



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
TESIS DE POSGRADO

MUTACIONES DE RESISTENCIA GENOTÍPICA EN PACIENTES CON
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNO DEFICIENCIA HUMANA

HOSPITAL SANTA ROSA 2004 - 2015

PRESENTADA POR
MARIA ISABEL DEDIOS ALEGRIA

ASESOR
DR. PAUL RUBEN ALFARO FERNANDEZ

TESIS
PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA
CON MENCIÓN EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES

LIMA – PERÚ
2015



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**MUTACIONES DE RESISTENCIA GENOTÍPICA EN PACIENTES CON
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNO DEFICIENCIA HUMANA**

HOSPITAL SANTA ROSA 2004 - 2015

**TESIS
PARA OPTAR
EL GRADO DE MAESTRA EN MEDICINA
CON MENCIÓN EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES**

**PRESENTADA POR
MARIA ISABEL DEDIOS ALEGRIA**

**ASESOR
DR. PAÚL RUBEN ALFARO FERNÁNDEZ**

**LIMA, PERÚ
2015**

JURADO

Presidente: Gloria Vargas Cárdenas, doctora en Medicina.

Miembro: Julio Alberto Rivera Dávila, maestro en Medicina.

Miembro: Pedro Javier Navarrete Mejía, doctor en Salud Pública.

A Hermelinda, por su amor y ejemplo de vida
A mis hijos Diana y Max, por su amor y comprensión
A Max, mi esposo, por su apoyo y amor

AGRADECIMIENTOS

A Gezel Raquel Vásquez Jiménez, doctora en Administración de la Educación, por su constante apoyo en la redacción de la tesis.

A Paul Rubén Alfaro Fernández, epidemiólogo, doctor en Medicina, por su dedicación y constante apoyo en el desarrollo de la tesis.

A Hector Fidel Bejarano Benites, estadista, Maestro en Salud Pública con mención en Gerencia de Servicios de Salud, por su orientación y apoyo en el asesoramiento estadístico de la tesis.

A Carlos Augusto Yábar Varas, Doctor en Ciencias Biológicas, Magister en Bioquímica y Biología molecular, por su apoyo en las sugerencias para las bases teóricas de la Investigación.

Al personal de la estrategia VIH del Hospital Santa Rosa por su labor y dedicación en la atención de los pacientes del programa.

Al personal del Laboratorio de VTS/VIH SIDA del Instituto Nacional de Salud por el procesamiento y envío de los resultados de Genotipificación de VIH, carga viral y CD4/CD8.

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Índice	v
Resumen	ix
Abstract	x
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	3
1.1 Antecedentes	3
1.2 Bases teóricas	13
1.3 Definición de términos	16
CAPÍTULO II: METODOLOGÍA	18
2.1 Tipos y diseño	18
2.2 Diseño muestral	18
2.3 Población universo	19
2.4 Población de estudio	19
2.5 Tamaño de la muestra	20
2.6 Muestreo o selección de la muestra	20
2.7 Criterios de selección	20
2.8 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	21
2.9 Instrumentos de recolección y medición de variables	21
2.10 Procesamiento y análisis de datos	21
2.11 Aspectos éticos	22
CAPÍTULO III: RESULTADOS	24
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	49
CONCLUSIONES	55
RECOMENDACIONES	56
FUENTES DE INFORMACIÓN	57

ANEXOS

1. Instrumento de medición y baremo
2. Ficha de recolección de datos

ÍNDICE DE TABLAS

	Págs.
Tabla 1: Genotipos de VIH de pacientes atendidos en el Hospital Santa Rosa, 2004-2015	24
Tabla 2: Tratamiento antirretroviral y Genotipos, Hospital Santa Rosa, 2004 - 2015	25
Tabla 3: Características basales de los pacientes al momento del Genotipo	28
Tabla 4: Nivel de inmunosupresión y carga viral	31
Tabla 5: Tratamiento antiretroviral	32
Tabla 6: Mutaciones de resistencia genotípica en los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI)	35
Tabla 7: Patrones de resistencia genotípica de los fármacos NRTI	35
Tabla 8: Número de Mutaciones TAM por tipo de vía	35
Tabla 9: Mutaciones TAM a los fármacos NRTI	36
Tabla 10: Mutaciones de resistencia genotípica en los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI)	37
Tabla 11: Mutaciones de resistencia genotípica a los inhibidores de la proteasa (IP)	38
Tabla 12: Mutaciones de resistencia genotípica a los inhibidores de proteasa	41
Tabla 13: Mutaciones genotípicas en pacientes con terapia antiretroviral y targa recibido	42
Tabla 14: Mutaciones de resistencia genotípica por clase de antiretrovirales	45
Tabla 15: Mutaciones genotípicas en pacientes con tratamiento antiretroviral y targa recibido	47

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Págs.
Gráfico 1: Genotipos de VIH de pacientes atendidos en el Hospital Santa Rosa 2008-2015]	25
Gráfico 2: Frecuencia de resistencia genotípica en pacientes en tratamiento antirretroviral hospital Santa Rosa, 2004-2015.	26
Grafico 3: Sexo de pacientes HIV con fracaso antirretroviral y genotipo	26
Grafico 4: Sexo y edad media de pacientes con fracaso antirretroviral y genotipo	27
Grafico 5: Orientación sexual en pacientes con fracaso antirretroviral y genotipo	27
Gráfico 6: Pacientes con fracaso al tratamiento por grupo etareo y sexo	29
Gráfico 7: Grado de instrucción de los pacientes con fracaso al tratamiento antirretroviral.	29
Gráfico 8: Estado Civil de pacientes HIV con fracaso antirretroviral y genotipo 2008-2015	30
Gráfico 9: Nivel de CD4 en pacientes VIH con fracaso antiviral y genotipo	30
Gráfico 10: Frecuencia de las mutaciones genotípicas de los Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa	34
Gráfico 11: Frecuencia de las mutaciones genotípicas de los Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa	39
Gráfico 12: Distribución de las mutaciones genotípicas de los Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa	40
Gráfico 13: Frecuencia de las mutaciones genotípicas a los Inhibidores Inhibidores de proteasa	43
Gráfico 14: Mutaciones de resistencia de los fármacos antirretrovirales 2004-2015	44
Gráfico 15: Nivel de resistencia de los fármacos antirretrovirales	46

RESUMEN

El fracaso al tratamiento antirretroviral está asociado al surgimiento de mutaciones de resistencia y al riesgo de transmisión de virus resistentes. El objetivo del presente estudio fue determinar el perfil de mutaciones genotípicas de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que fracasaron al tratamiento antirretroviral en el hospital Santa Rosa en Lima.

Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana con fracaso al tratamiento antirretroviral de gran actividad y con prueba de genotipaje para la detección de mutaciones de resistencia a los antiretrovirales durante el 2004 al 2015.

De 737 pacientes que iniciaron terapia antiretroviral del 2004 al 2015, se obtuvo 52 resultados de genotipo de 47 pacientes con fracaso al tratamiento antirretroviral, la edad media fue 34 años (rango 12- 67 años), nivel de linfocitos CD4 promedio de 237.33 células/ μ l (3-787), carga viral media 89 492 copias/ml, duración promedio del ultimo esquema 28 meses, del esquema previo nueve meses, tiempo promedio de falla al tratamiento 18 meses y de abandono del tratamiento 14 meses. Se encontró mutaciones de resistencia en 5.16% (38/737) con 0.65% promedio de resistencia anual; correspondientes a los fármacos nucleósidos 74.5%(35/47), no nucleósidos 72.3% (34/47), inhibidores de proteasa 12.8% (6/47); 68.1% (32/47) tuvo resistencia a dos clases de fármacos y 4.3% (2/47) a tres clases de fármacos.

Se concluye que la resistencia en pacientes con fracaso al tratamiento antirretroviral es baja con mutaciones a predominio de los fármacos análogos nucleósidos y no nucleósidos.

Palabras clave: Mutaciones de resistencia genotípica, virus de inmunodeficiencia humana, antiretrovirales.

ABSTRACT

The failure of the antiretroviral therapy is associated with the emergence of resistance mutations and the risk of transmission of resistant virus. The aim of this study was to determine the profile of genotypic mutations in patients infected by HIV with failure antiretroviral treatment at the Santa Rosa hospital in Lima.

A retrospective study was conducted in patients infected with HIV and antiretroviral failure antiretroviral treatment of great activity and genotyping test for the detection of resistance mutations to antiretroviral over the years 2004 to 2015.

Of 737 patients who started antiretroviral therapy from 2004 to 2015; 52 genotype of 47 patients with antiretroviral treatment failure was obtained, the average age was 34 years (range 12- 67 years), mean CD4 level 237.3 cells/L (3-787), mean viral load 89 492 copies/ml, average time of treatment 28 months and nine months with prior treatment, average time failure and interruption treatment was 18 and 14 months respectively. Average resistance was 0.65% and 5.16% accumulated average. Nucleoside, nonnucleoside reverse transcriptase and protease inhibitors resistance drug Mutations was 74.5% (35/47), 72.3% (34/47), and 12.8% (6/47); respectively; 68.1% (32/47) and 4.3% (2/47) had resistance to two and three classes of antiretroviral drugs.

We conclude that mutation resistance is low in patient with failure to antiretroviral treatment with predominate of nucleoside and non-nucleoside analogue drugs.

Keywords: Genotypic resistance mutations, human immunodeficiency virus, antiretroviral.

INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un problema de salud pública que afecta a cerca de 34 millones de personas en todo el mundo (1), el primer caso de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en el mundo se registró en 1981 (2), desde entonces han ocurrido importantes avances en el tratamiento de esta entidad, se han descubierto nuevos fármacos antirretrovirales y simultáneamente las guías de tratamiento antirretroviral se han modificado (3) en el tiempo con el fin de lograr un tratamiento efectivo, sin embargo, también se ha evidenciado la resistencia a los fármacos antirretrovirales (4,5,6,7); con el paso de los años se demostró la ineffectividad de las monoterapias asociadas con el fracaso terapéutico por la aparición de mutaciones de resistencia, el tratamiento evolucionó y actualmente está consensuado que la terapia antiretroviral debe ser de gran efectividad o terapia triple para garantizar el éxito del mismo (3); sin embargo, existen otros factores asociados al fracaso terapéutico como son la falta de adherencia, la toma irregular, el abandono del tratamiento (8,9), interacciones medicamentosas, comorbilidades, la transmisión de cepas de virus resistentes, produciendo cargas virales detectables a pesar de estar en terapia, fracaso del tratamiento y generación de resistencia a los antirretrovirales (10).

El tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana requiere una adherencia adecuada en la toma de la medicación para conseguir el éxito, que se va a evidenciar con cargas virales indetectables en los controles para conseguir la recuperación del paciente y lograr restaurar su sistema inmunológico; si ello no se da ocurre el fracaso al tratamiento produciendo un descenso del sistema de defensa y niveles de virus detectables en sangre; gracias al avance de la tecnología es posible detectar el fracaso al tratamiento y poder conocer que mutaciones están implicadas en la falla, para ello se dispone de pruebas de resistencia que pueden ser fenotípicas o genotípicas(11).

