres	565	Adherencia
3	Characterizing patients with very low level HIV viremia: a community based study	Elie Helou	Estados Unidos	Estudio transversal retrospectivo	2017	Inglés	10.1177/2325957416680028	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27903948/	Pacientes con diagnóstico de VIH que se encuentran recibiendo TAR y medición de viremia de bajo nivel.	Desviación estandar, rango intercuartílico	Hombres y mujeres	119	Fracaso virológico
4	Effect of HIV-1 low-level viraemia during antiretroviral therapy on treatment outcomes in WHO-guided South African Treatment programmes: a multicentre cohort study	Lucas E Hemmans	Países Bajos	Estudio de cohorte observacional multicéntrico	2017	Inglés	10.1017/S14733099(17)30681-3	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158101/	Paciente con VIH que se encontraran recibiendo TAR y que presentaran viremia baja persistente	Cocientes deriesgo, riesgo relativo	Hombres y mujeres	70930	Fracaso Virológico
5	Factors associated with low-level viraemia and virological failure: results from the Austrian HIV cohort study	Gisela Leierer	Canada	Estudio de cohorte multicéntrico prospectivo y observacional	2015	Inglés	10.1371/pumal.pone.0142923	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566025/	Pacientes con VIH y tratamiento antirretroviral y medición de falla virológica	Mediana, rango intercuartílico	Hombres y mujeres	2276	Factores asociados a fallo virológico
6	HIV second-line failure and drug resistance at high-and low-level viraemia in western kenya	Rami Kantor	Estados Unidos/ Kenya	Estudio Transversal	2018	Inglés	10.1097/QAD.0000000000001964	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134290/	Pacientes con VIH y tratamiento antirretroviral y medición de fracaso virológico para segunda línea de tratamiento	OR, rango intercuartílico	Hombres y mujeres	394	Fracaso virológico para tratamiento de segunda línea en terapia antirretroviral
7	Is HIV-1 viraemia below 20 copies/ml in antiretroviral-treated patients associated with virologic outcome?	Myriam den Oudsten	Holanda	Estudio de cohorte retrospectivo	2019	Inglés	10.1080/23744235.2018.1554909	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30729841/	Evaluación de viremia baja en pacientes con VIH y terapia antirretroviral	Porcentaje, desviación estandar	Hombres y mujeres	2056	Medicion de la viremia
8	HIV-1 very low level viremia is associated with virological failure in HAART-treated patients	Calcagno A.	Italia	Análisis descriptivo retrospectivo	2015	Inglés	10.1089/AID.2015.0102	https://www.liebertpub.com/doi/epub/10.1089/aid.2015.0102	Evaluar el impacto de la viremia baja en VIH sobre el riesgo de fracaso virológico	Desviación estandar, rangos intercuartílicos, incidencia acumulada	Hombres y mujeres	1055	Impacto en el riesgo de falla virológica
9	Persistent low-level viremia predicts subsequent virologic failure: is it time to change the thrhd 90?	Allahna Esber	África	Estudio de cohorte prospectivo	2018	Inglés	10.1093/cid/ciy989	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30462188/	Evaluación de la falla virológica en pacientes con VIH y tratamiento antirretroviral	Prevalencia, mediana, incidencias, HR	Hombres y mujeres	2847	Factores asociados con la viremia persistente de bajo nivel y el riesgo virológico posterior
10	Predictors of low-level HIV viraemia and virological failure in the era of integrase inhibitors: A Spanish nationwide cohort	Hortensia Álvarez	España	Estudio de cohorte prospectivo multicentrico	2022	Inglés	10.1111/hiv.13265	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35234328/	Evaluación de la terapia antirretroviral en pacientes con VIH y el comportamiento de la carga viral	mediana y rango intercuartílico, chi cuadrado, test exacto de fisher	Hombres y mujeres	4627	Datos demográficos (edad, género, etnicidad), índice de masa corporal, ruta de transmisión del VIH, año de diagnóstico de la infección por el VIH, categoría de los CDC (1993), TAR inicial (clases, régimen, número de medicamentos) y virológica (plasma VIH- 1 RNA) y marcadores inmunológicos (recuento de células T CD4, recuento de células T CD8, proporción de células T CD4/CD8).
11	Residual Viremia Is Preceding Viral Blips and Persistent Low-Level Viremia in Treated HIV-1 Patients	Laura Marije Hofstra	Países Bajos	Estudio de cohorte observacional	2014	Inglés	10.1371/journal.pone.0110749	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25354368/	Pacientes con VIH con carga viral detectable y que fueron seguidos 2 años. S compararon*	chi cuadrado, anova unidireccional y kruskal wallis	Hombres y mujeres	93	demografia, medicion de carga viral