El esquema antiretroviral que recibe un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana comprende varios tipos de fármacos antivirales, como

son los inhibidores de la transcriptasa reversa tipo nucleósidos, tipo nucleótido o tipo no nucleósidos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la integrasa, inhibidores de entrada o inhibidores de fusión; por ello, los mecanismos de resistencia pueden ser diversos, con implicancias en la elección futura del esquema antiretroviral que recibirá el paciente con dichas mutaciones presentes en el virus, así como un potencial transmisor de cepas de virus resistentes; considerando que la emergencia de las mutaciones es un proceso irreversible, la acumulación de mutaciones de resistencia a múltiples clases de antiretrovirales puede dejar al paciente sin opciones de terapia efectiva (6,11,12).

En el Perú se encuentra disponible el tratamiento antirretroviral a los pacientes con VIH en forma gratuita en el Ministerio de salud, uno de sus establecimientos el hospital Santa Rosa brinda atención y tratamiento a pacientes adultos y niños (13) desde el 2004, pero no se conoce el nivel de resistencia adquirida a los fármacos antirretrovirales ni tampoco hay datos a nivel nacional que indiquen el nivel de resistencia en pacientes en tratamiento, por ello se planteó la realización del presente estudio cuyo objetivo general fue conocer el perfil de la resistencia a los medicamentos antiretrovirales en pacientes con Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que fracasaron al tratamiento antirretroviral en el hospital Santa Rosa durante el 2004 al 2015 y como objetivos específicos describir las mutaciones de resistencia genotípica a los fármacos inhibidores de la transcriptasa reversa y a los fármacos inhibidores de proteasa en pacientes con VIH con fracaso al tratamiento antirretroviral.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un problema de salud pública mundial, según estimaciones de la organización de las naciones unidas Onusida, el 2013 cerca de 34 millones de personas estaban infectadas con el VIH, hubo dos millones de nueva infecciones y un millón y medio de personas fallecieron por enfermedades relacionadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ocasionado por el VIH(1,14), en el Perú las cifras de personas afectadas hasta febrero de 2015 fueron de 57 607 casos de VIH y 33 171 casos de SIDA(15), además, se ha reportado la presencia del subtipo B(98%) y el subtipo F(1.2%), H, C y formas recombinantes del virus VIH en nuestro medio(16,17).

La terapia del VIH comprende varias familias de medicamentos que se administran en forma combinada denominándose tratamiento antiretroviral del gran actividad (TARGA) porque contiene tres o más medicamentos activos; si se da por primera vez recibe el nombre de tratamiento naive o esquema de primera línea y en pacientes antes tratados o experimentados se llama terapia de rescate o de segunda línea; en ambos casos el cambio de esquema antiretroviral puede obedecer a diversos motivos, como falta de adherencia, interacciones farmacológicas, toxicidad(18), comorbilidad, o fracaso virológico, este último implica la potencial identificación de cepas de virus resistentes, tomando la denominación de resistencia primaria o transmitida si se infectó con una cepa de virus VIH resistente antes de iniciar el tratamiento o resistencia adquirida si surge en el paciente tomando el tratamiento(19).

Los fármacos antirretrovirales que conforman el targa corresponden a cinco familias de drogas aprobadas por la Agencia de drogas y medicamentos (FDA por sus siglas en ingles) de los Estados Unidos, los fármacos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI), los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI), los inhibidores de la

proteasa (IP), los inhibidores de fusión, los inhibidores de entrada y los inhibidores de integrasa (INI); cada una de estas familias agrupa a varios medicamentos y cada uno de ellos puede seleccionar una mutación; cuando no hay supresión virológica completa de la replicación del virus, puede ocurrir el surgimiento de las mutaciones que puede afectar a un solo medicamento o puede afectar a toda la familia a la que pertenece la droga que toma el paciente, surgiendo resistencia incluso a medicamentos que el paciente no recibió, ello debido a que la mutación o el acumulo de varias mutaciones origina una resistencia de clase a toda la familia, comprometiendo la eficacia de la terapia, de ahí la importancia de conocer la magnitud de la resistencia (19,20,21).

Las mutaciones que surgen pueden ser de dos tipos primarias o secundarias, y pueden afectar a un solo medicamento o a varios de ellos, las primarias son llamadas también principales o mayores porque su presencia va a producir resistencia al antirretroviral, mientras que las mutaciones secundarias no lo hacen (21).

Las lista de mutaciones son actualizadas periódicamente, la última revisión fue realizada el 2014 donde se incorporaron nuevas mutaciones a las ya existentes y sirven como un referente para interpretar el significado de cada mutación, además de existir programas de interpretación de resistencias disponibles en la web como el algoritmo de interpretación de genotipaje de Brasil, de Francia o la base de datos de farmacoresistencia Stanford de Estados Unidos (22,23,24).

Las tasas de resistencia varían a nivel mundial en forma diferente si se trata de resistencia transmitida o resistencia adquirida, mientras la resistencia primaria se da en el paciente que nunca recibió tratamiento, lo esperado es que no sea resistente debido a que precisamente no ha sido expuesto a drogas antiretrovirales, indicando su presencia que el paciente al infectarse del VIH adquirió un virus resistente; a diferencia de la resistencia adquirida o secundaria, que surgen en el paciente recibiendo terapia antirretroviral.

A nivel mundial las tasas de resistencia transmitidas variaron de 9.1% en Europa, 8.1% en Canadá y en Estados Unidos los reportes fueron de 8.5%, 14.6% y 17% (25).

En España estas cifras variaron según la población estudiada; en 284 pacientes con fracaso terapéutico el 2000 a 2001, Rodríguez y Palomares describieron mutaciones en ambos genes tanto de la proteasa como de la transcriptasa reversa, con cifras mayores del 50% de mutaciones con predominio de M184V 58.48%, K103N 15.2% y L90M 15.2% (26), Nogales M, Serrano M, Bernal S, *et al.*, en Sevilla, España, en 397 muestras de pacientes en targa, observaron que el 39% estaba en multifracaso, el 27.1% y 27.6% había fracasado por primera y segunda vez y el 27.7% correspondía a cepa salvaje, las mutaciones más frecuentes de los NRTI fueron la T215Y/F (37.2%), M184V (32.9%) y Q151M solo en el 1.5%, en los NNRTI K103N (25.8%), Y181(11.2%), G190 (10.9%) y en los IP L90M (26.1%), M46I (18.1%) y V82AFTS (12.9%) principalmente (27).

Estudios realizados en 86 niños infectados verticalmente (cuya infección la adquirieron a través de la madre) que se encontraban en terapia encontró mutaciones a los fármacos nucleósidos en 50.4%, a los no nucleósidos en 9.3% y a los inhibidores de proteasa en un 40.3%, a diferencia de los estudios previos la mutación más frecuente encontrada en los NRTI fue el complejo Q151M 8.1%, frecuencia superior a la comunicada en los adultos; en las mutaciones análogos de los timidínicos (TAM) predominó la M41L 5.1%; a nivel de los NNRTI la K103N fue la más frecuente con 3.3%; en los IP predominó la L90M 2.8% afectando al medicamento Saquinavir (28).

En otro estudio realizado en 242 pacientes con fracaso terapéutico del 2004 a 2009, se reportó la presencia de alguna mutación en el 63.2% de las muestras, con predominio de T215 A/C/D/F/L/N/S/Y (24.1%) y K103N/R (23.9%) y una mayor resistencia a los antiretrovirales estavudina, lamivudina, emtricitabina, nevirapina, lopinavir/ ritonavir y menor resistencia a tenofovir, darunavir tripanavir potenciados con ritonavir (29).

En Portugal se estudió la resistencia en 3354 secuencias de pacientes naive y en pacientes en tratamiento entre los años 2001 a 2013, encontrándose una prevalencia de 10% en pacientes naive y 67.7% en pacientes experimentados; en los naive la resistencia a una sola droga fue de 7.4% a una familia fue de 5.4% a dos familias 2.2% y a tres clases 0.4%, predominando L90M y T215Y/F, mientras que en pacientes experimentados la resistencia a una droga fue de 18.6%, a una familia 1.9%, a dos familias 38.4% y a tres clases 10.7%, con predominio de L90M, M184I/V y K103N/S (30).

De igual forma en Alemania se analizó la secuencia de 10 años de 2001 a 2011; de 9528 pacientes en terapia se pudo secuenciar a 3267 pacientes, registrándose la resistencia primaria en 10.4% y la resistencia adquirida en 63.9% y que además declinaba con el transcurso de los años; también encontraron resistencia a la familia de inhibidores de integrasa en 6.7% (31).

En África en un estudio realizado en 472 niños en terapia de primera línea el 15% fracasó al tratamiento de los cuales el genotipo estuvo disponible en 37 pacientes en los que se encontró cepa salvaje en 22%, mutaciones análogos timidínicos en 19%, resistencia a los no nucleósidos en 65% y 2% de resistencia múltiple a la proteasa, mientras que en 78 niños que recibían terapia de segunda línea el 20% tuvo falla virológica, con cepa salvaje en 23%, TAM en 62% y falla a los NNRTI y IP en alto porcentaje de 69% y 38% respectivamente (32).

En Nigeria en un estudio realizado en dos centro de adultos luego de 12 meses de tratamiento reportó tasas de resistencia de 3.8% y 6.5% respectivamente (33); en Sudáfrica en 226 pacientes con falla a terapia de primera línea el 84% tuvo falla virológica con mutaciones a NRTI o NNRTI, la mutación más frecuente fue la M184V/I (72%) seguida de la K103N, V106M y G190A, la frecuencia de TAM fue más elevada con regímenes conteniendo zidovudina que con estavudina, 56% versus 23%, con predominio de la mutación D67N (35%) seguido de la K70R; la mutación de multiresistencia

Q151M estuvo presente en dos pacientes (1%); en los fármacos no nucleósidos predominó Y181C y G190A, en los inhibidores de proteasa no se encontraron mutaciones mayores, pero si polimorfismos K20R (30%), M36I (85%), H69K (100%), I93L (99%) (34).

En Uganda se realizó un estudio en 15 niños con targa donde la frecuencia de falla virológica fue de 13% (16) con mutaciones en 14 de ellos, con emergencia de la M184V desde el mes y medio de terapia; de E138A, Y181C, G190A desde los seis meses y las TAM luego de doce meses de falla (35). Mientras que, en un estudio realizado en seis países de África (Zambia, Sudáfrica, Uganda, Kenia, Zimbabue y Nigeria) en pacientes con fracaso antiretroviral, se halló que más del 70% de tenía más de una mutación de resistencia y el 49% tenía resistencia a dos clases de antiretrovirales, siendo las mutaciones más frecuentes encontradas la M184V (53.5%) seguido de la K103N, Y181C y la G190 (12).

En Etiopía el 2008 a 2009 se estudió la resistencia al VIH-1 subtipo C en 220 pacientes naive con genotipo realizado al inicio del tratamiento y treinta meses después de iniciado, hallando fracaso a la terapia en 15 pacientes, de ellos seis presentaron mutaciones en la transcriptasa reversa detectándose K103N, V106M, Y181S, Y188L, V90I, K101E y G190A y no se encontró ninguna mutación mayor para los inhibidores de proteasa (36).

En Mali, en 106 pacientes con fracaso a terapia de segunda línea el 20% de las cepas replicadas fueron cepa salvaje, las cifras de resistencia con una mutación para NRTI, NNRTI, e IP fue 65%, 60% y 28% respectivamente, además encontraron resistencia a toda la clase dentro de una misma familia de 26%, 32% y 11% para los nucleósidos, no nucleósidos e inhibidores de proteasa y 8.6% de virus resistente a las tres clases de antiretrovirales (37).

En Kenia se describió en mayores de 15 años una prevalencia de 12.5% de resistencia adquirida, esta cifra fue mayor en el grupo de 15 a 24 años que el 52.7% de ellos presentó por lo menos una mutación de resistencia, el 86%

tuvo resistencia dual a NRTI y NNRTI con predominando de M184V, Y181C/Y/I/V, K103N/S (38).

También se ha descrito resistencia a otras familias de antiretrovirales como los inhibidores de entrada en Zambia, donde se registró la presencia de A316T, T307I y R315Q en transmisión vertical de madre a hijo (39). En Togo el 2006-2007 se documentó por primera vez en 8/83 muestras las mutaciones asociadas a resistencia L90M, K10EN, T69N, T215S y M41L (40).

En China en un estudio en pacientes naive se encontró resistencia a los fármacos antirretrovirales en el 25% (15/59) a los inhibidores de la transcriptasa reversa y a los inhibidores de la proteasa, encontrándose en ellos la mutación K103 en 15/59 pacientes (18); en otro estudio realizado en China en pacientes que fracasaron al tratamiento de primera línea y recibieron un tratamiento de segunda línea con inhibidores de proteasa, se encontró mutaciones de resistencia a la proteasas en un 73%, a los análogos nucleósidos 91%, a los no análogos nucleósidos 73% y 53% de resistencia a las tres clases de antiretrovirales (10).

En Malawi en pacientes con tratamiento antirretroviral en 14 meses en promedio encontraron tasas de mutaciones de resistencia de 24.1% a los análogos nucleósidos y de 20.3% (9) a los no análogos nucleósidos; un estudio en países de bajos recursos en personas con fracaso al tratamiento antirretroviral reportó prevalencia de resistencia de 4.8 a 6.8%, y en las personas con fracaso virológico el 72% tuvo resistencia a los fármacos inhibidores de la transcriptasa reversa (41).

En Malasia en 18 niños que fallaron terapia predominó T215F/V/Y (66.7%), D67G/N (55.6%), K219Q/E/R (44.4%), M184V/I (38.9%), K70R/E (27.8%), M41LV (27.8%) en los fármacos nucleósidos y K103N (55.6%), G190A (33.3%), K101P/E/H (27.8%) en los no nucleósidos (42).

En Detroit, Estados Unidos del 2006 a 2008 se reportó resistencia transmitida en 23/133 (17%) (25); en San Mateo y San Francisco, California, empleando el genotipo obtenido del ADN proviral, lo que fue concordante con el obtenido de ARN en el estudio, estudiaron la resistencia en relación a la presencia o no de viremia y de tratamiento, encontrando mutaciones en 26% (21/82) de los pacientes con carga viral suprimida menor de 50 copias/ml predominando las mutaciones para NRTI y NNRTI, en pacientes virémicos en terapia 9/38 tuvieron mutaciones resistentes y 9/38 fue cepa salvaje y en pacientes virémicos sin terapia el número de cepas salvajes fue mayor 15/38 y solo en 3/38 pudo detectarse cepa mutante; en New York y Los Ángeles entre 1995 a 1999 en individuos con reciente infección, en promedio 1.7 meses, el 16.3% tuvo genotipos con resistencia y virus multiresistentes a las tres cepas en 3.8% (3/30) (43), además en New York en un estudio epidemiológico de seguimiento de los contactos de un caso fuente de HIV multiresistente se encontró en 10 de sus 14 contactos infección reciente de HIV, planteándose la problemática de la trasmisión de cepas de HIV multiresistente y la potencial transmisión de cepas multidrogoresistente, y según los informes de CDC aproximadamente el 15% de los pacientes son infectados con cepas resistentes y el 3.2% tiene mutaciones a dos o más clases de antirretrovirales (44).

A nivel de América Latina se reportó tasas de resistencia primaria a los antirretrovirales del 1.8% a 6.6% (45), en Argentina en un estudio realizado en 150 pacientes experimentados con falla virológica se evaluó la resistencia a etravirina encontrando respuesta disminuida en un 6%, respuesta intermedia en 24.7% y respuesta máxima en 69.3%; las mutaciones más frecuentes fueron G190A (28.1%), K101E (14.9%) y L100I (10.5%) surgidas con el uso de efavirenz y un predominio de Y181C (41.7%), G190A (30.6%) y A98G (13.9%) con el uso de nevirapina (46).

En Brasil en Gioana el 2007-2008 se describió resistencia primaria en 8-10% y la circulación de cepas de HIV-1 resistente a tres clases de antirretrovirales (47), en 1998 en el distrito federal del centro de Brazil (48), en pacientes

experimentados y carga viral mayor de 30 000 se reportó mutaciones de resistencia a los IP o a los RT de 84.2%, la presencia de mutaciones mayores a los inhibidores de proteasa en 36.8% con predominio de la mutación I50V en 16/19 pacientes que fracasaron a la terapia, del mismo modo en un estudio realizado en pacientes experimentados con viremia persistente de bajo nivel hasta 999 copias/ml (49), se registró una alta frecuencia de resistencia genotípica 77%(14/18) con la presencia de mutaciones NRTI en todos los 14 pacientes.

En Brasilia en estudios de mutaciones prevalentes de la región de la proteasa en niños y adultos en falla virológica reportaron una mayor frecuencia de K20M, D30N, G73S, I84V, L90M en el subtipo B del virus y la mutación K20T y N88S en el subtipo F1 en secuencias aisladas entre 1998 y 2005 (50); otro estudio realizado en 882 genotipos en Brasilia en pacientes que fracasaron a la terapia targa, entre el 2002 a 2006, encontraron mutaciones en el 95.9% de las muestras y predominando M184V, T215Y/F, M41L, D67N, K103N, y V82A/F/T/L/S y L90M en cada familia, además hallaron en 7 muestras el complejo de multiresistencia en el codón 69 (51).

En Río Preto, Brasil, un estudio en pacientes en fracaso, el tratamiento más frecuente contenía a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa Zidovudina y Lamivudina además observaron, importante retraso en el acceso a los resultados del genotipo de 71.9 ± 37.3 días en promedio (52), un tiempo muy largo; este parámetro es poco estudiado, en presencia de genotipos con virus resistentes un retraso en la entrega de los resultados puede representar un riesgo de agravar la enfermedad del VIH debido a que el paciente que presenta las mutaciones esta con un esquema con fracaso y que persiste fallando con el riesgo de aumentar el número de mutaciones en el tiempo que permanece sin cambio de esquema, resultando en un deterioro clínico del paciente (52), otro estudio en 74 pacientes mayores de 18 años que fracasaron a la terapia el 2002 a 2003, encontraron que el genotipo correspondía a cepa salvaje en 9 a 62% y detectaron un caso con Q151M (53).

En Honduras se reportó en 365 pacientes naive prevalencia intermedia de resistencia transmitida de 11.5%, con compromiso de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa en 8.2% seguido de los inhibidores nucleósidos con 2.2% y de los inhibidores de la proteasa en 1.9%; además predominio de la mutación K103NS 5.5%, M46IL 1.4% mientras que en 381 pacientes experimentados las tasas fueron más elevadas de 87.8% y 81.3% en menores y mayores de 48 meses en tratamiento respectivamente, con predominio de las mutaciones M184V y K103N durante los años 2013 a 2015 (54) y en Panamá se describe resistencia adquirida en 9.7% de los pacientes en SIDA (55).

En Colombia se estimó que el 2007 había 21 000 personas en tratamiento; en ese país en estudios realizados en 103 pacientes naive la resistencia fue de 5.8% con predominio de K103N y en 77 pacientes experimentados se tasa de resistencia fue alta con predominio de M184V y de mutaciones de 57.1% de mutaciones para los fármacos no nucleósidos, 14.3% para inhibidores de proteasa, 26% para los inhibidores de proteasa reforzados con ritonavir y 2,6% para los análogos nucleósidos (45); el 2010 en Cali, Colombia en 152 adultos la resistencia primaria fue de 6.6% a 11.8% con 5.3% de resistencia a NNRTI, 3.9% a NRTI, 2% a IP, predominando K103N/S (2%), F77L(2%) y M46L(2%) (56). Gómez, Olaya y Díaz evaluaron la resistencia en 650 pacientes en tratamiento de diferentes regiones en Colombia en el periodo 2000 a 2007 encontrando que el 82.1% de las cepas virales fue resistente a uno o dos medicamentos, siendo mayor en lamivudina (55.4%), nevirapina (54.3), efavirenz (52.6%), zidovudina (45.1%) y menor en estavudina (11%), en los inhibidores de proteasa la resistencia varió entre 30 a 38% (57).

En Chile en un estudio en 710 genotipos de 568 pacientes en terapia con fracaso con cargas virales mayores de 1000 en los años 2002 a 2005, la resistencia a por lo menos un fármaco de los análogos nucleósidos fue 70.7%, para los no análogos nucleósidos 62.5% y 21.8% para los inhibidores de proteasa; con predominio de T215Y, L10F, M184V, K103N, M41L como las más frecuentes, y un predominio de la vía uno de las mutaciones análogos

timidínicos (TAM) en el grupo de los inhibidores de la transcriptasa reversa (58).

La terapia antiretroviral de gran actividad (targa) en el Perú por el Ministerio de Salud se brinda desde el 2004, pero el genotipo recién fue accesible el 2008; anterior a ello el acceso, la terapia y el genotipo solo estuvo disponible en la modalidad de pacientes con seguros privados, como parte de protocolos de investigación o autofinanciados por el propio paciente, recién el 2008 el genotipo fue accesible a los establecimientos del Ministerio de Salud que brindan targa. En julio de 2010 el número de personas recibiendo targa a nivel nacional fue 15 210 (59).