7. DISCUSIÓN

Una vez recopilada la información ante los resultados hallados durante la revisión de alcance, se logra concluir que la viremia de bajo nivel es un hallazgo común dentro de los seguimientos de los pacientes que cursan con VIH y que se encuentran recibiendo terapia antirretroviral, y que esto puede estar influenciado por factores como la adherencia, el régimen de terapia antirretroviral, la identificación de enfermedades crónicas, la polifarmacia y el control de la enfermedad de base, variables que marcan el desenlace y el curso de la enfermedad. Que si bien, no es fácil predecir cuando se podría llevar a cabo dicho fenómeno, si es claro que una vez identificado se vuelve crucial su seguimiento e identificación de posibles resistencias que esten generando que la terapia antirretroviral no este siendo efectiva en el individuo.

Ante los objetivos que se pretendian alcanzar con esta revisión de alcance, inicialmente frente a la caracterización de la población se identifica edad, género y enfermedades concomitantes, entre otros, que permita reconocer las posibles condiciones de un paciente que pueda desencadenar desenlaces como viremias de bajo nivel y posteriormente fallas virológicas.

Se identifica así mismo, que a pesar de ser una enfermedad presente en muchos países, la publicación de los estudios se centran en países desarrollados, lo que demuestra que es importante motivar a los países en desarrollo, donde las posibilidades e intervenciones propuestas dentro de las estrategias de la OMS permitan destacar e establecer la situación frente al VIH, así como el comportamiento y control de la enfermedad.

También es importante resaltar, que la revisión permitió demostrar el comportamiento del virus en cuento a que a pesar de contar con un buen control inmunoviroológico, se pueden presentar epidesodios, que generalmente estan asociado a enfermedades crónicas o el uso de drogas intravenosas, que fomentan la aparición de citoquinas proinflamatorias y reactivación de posibles celulas inmunitarias latentes que albergan el virus lo que

generan posterior a esto producción continua del virus, generando así, detectabilidad del virus circulante en sangre.

Actualmente para Colombia, dentro de la practica para la atención en salud de los pacientes con VIH se implementa la Guía de Practica Clínica de VIH 2021 (23) del Ministerio de Salud y Protección Social, la cual pretende alinearse a las tendencias tanto en diagnostico, seguimiento y control que proponen países como Europa y Estados Unidos, pero que contrastando con lo identificado en los diferentes estudios, se cuenta con las herramientas de identificación como lo es la carga viral, mandatoria y clave para seguimiento, con uso también de pruebas de indentificación de mutaciones para terapias dirigidas, siendo esto una intevención individual que permite tener más éxito para el control de la enfermedad.

En resumen, es importante identificar los diferentes factores alrededor del paciente que puedan estar influyendo en una toma adecuada de los medicamentos, la identificación de otras patologías o medicamentos que puedan estar interaccionando con la terapia antiretroviral y por sobre todo el autocuidado que el paciente tenga, que seran determinantes en el adecuado éxito y control de la enfermedad. De igual forma, resulta fundamental realizar estas revisiones cada 5 años, con el fin de identificar que nuevas tendencias en el seguimiento e indentificación de factores asociados a la enfermedad de VIH-SIDA y el individuo se han descrito en la literatura y tal vez permita abarcar más ante pruebas genéticas e indentificación de elementos en el virus se puedan asociar a los fallos virológicos para una intervención temprana.

REFERENCIA

1. Situación del VIH y sida en Colombia 2021 [Internet]. Cuenta de Alto Costo. [citado 8 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-vih-y-sida-en-colombia-2021/>
2. González-Alba JM, Rodríguez-Domínguez M, Mateos Lindemann ML. Determinación de la carga viral del VIH-1. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. marzo de 2011;29:47-50. <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/microbiologiamolecular/ccs-2009-microbmolecular.pdf>.
3. Collaboration (ART-CC) TATC. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. AIDS. 28 de enero de 2015;29(3):373-83. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000544
4. Incidencia y tasa de mortalidad asociada a VIH/SIDA en Bogotá D.C. | SALUDATA [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://saludata.saludcapital.gov.co/osb/index.php/datos-de-salud/enfermedades-trasmisibles/incidenciaymortalidadvih-sida/>
5. La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019 [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
6. Biología de los virus de la inmunodeficiencia humana - ClinicalKey [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.ez.urosario.edu.co/#!/content/book/3-s2.0-B9788491137658003623>
7. Características virológicas del VIH [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X10004040>
8. documento_informativo_sobre_infeccion_vih_profesionales.pdf [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp->

content/uploads/2017/05/documento_informativo_sobre_infeccion_vih_profesionales.pdf