Los estudios nacionales sobre resistencia son escasos y varían en el tipo de resistencia estudiada, el número de muestra, la metodología empleada y el diseño seleccionado. Con relación a los estudios de resistencia primaria o transmitida, Soria et al. (59), realizaron el estudio del perfil de resistencia en 112 pacientes en targa en el hospital Dos de Mayo del 2007 al 2009, donde se encontró resistencia transmitida de 1% (1/96) que correspondió a un paciente con la mutación Y181C, y el estudio de Lama y et al. (60), realizado el 2002 en varones específicamente en la población HSH es decir hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en el que se encontró resistencia transmitida en 12 de 359 varones (3.3%) sin tratamiento, con presencia de M184V (1.7%), D3ON (1.3%), L90M (1.3%) y L10I (1.3%); este estudio incluyó 15 pacientes con tratamiento antirretroviral denominados pacientes experimentados en quienes se describió resistencia adquirida de 31.3% (5 pacientes) a fármacos nucleósidos; 6.3% (1/15) a fármacos no nucleósidos, 18.8% (3/15) a inhibidores de proteasa y un caso de multiresistencia a las tres clases de drogas (60); en el Hospital Militar en 2/11 pacientes en targa seleccionados por conveniencia se identificó la presencia de las mutaciones de resistencia M184V y T215Y en el año 2003-2004 (61,62) y un estudio realizado en 46 niños en targa entre el 2002 a 2005 encontró falla virológica en 44% el primer año y 53% al final del segundo año con zidovudina, lamivudina y nelfinavir y la presencia de M184V (80%, 74%, 47%), TAM (50%,

47%, 42%), D30N (43%, 0%, 2%), N88D (36%, 25%, 42%), L90M (21%, 20%, 44%) empleando genotipo de RNA, y otras modalidades de genotipaje RNA y DNA respectivamente (63).

1.2 Bases teóricas

El tratamiento antiretroviral

Para conocer la efectividad del tratamiento antirretroviral se realiza el examen de carga viral que es solicitado al tercer mes de iniciado el tratamiento y luego cada seis meses (13), esperándose obtener al sexto mes un valor menor de 40 copias/ml lo que se considera carga viral indetectable. Si no se cumple esta condición se tratará de resistencia al tratamiento antirretroviral, de igual forma cuando el paciente logra tener niveles de carga viral indetectable previamente y luego presenta un valor de carga viral mayor de 40 copias/ml evidenciado en dos mediciones realizadas con una separación de cuatro semanas entre ambas mediciones; debido a que la resistencia es detectada en el paciente con medicación antiretroviral se trataría de un paciente con resistencia a antiretrovirales de tipo adquirida (13).

Según las normas del Ministerio de Salud todo paciente antes tratado o que abandonó el targa debe reiniciar el último esquema que recibió y realizarse un examen de carga viral al tercer mes de tratamiento, si no se obtiene carga viral indetectable, entonces debe realizarse la prueba de genotipificación para identificar la presencia de mutaciones que ocasionan el fracaso del tratamiento (13).

Mutaciones de resistencia

El virus VIH presenta una alta tasa de replicación de 10 (10) nuevos viriones cada día, en ese proceso de replicación puede ocurrir mutaciones en el orden de 10^{-3} a 10^{-5} por incorporación errónea de las bases a los nucleótidos, produciendo una variación genética ya sea por mutaciones puntuales, por

adiciones, deleciones, por recombinación o reordenamiento de los segmentos genómicos; si ese cambio produce una mejora de la replicación del virus en presencia de un fármaco antiretroviral se tratará de una mutación de resistencia, es decir se selecciona bajo la presión selectiva de los antiretrovirales.

Las mutaciones al VIH son detectadas a través de las pruebas de resistencia genotípica o fenotípica. Las mutaciones pueden ser primarias o principales las cuales están directamente relacionadas con la resistencia a las drogas y generalmente afectan capacidad replicativa del virus. El otro tipo de mutaciones denominadas secundarias permiten compensar el cambio estructural de la proteína generada por la mutación principal ayudando a mantener la actividad de la enzima mutada.

De acuerdo a la familia de fármacos antirretrovirales se encuentran las mutaciones asociadas a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI), a los fármacos no análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI), las asociadas a los inhibidores de la integrasa.

La resistencia a las familias de antiretrovirales recibe el nombre de resistencia de clase y cada familia de antiretrovirales tiene diferentes patrones de resistencia de acuerdo a las mutaciones y a las combinaciones de mutaciones que estén presentes (19), la interpretación de las mutaciones se puede realizar a través la lista de mutaciones de sociedad antiviral de los Estados Unidos o a través de los algoritmos de Brasil, de Francia o de la base de datos de farmacoresistencia de la Universidad de Stanford (24,64,65,66).

Mutaciones de resistencia a los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI)

Los patrones de resistencia pueden ser mutaciones análogos timidínicos (TAM) seleccionadas por Zidovudina y Estavudina que comprende seis mutaciones en la región del gen POL del VIH, M41L, D67N, K70R, L210W,

T215F/Y, K219Q/E; el grado de resistencia dependerá de las mutaciones presentes y del número de mutaciones acumuladas, afectando a todos los NRTI, y se distinguen dos vías, la TAM 1 (M41L, L210W, T215Y) que producen alto nivel de resistencia a Zidovudina y Estavudina; la vía TAM 2 (D67N, K70R, T215F, K219Q/E) que produce bajo nivel de resistencia a Zidovudina y Estavudina y menos resistencia a otros NRTI; la mutación M184V es seleccionada precozmente por Lamivudina y Emtricitabina que producen pérdida de sensibilidad a ambos fármacos, pero hipersensibiliza a la Zidovudina y retarda la aparición de las TAM; la mutación K65R seleccionada por Tenofovir, Didanosina, y Abacavir que afecta a los mismos e hipersensibiliza a Zidovudina; L74V seleccionada por Didanosina y Abacavir que afecta a ambas e hipersensibiliza a Zidovudina y a Tenofovir.

Este grupo también comprende a los complejos de multiresistencia Q151M que producen resistencia a todos los NRTI excepto a Tenofovir y el complejo de inserción 69, que produce resistencia a todos los fármacos de esta familia, seleccionados ambos complejos por Zidovudina y Didanosina (19,64,65,66,67,69).

Mutaciones de resistencia a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI)

Comprende a L100I, K101E/ P, K103N/S, V106A/M, V108I, Y181C/I/V, Y188C/H/L, G190A/S, P225H, M230I/L, E138A/G/K/Q/R, V79L, que producen resistencia a los fármacos Efavirenz, Etravirina, Nevirapina o Rilpivirina, y además se les otorga una puntuación a las mutaciones para el uso de Etravirina (score de Etravirina) (19,66,67,68,69,70).

Mutaciones de resistencia a los inhibidores de la proteasa (IP)

Las mutaciones se dividen en dos grupos las primarias o mayores D130N, M46I, I47A/V, G48V, I50L/V, I54L/M/V, V82A/F/S/T, I84V, L90M que generalmente producen resistencia cruzada a otros fármacos de la misma

familia y las mutaciones secundarias o menores o compensatorias L10F, K20M/R, L24I/V, L33F, M36I, F53L, L63P, A71T/V, G73S, N88D/S (19).

En esta familia de fármacos tiene mayor importancia el acúmulo de mutaciones primarias que la presencia de mutaciones específicas, siendo las tasas de éxito terapéutico más altas cuando en terapias con IP potenciado hay la presencia de 5 o menos mutaciones primarias (19,21,67,69).

1.3 Definición de términos básicos

HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana (20).

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (13).

Paciente naive: Es el paciente que recibe tratamiento antirretroviral por primera vez (13).

Paciente antes tratado: Paciente que previamente recibió medicamentos antiretrovirales (13).

TARGA: Es la terapia antiretroviral de gran actividad conformado por tres o más medicamentos que producen la disminución de la carga viral en sangre a niveles indetectables (13, 20).

Fracaso virológico: Es la detección de copias de virus VIH1 en presencia de tratamiento antirretroviral, el valor de copias virales considerado para definir falla virológica varía, definiéndose como más de 400 copias/ml luego de 24 semanas de terapia antiretroviral, o más de 50 copias /ml de carga viral luego de 48 semanas de tratamiento o carga viral mayor de 400 copias/ml en dos mediciones consecutivas separadas cuatro semanas luego de haber tenido niveles previamente indetectables(19); también definida como el fracaso en alcanzar carga viral menor de 50 copias/ml luego de seis meses de tratamiento antirretroviral o carga viral mayor de 1000 copias/ml en dos mediciones (67,70,71).

Prueba de genotipificación del VIH-1: Es una prueba de secuenciamiento genético que identifica las mutaciones del virus de la inmunodeficiencia humana VIH1 asociadas con la resistencia a los medicamentos antiretrovirales; en el Ministerio de Salud es realizada por el Instituto Nacional de Salud.

Carga viral: Es el número de copias replicadas del virus de la inmunodeficiencia humana circulante por mililitro de plasma (13).

Mutación de resistencia: Es un cambio en la secuencia genética del virus VIH (19).

Resistencia transmitida: Cuando presenta mutaciones de resistencia detectables en pacientes que no han tomado tratamiento antiretroviral (19).

Resistencia adquirida: Mutaciones del VIH que se presentan cuando el paciente ha recibido terapia más de seis meses, con niveles de carga viral previamente indetectables (19).

CAPÍTULO II: METODOLOGÍA

2.1 Tipos y diseño

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que presentaron fracaso al tratamiento antirretroviral y que contaban con la prueba de genotipo, para conocer el perfil de mutaciones genotípicas, en el hospital Santa Rosa durante el 2004 a 2015.

2.2 Diseño muestral

El presente es un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, llevado a cabo en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana atendidos en el hospital Santa Rosa en pacientes que recibiendo tratamiento antirretroviral de gran actividad, presentaron fracaso virológico y a quienes se les había realizado una prueba de genotipificación entre el 2004 al 2015.

Es de tipo observacional descriptivo por que no se realizó ninguna intervención y porque se realiza la descripción de las características de la población de estudio, del perfil de resistencia, de los resultados de mutaciones presentes en las prueba de genotipaje, del perfil de sensibilidad de los antiretrovirales que recibieron los pacientes sin intervenir en ellos.

Es transversal porque en el estudio se describe y analiza las mutaciones encontradas en un momento, que es el correspondiente al tiempo en que ocurre el fracaso al tratamiento y el paciente tiene la prueba de genotipo, no se realiza un seguimiento del paciente en el tiempo.

Es retrospectivo porque se recolectó los resultados previamente ocurridos a la elaboración del presente estudio, considerándose los datos de toda la población de pacientes con fracaso virológico al tratamiento antirretroviral que contaban con la prueba de genotipo desde el 2004 al 2015, se realizó la

búsqueda retrospectiva de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, que consistieron en tener el diagnóstico de VIH, haber recibido tratamiento antirretroviral, haber fracasado al tratamiento y contar con una prueba de resistencia genotípica, se excluyó del estudio a los pacientes en quienes la prueba de genotipaje fue realizado previo al tratamiento antirretroviral debido a que evalúa otro tipo de resistencia la resistencia transmitida que ocurre en pacientes que nunca recibieron tratamiento, el presente estudio por el contrario al realizarse en pacientes ya tratados evalúa la resistencia adquirida.

El presente estudio incluyó el análisis de las mutaciones de resistencia para los grupos de fármacos inhibidores de la transcriptasa reversa de tipo análogos o no análogos nucleósidos y para los fármacos inhibidores de la proteasa así como el perfil de sensibilidad o resistencia de los fármacos antirretrovirales.

La variable independiente del presente estudio fue el paciente con infección por VIH que presentó fracaso al tratamiento antirretroviral, las variables dependientes fueron mutaciones de resistencia genotípica encontradas y las variables intervinientes fueron la edad, sexo, estado civil, grado de Instrucción.

2.3 Población universo

La población universo estuvo conformado por todos los pacientes con diagnóstico de VIH atendidos en el Hospital Santa Rosa con terapia antirretroviral de gran actividad, con fracaso virológico mayor de 50 copias/ml y que cuenten con prueba de genotipaje.

2.4 Población de estudio

La población universo del estudio estuvo conformado por todos los pacientes con diagnóstico de infección por el VIH atendidos en el hospital Santa Rosa durante el periodo de estudio del 2004 al 2015 y que cumplieron los criterios

de inclusión de recibir tratamiento antirretroviral de gran actividad, tener fracaso virológico con carga viral mayor de 50 copias/ml y prueba de genotipaje para el VIH realizada posterior al tratamiento antirretroviral; se excluyó del estudio la prueba de genotipaje realizada previo al tratamiento antirretroviral.

2.5 Tamaño de la muestra

La muestra estuvo conformada por toda la población universo de 47 pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral, con fracaso al tratamiento y con prueba de genotipo, entre el periodo de estudio del 2004 al 2015.

2.6 Muestreo o selección de la muestra

El muestreo fue no probabilístico, continuo, se incluyó a todos los pacientes con VIH que recibieron terapia antiretroviral y presentaron fracaso virológico y contaron con prueba de genotipo.

Las unidades de estudio fueron identificadas de las revisiones de las historias clínicas de los pacientes con VIH atendidos en el Hospital Santa Rosa, se incluyó a todos los pacientes atendidos en el periodo de estudio que cumplieron los criterios de inclusión.

2.7 Criterios de selección

El estudio incluyó criterios de inclusión y criterios de exclusión:

Criterios de inclusión:

1. Recibir tratamiento antirretroviral de gran actividad,
2. Presentar fracaso virológico con carga viral mayor de 50 copias/ml
3. Contar con prueba de genotipaje para el VIH realizada posterior al tratamiento antirretroviral;

Criterios de exclusión:

1. No contar con prueba de genotipaje

2. Prueba de genotipaje realizada previo al tratamiento antirretroviral.
3. Historia clínica incompleta o no datos clínicos

2.8 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

La recolección de los datos fue realizada por el investigador del estudio, se obtuvo los datos de la fuente secundaria historia clínica se revisó todas las historias de los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral y fracasaron al tratamiento y contaron con prueba de genotipaje desde el año 2004 al 2015. Para ello, se elaboró el instrumento de recolección de datos.

2.9 Instrumentos de recolección y medición de variables

El instrumento de recolección de datos elaborado fue una ficha codificada de forma que no permitía la identificación de la fuente; donde se recogió los datos de las variables de estudio; los resultados de genotipo también fueron obtenidos de la historia clínica y recogidos en la ficha de recolección. La ficha de recolección de datos contenía preguntas cerradas principalmente, las preguntas abiertas correspondieron a la cantidad de células, la cantidad de carga viral y los esquemas de tratamiento.

2.10 Procesamiento y análisis de datos

Se procesó los datos en una base de datos excell, de acuerdo a la matriz de codificación y se exportó al programa SPSS versión 21.

Se realizó un análisis univariado de las variables nominales sexo, estado civil, esquema antiretroviral recibido, esquema antiretroviral recibido previo, abandono del tratamiento antirretroviral de gran actividad, mutaciones de resistencia para cada grupo de fármacos y así como de las variables ordinales grado de instrucción, estudios realizados, nivel de inmunodepresión; con los que se realizó las medidas de resumen proporción y se presentó los datos en tablas de frecuencia absoluta y porcentaje y gráficos de barra.

Para las variables numéricas cuantitativas de nivel de CD4, carga viral, tiempo de fracaso virológico, duración del tratamiento antirretroviral previo,

duración del tratamiento antirretroviral actual, número de abandonos de tratamiento y tiempo de abandono de tratamiento se empleó medidas de tendencia central con su medida de dispersión y los datos se presentaron en tablas de frecuencia absoluta, porcentaje y en gráficos de barra.

2.11 Aspectos éticos

Para la realización del presente estudio se contó con la autorización del comité de ética de la Universidad San Martín de Porres y la autorización por del Hospital Santa Rosa para la realización de la tesis en la institución.

El presente estudio no involucró la participación de seres humanos ni de muestras biológicas, se trabajó con resultados de pruebas ya realizadas previamente.

El estudio incluyó todos los resultados de genotipos realizados por el área de Genotipificación de VIH del Instituto Nacional de Salud a partir de pacientes con fracaso al tratamiento antirretroviral y que cumplían los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión, no se incluyó genotipos realizados previos al inicio del tratamiento, no se discriminó los resultados, se incluyó todos los resultados, realizados en los pacientes que recibieron tratamiento durante el 2004 al 2015. Dado que no se trabajó con seres humanos ni muestras biológicas, no se requirió consentimiento informado. El llenado de la ficha de recolección de datos fue realizado por el investigador del estudio y se realizó en el servicio de salud que brinda atención de terapia antiretroviral VIH/SIDA del hospital Santa Rosa, la ficha que se empleó estuvo codificada de forma que no permitía su identificación ni en la ficha ni en la base de datos en la cual fueron procesados los datos guardándose la confidencialidad de la fuente.

El beneficio obtenido del procesamiento y análisis de los resultados de genotipo del presente estudio ha permitido conocer el perfil genotípico y la magnitud de la resistencia en pacientes con infección por el VIH y fracaso al tratamiento antirretroviral en el hospital Santa Rosa y con ello tener cifras

nacionales de la resistencia a los antiretrovirales de los pacientes en tratamiento en el Hospital Santa Rosa.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

En el hospital Santa Rosa entre el 2004 a 2015, 737 personas con diagnóstico de infección por el VIH iniciaron tratamiento antirretroviral, de los cuales se obtuvo 55 resultados de genotipo, de los que se excluyó a tres resultados, dos por corresponder a genotipos pre tratamiento y uno no tenía controles en el hospital, quedando 52 genotipos correspondiente a 47 pacientes con fracaso al tratamiento antirretroviral.

Tabla 1: Genotipos de VIH de pacientes atendidos en el Hospital Santa Rosa
2004 a 2015

Año	Frecuencia	%
2004-2007	0	0
2008	1	1.9
2010	3	5.7
2011	4	7.5
2012	4	9.4
2013	10	18.9
2014	22	41.5
2015	8	15.1
Total	52	100

Gráfico 1: Genotipos de VIH de pacientes atendidos en el Hospital Santa Rosa 2008-2015

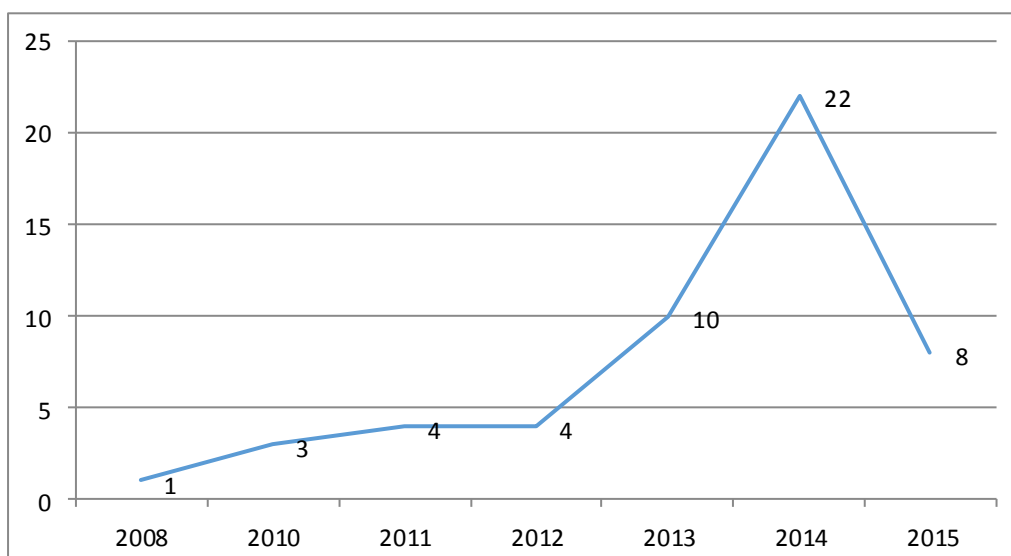


Tabla 2: Tratamiento antirretroviral y genotipos, Hospital Santa Rosa, 2004- 2015

AÑO	NUMERO DE PACIENTES EN TARGA	FRACASO TARGA Y GENOTIPOS	GENOTIPO CON RESISTENCIA	%RESISTENCIA
2004	8	0	0	0
2005	54	0	0	0
2006	88	0	0	0
2007	129	0	0	0
2008	172	1	1	0.58
2009	233	0	0	0
2010	286	3	3	1.05
2011	361	4	3	0.83
2012	438	4	4	0.91
2013	528	9	8	1.51
2014	623	21	15	2.41
2015	737	5	4	0.54
TOTAL	737	47	38	5.16
PROMEDIO RESISTENCIA 2004-2015		5.16 %		
PROMEDIO RESISTENCIA ANUAL		0.65 %		

Gráfico 2: Frecuencia de resistencia genotípica en pacientes en tratamiento antirretroviral Hospital Santa Rosa 2004-2015