9. Santana A, Domínguez C, Lemes A, Molero T, Salido E. Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Diagnóstico Biológico*. marzo de 2003;52(1):07-18. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732003000100001
10. Características de los fármacos antirretrovirales [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X11000309>
11. Fernando Bernal QF. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIRRETROVIRALES. *Rev Médica Clínica Las Condes*. septiembre de 2016;27(5):682-97. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.09.013>
12. Elvstam O, Marrone G, Medstrand P, Treutiger CJ, Sönnernborg A, Gisslén M, et al. All-Cause Mortality and Serious Non-AIDS Events in Adults With Low-level Human Immunodeficiency Virus Viremia During Combination Antiretroviral Therapy: Results From a Swedish Nationwide Observational Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 9 de abril de 2020;72(12):2079-86. DOI: 10.1093/cid/ciaa413
13. Pernas B, Grandal M, Pertega S, Cañizares A, Castro-Iglesias Á, Mena Á, et al. Any impact of blips and low-level viraemia episodes among HIV-infected patients with sustained virological suppression on ART? *J Antimicrob Chemother*. abril de 2016;71(4):1051-5. DOI: 10.1093/jac/dkv433
14. Helou E, Shenoï S, Kyriakides T, Landry ML, Kozal M, Barakat LA. Characterizing Patients with Very-Low-Level HIV Viremia: A Community-Based Study. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2017;16(3):261-6. DOI: 10.1177/2325957416680028
15. Hermans LE, Moorhouse M, Carmona S, Grobbee DE, Hofstra LM, Richman DD, et al. Effect of HIV-1 low-level viraemia during antiretroviral therapy on treatment outcomes in WHO-guided South African treatment programmes: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. febrero de 2018;18(2):188-97. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30681-3
16. Leierer G, Grabmeier-Pfistershammer K, Steuer A, Geit M, Sarcletti M, Haas B,

et al. Factors Associated with Low-Level Viraemia and Virological Failure: Results from the Austrian HIV Cohort Study. *PLoS ONE*. 13 de noviembre de 2015;10(11):e0142923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142923>

17. KANTOR R, DELONG A, SCHREIER L, REITSMA M, KEMBOI E, ORIDO M, et al. HIV Second-Line Failure and Drug Resistance at High- and Low-Level Viremia in Western Kenya. *AIDS Lond Engl*. 13 de noviembre de 2018;32(17):2485-96. doi: 10.1097/QAD.0000000000001964

18. Is HIV-1 viraemia below 20 copies/mL in antiretroviral-treated patients associated with virologic outcome? [Internet]. [citado 16 de abril de 2023]. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/23744235.2018.1554909?needAccess=true&role=button>

19. Calcagno A, Motta I, Ghisetti V, Lo Re S, Alice T, Marinaro L, et al. HIV-1 Very Low Level Viremia Is Associated with Virological Failure in Highly Active Antiretroviral Treatment-Treated Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. octubre de 2015;31(10):999-1008. DOI: 10.1089/AID.2015.0102

20. Esber A, Polyak C, Kiweewa F, Maswai J, Owuoth J, Maganga L, et al. Persistent Low-level Viremia Predicts Subsequent Virologic Failure: Is It Time to Change the Third 90? *Clin Infect Dis*. 16 de agosto de 2019;69(5):805-12. DOI: 10.1093/cid/ciy989

21. Álvarez H, Rava M, Martínez C, Portilla J, Peraire J, Rivero A, et al. Predictors of low-level HIV viraemia and virological failure in the era of integrase inhibitors: A Spanish nationwide cohort. *HIV Med*. 2022;23(8):825-36. DOI: 10.1111/hiv.13265

22. Hofstra LM, Mudrikova T, Stam AJ, Otto S, Tesselaar K, Nijhuis M, et al. Residual Viremia Is Preceding Viral Blips and Persistent Low-Level Viremia in Treated HIV-1 Patients. *PLoS ONE*. 29 de octubre de 2014;9(10):e110749. DOI: 10.1371/journal.pone.0110749

23. [gpc-vih-adultos-2021.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc-vih-adultos-2021.pdf) [Internet]. [citado 19 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc-vih-adultos-2021.pdf>