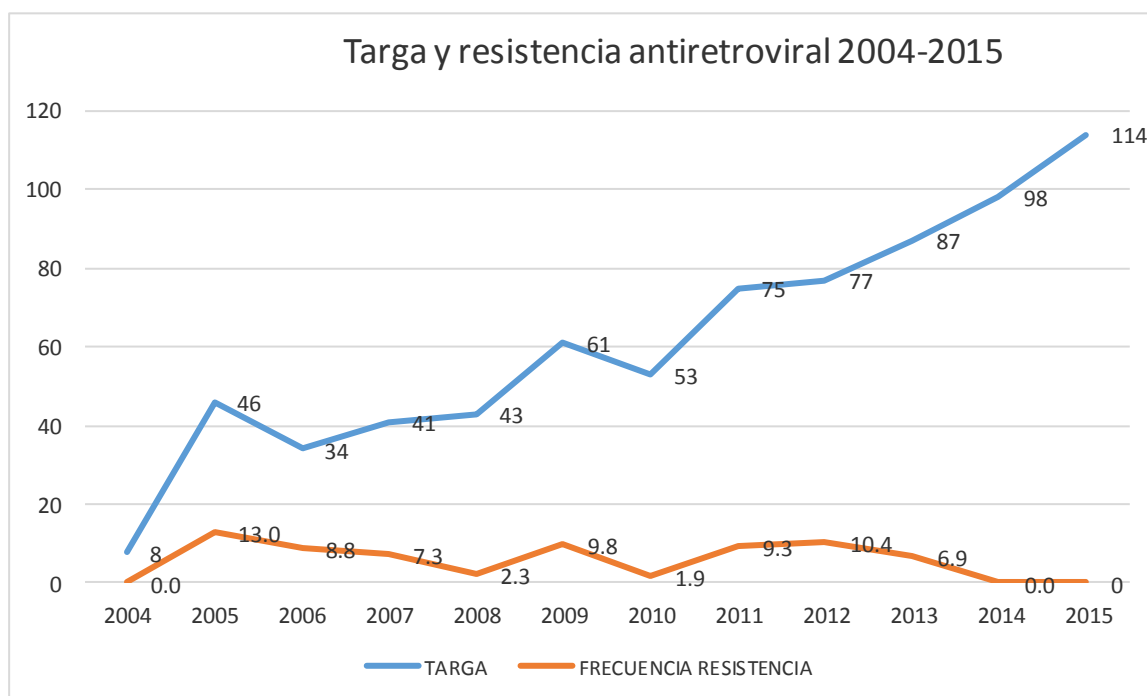


Gráfico 3: Sexo de pacientes HIV con fracaso antirretroviral y genotipo

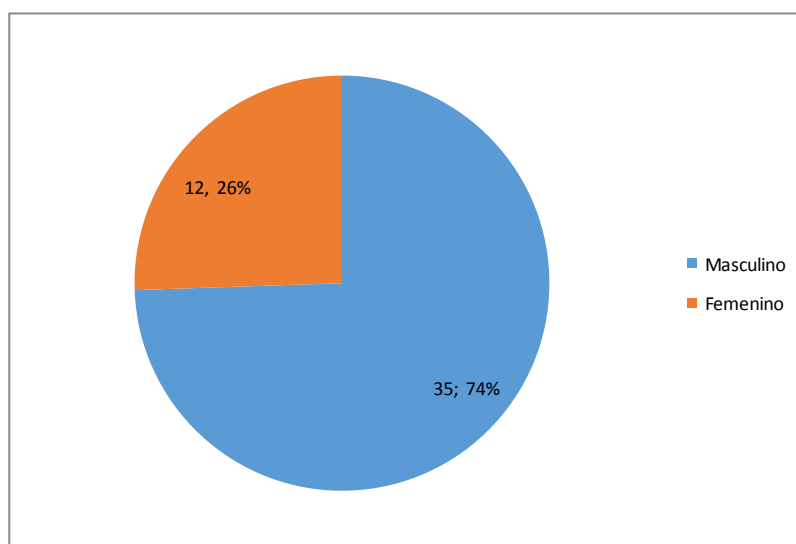
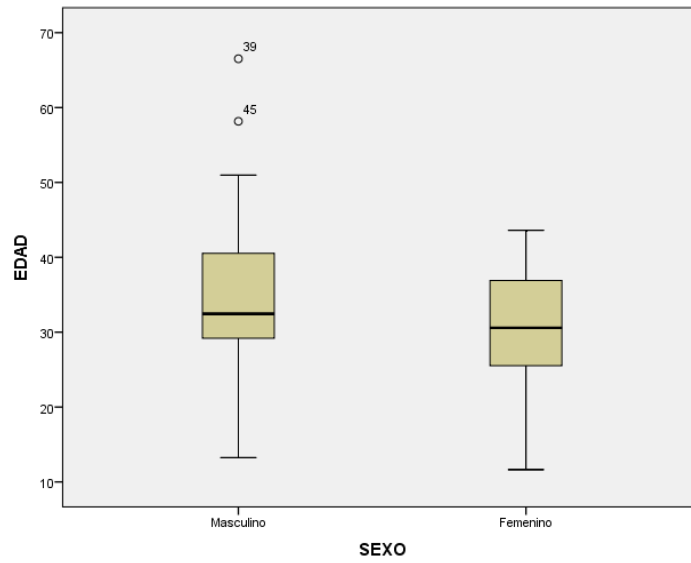


Gráfico 4: Sexo y edad media de pacientes con fracaso antirretroviral y genotipo



Masculino (31,6-39,3 IC95%) rango 13-67
Femenino (24,2-35,6 IC 95%) rango 12-44

Gráfico 5: Orientación sexual en pacientes con fracaso antirretroviral y genotipo

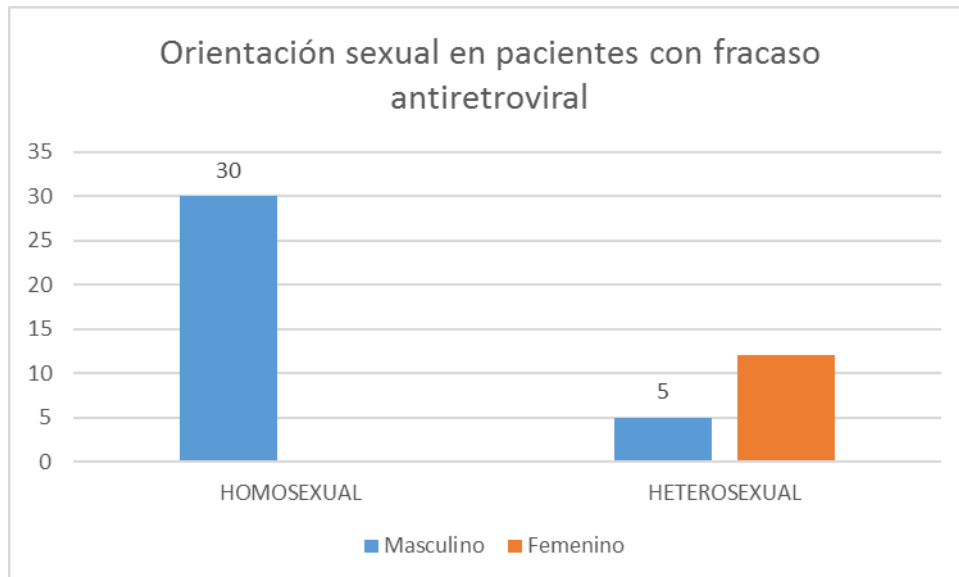


Tabla 3: Características basales de los pacientes al momento del genotipo

Características	Número	%
Demográficas		
<hr/>		
Sexo		
Masculino	35	74
Femenino	12	26
Grupo etareo		
12-17 años	2	4.3
18-30 años	15	31.9
31-40 años	19	40.4
41-60 años	10	21.3
61-67 años	1	2.1
Grado de instrucción		
Primaria	6	11.3
Secundaria	20	45.2
Superior no universitaria	7	15.1
Superior universitaria	12	24.5
Estado civil		
Soltero	28	59.6
Casado	5	10.6
Conviviente	10	21.3
Viudo	1	2.1
Divorciado	1	2.1

Gráfico 6: Pacientes con fracaso al tratamiento por grupo etareo y sexo

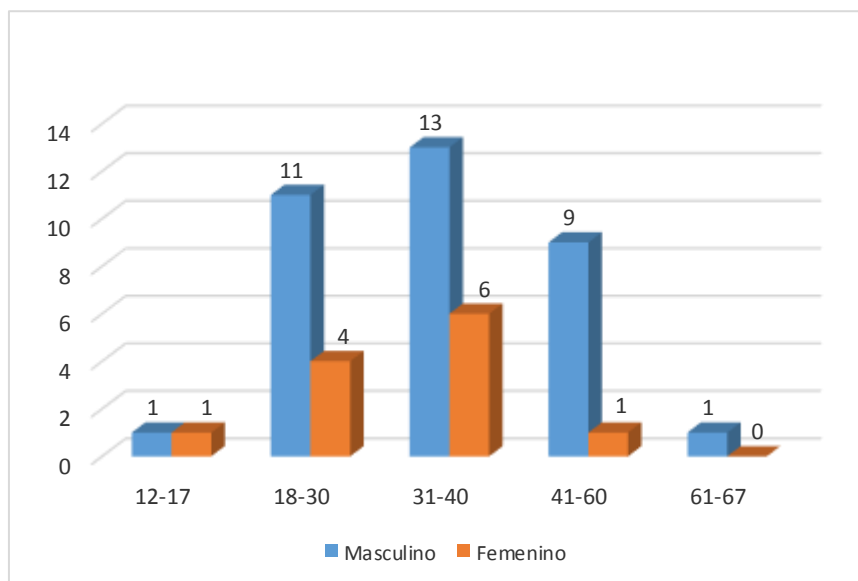


Gráfico 7: Grado de instrucción de los pacientes con fracaso al tratamiento antirretroviral

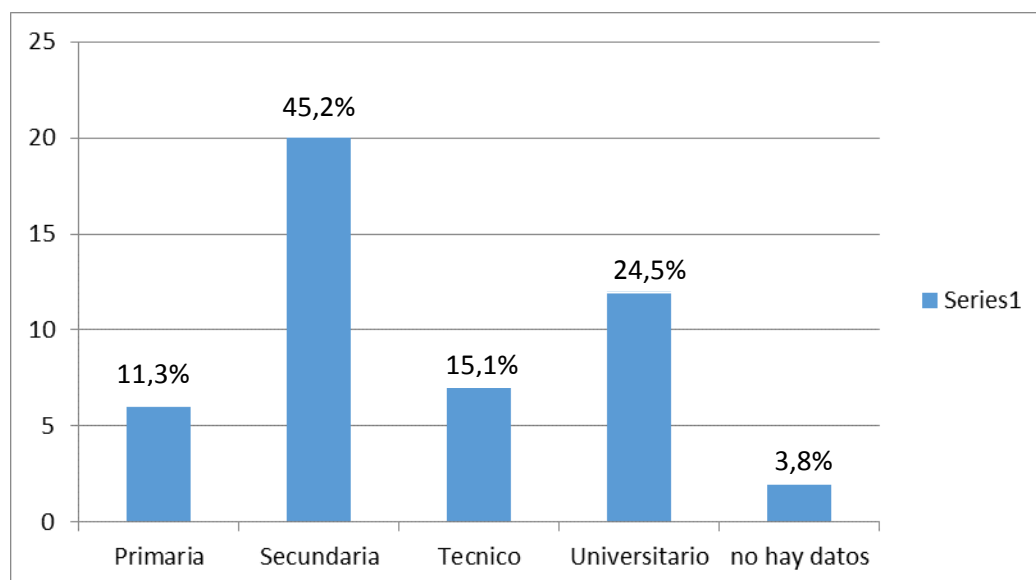


Gráfico 8: Estado civil de pacientes HIV con fracaso antirretroviral y genotipo 2008-2015

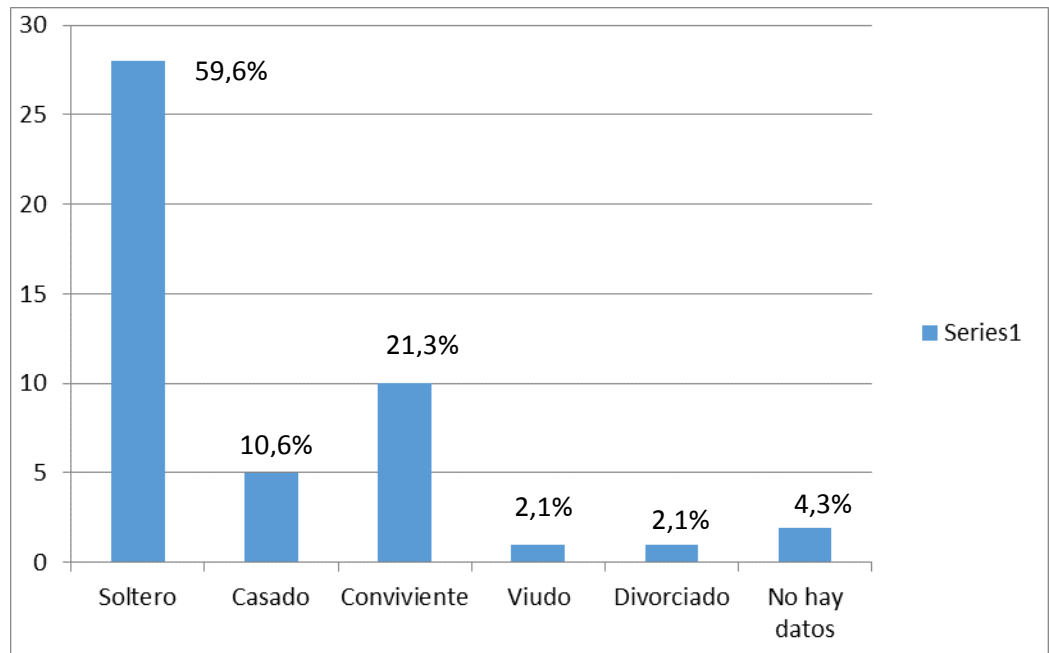


Gráfico 9: Nivel de CD4 en pacientes VIH con fracaso antiviral y genotipo

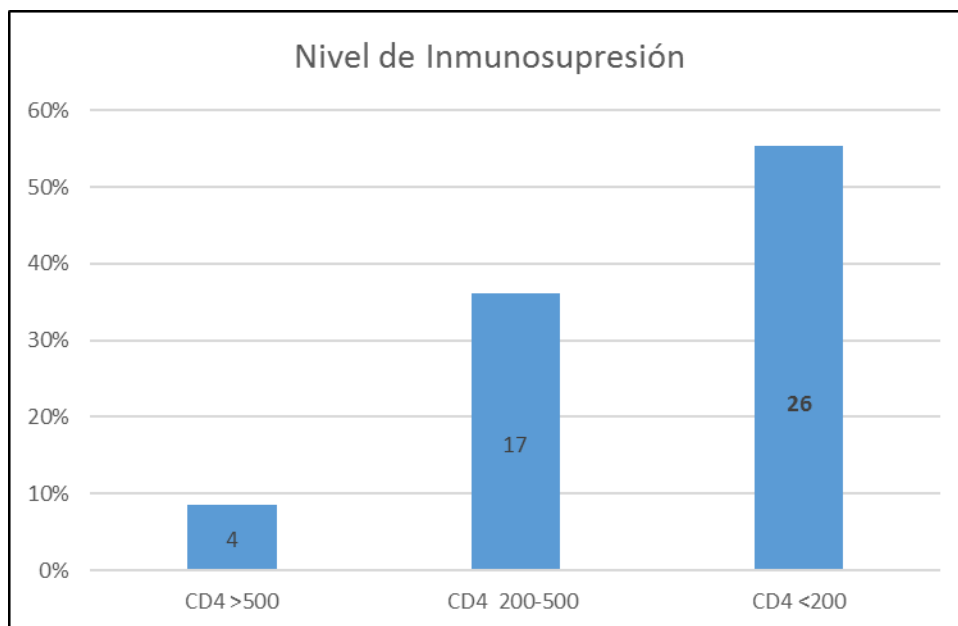


Tabla 4: Nivel de inmunosupresión y carga viral al momento de la Resistencia

CD4	Media	IC 95%	Rango
CD4 media	233.79	179.4 – 288.2	3 - 787
>500	633.75	442.7 – 824.8	520 - 787
200-500	345.47	298.1 – 392.9	203 - 466
<200	99.23	76.5 – 121.9	3 – 199
Carga viral	96816.5	14619.9 - 179 013	1001-1 676 070
Logaritmo	4.3	4.1 – 4.5	3 – 6.2

Tabla 5: Tratamiento antiretroviral

Tratamiento antiretroviral (targa)	N	Porcentaje %
Tipo de targa al momento del fracaso		
Naive	24	51.5
Antes tratado	23	48.9
Tiempo de tratamiento targa recibido		
Targa actual (meses)	47	100 (promedio 37.1 meses, rango 4-111 meses)
Targa previo (meses)	23	48.9 (promedio 7.9 meses, rango 1-53 meses)
Tiempo de tratamiento targa previo		
< 1 año	10	43.48
1-4 años	13	56.52
Interrupción de targa		
Sí	32	68.1
No	13	27.7
No hubo datos	2	4.3
Número de interrupciones targa		
1-9 veces	25	78.125
10 o más veces	7	14.9
Tiempo de abandono targa		
<11m	13	27.7
12-24m	9	19.1
25-36m	3	6.3
Toma de targa irregular		
17 meses biterapia	1	17
20 meses	1	
31 meses	2	
36 meses	1	
38 meses	1	
45 meses	1	
57 meses	1	
Tiempo de fracaso virológico		
		Promedio 18.9 meses, rango de 1-84 meses (13.9 -24 IC 95%)
1-12 meses	23	48.9
>1 año	24	51.1
Tiempo de fracaso virológico mayor de 1 año		
13-24 meses	14	29.8
25-36 meses	4	8.5
37-84 meses	6	12.8

Tabla 6: Frecuencia de mutaciones de resistencia genotípica en los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI)

Mutación	Frecuencia	%
M184V	33	70.2
K70R	9	19.1
T215Y	8	17.0
M41L	7	14.9
D67DN	7	14.9
D67N	7	14.9
K219E	7	14.9
Y115F	4	8.5
T215F	4	8.5
L74V	3	6.4
L210LW	3	6.4
L210W	3	6.4
K219Q	3	6.4
V118I	3	6.4
V118IA	3	6.4
K65R	2	4.3
D67G	2	4.3
T69N	2	4.3
Q151M	2	4.3
A62V	2	4.3
T69D	1	2.1
K70G	1	2.1
V75AV	1	2.1
V75I	1	2.1
V75L	1	2.1
M184I	1	2.1
M184T	1	2.1
T215V	1	2.1
E44A	1	2.1
E44ED	1	2.1
V118IV	1	2.1

Gráfico 10: Frecuencia de las mutaciones genotípicas de los Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa

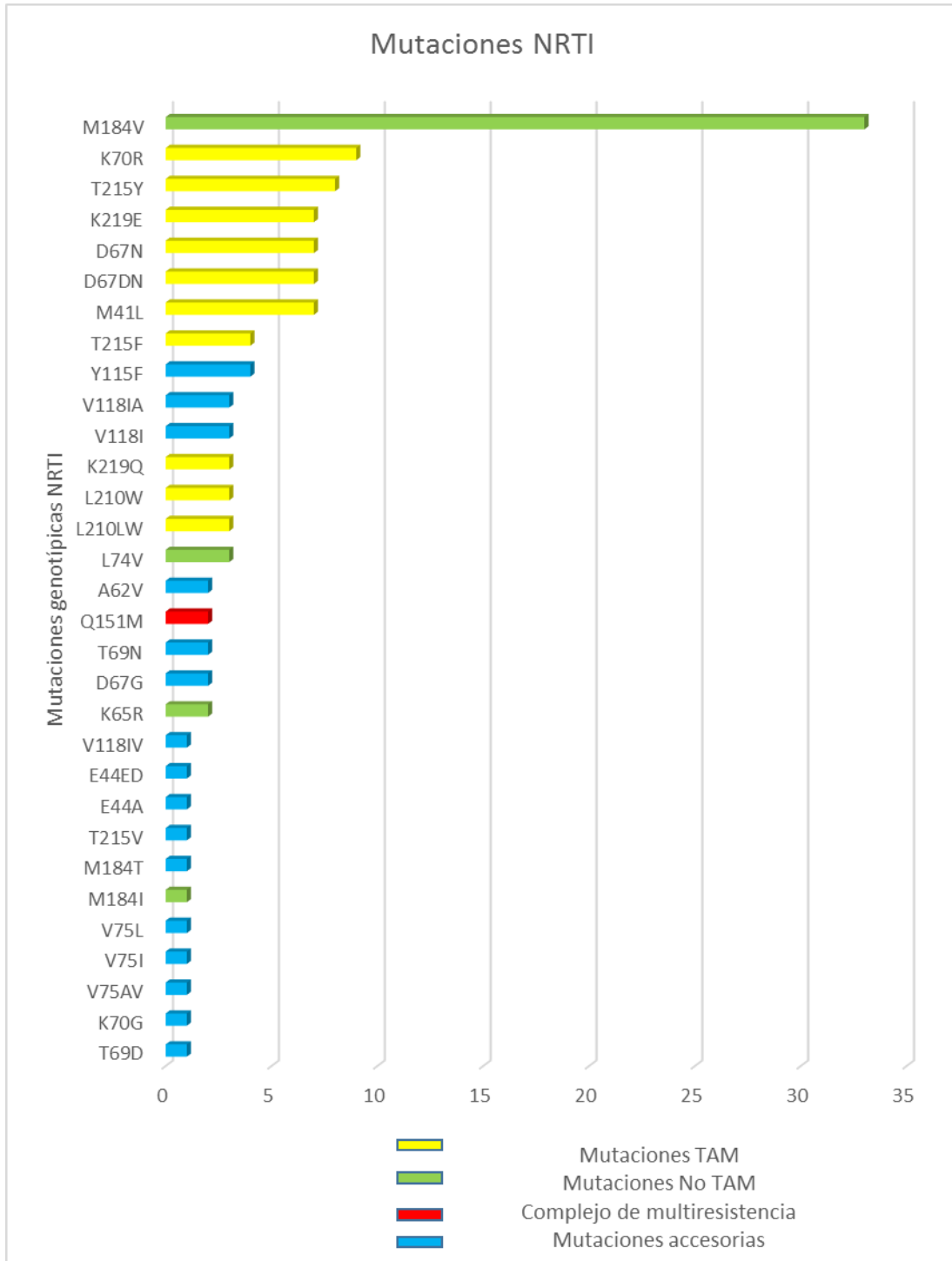


Tabla 7: Mutaciones de resistencia genotípica de los fármacos NRTI

Mutaciones de resistencia a los NRTI	Frecuencia	% (n=47)
Mutaciones de resistencia a NRTI	35	74.5
Mutación de resistencia TAM	19	40.42
Mutación de resistencia M184V	33	70.2
Mutación de resistencia L74V y/o K65R	4	8.5
Complejo de multiresistencia Q151M	2	4.3
No mutaciones de resistencia a NRTI	6	12.8
Indeterminado	6	12.8

Tabla 8: Número de mutaciones TAM por tipo de vía

Número de mutaciones	TAM 1	%	TAM2	%
	Frecuencia	N=52	Frecuencia	N=52
1	2	3.8	4	7.7
2	4	7.7	2	3.8
3	5	9.6	4	7.7
4	1	1.9		
Total	10	19.2	10	19.2

Tabla 9: Mutaciones TAM a los fármacos NRTI

Número de mutaciones TAM	Frecuencia	%	Targa recibido	Tiempo de tratamiento (meses)	Tiempo falla virológica (meses)
0	28				
1	5	10.6	D4T-3TC-NVP	67	66
			AZT-3TC-NVP	51	51
			D4T-3TC-EFV	57	57
			ABC-3TC-NVP	25	6
			DDI-3TC-SQV/RTV	31	8
2	3	6.4	D4T-3TC-EFV	111	14
			D4T-3TC-NVP	45	45
			AZT-3TC-EFV	57	11
3	7	14.9	DDI-3TC-ATV/RTV	26	23
			AZT-3TC-EFV	39	17
			AZT-3TC-NVP	16	13
			AZT-3TC-NVP	53	12
			AZT-3TC-NVP	31	31
			DDI-3TC-ATV/RTV	57	24
			AZT-3TC-NVP	16	10
4	2	4.3	D4T-3TC-NVP	82	42
			DDI-3TC-LPV/RTV	17	8
5	1	2.1	AZT-3TC-NVP	20	12
6	1	2.1	AZT-3TC-NVP	28	25

Tabla 10: Mutación de resistencia genotípica de los fármacos NNRTI

Patrones de resistencia a los NNRTI	Frecuencia	% (n=47)
Mutaciones de resistencia a NNRTI	33	70.2
Presencia de la mutación K103N	15	31.9
No mutaciones de resistencia	8	12.8
Indeterminado	6	12.8

Tabla 11: Mutaciones de resistencia genotípica en los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI)

Mutación	Frecuencia	%
K103N	15	31.9
Y181C	8	17.0
V179I	7	14.9
G190A	5	10.6
P225H	5	10.6
K101E	4	8.5
H221Y	4	8.5
V106I	3	6.4
Y188L	3	6.4
A98G	2	4.3
V106A	2	4.3
Y181I	2	4.3
E138A	2	4.3
M230L	2	4.3
K103S	1	2.1
V106M	1	2.1
V179D	1	2.1
V179E	1	2.1
V179T	1	2.1
Y181V	1	2.1
G190AG	1	2.1

Gráfico 11: Frecuencia de las mutaciones genotípicas de los Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa

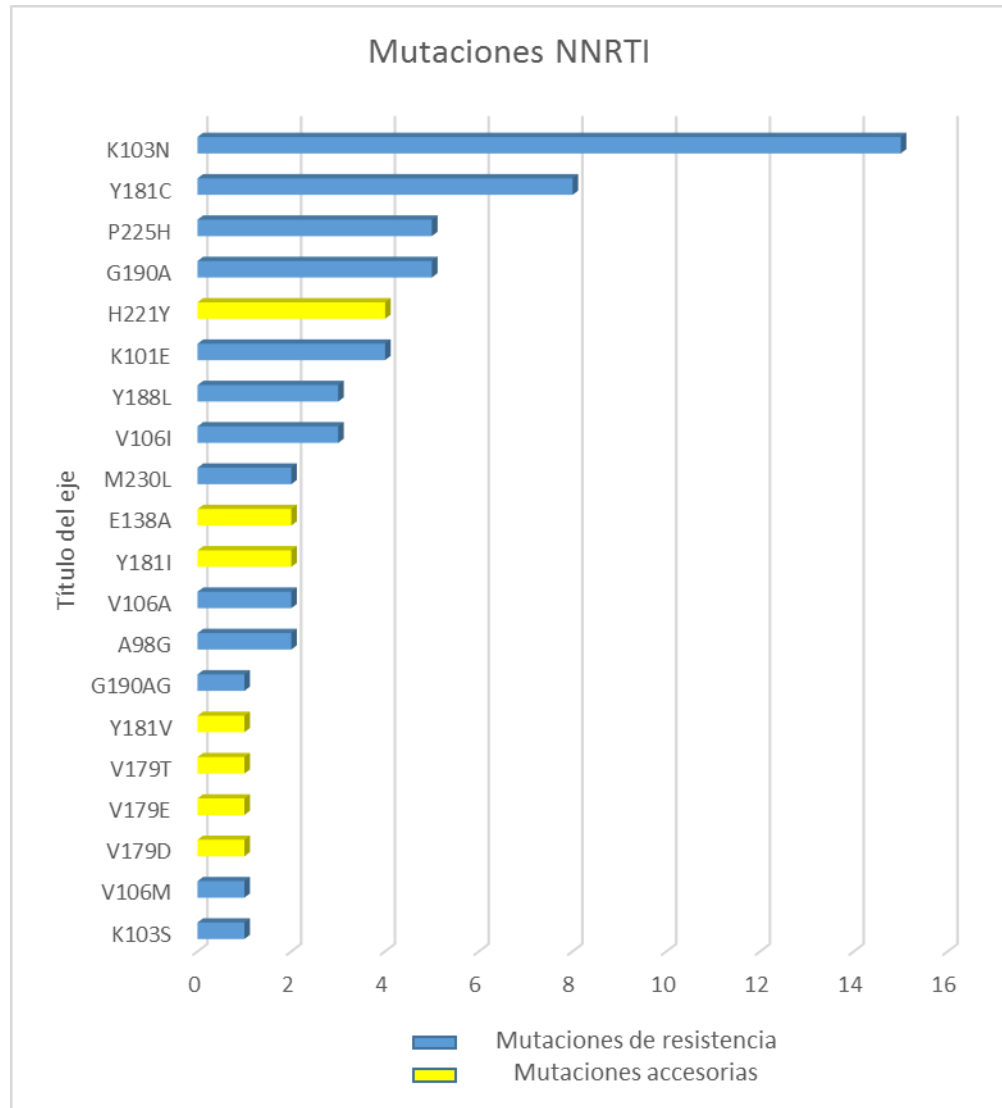


Gráfico 12: Distribución de las mutaciones genóticas de los Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa

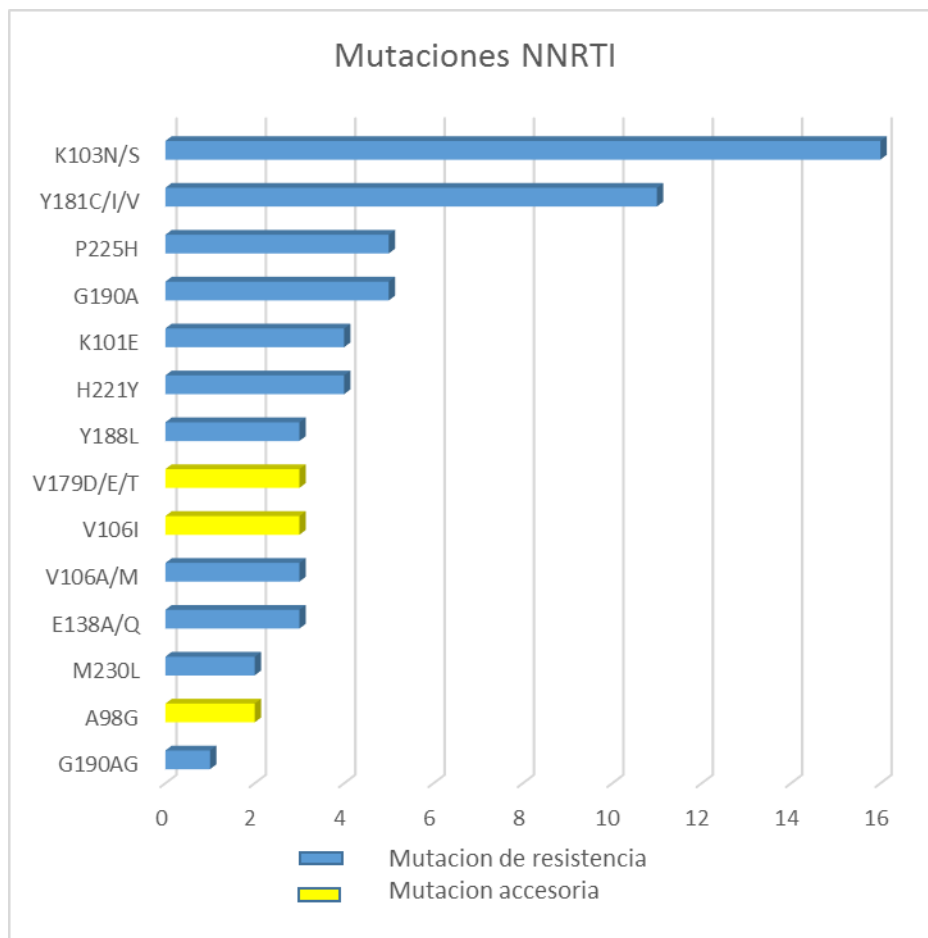


Tabla 12: Mutaciones de resistencia genotípica en los inhibidores de la proteasa (IP)

Mutaciones a los inhibidores de proteasa (IP)	Frecuencia	% (n=47)
Mutaciones principales	6	12.8
I50L		
D30N		
L90M		
I54V, L90M,V82A		
I54V,V82T		
V82A,G48V,		
Indeterminado	7	14.9

Tabla 13: Mutaciones de resistencia genotípica a los inhibidores de proteasa (IP)

Mutaciones IP	Frecuencia	%
A71V	8	17.0
L10V	6	12.8
L10I	5	10.6
A71T	5	10.6
K20R	3	6.4
I54V	2	4.3
V82A	2	4.3
L90M	2	4.3
L10F	2	4.3
K20T	2	4.3
Q58E	2	4.3
A71AT	2	4.3
N88S	2	4.3
L89M	2	4.3
D30N	1	2.1
G48V	1	2.1
I50L	1	2.1
V82T	1	2.1
I84V	1	2.1
L10FL	1	2.1
K20I	1	2.1
K20IA	1	2.1
L24I	1	2.1
A71I	1	2.1
N88DN	1	2.1

Gráfico13: Frecuencia de las mutaciones genotípicas a los Inhibidores de proteasa

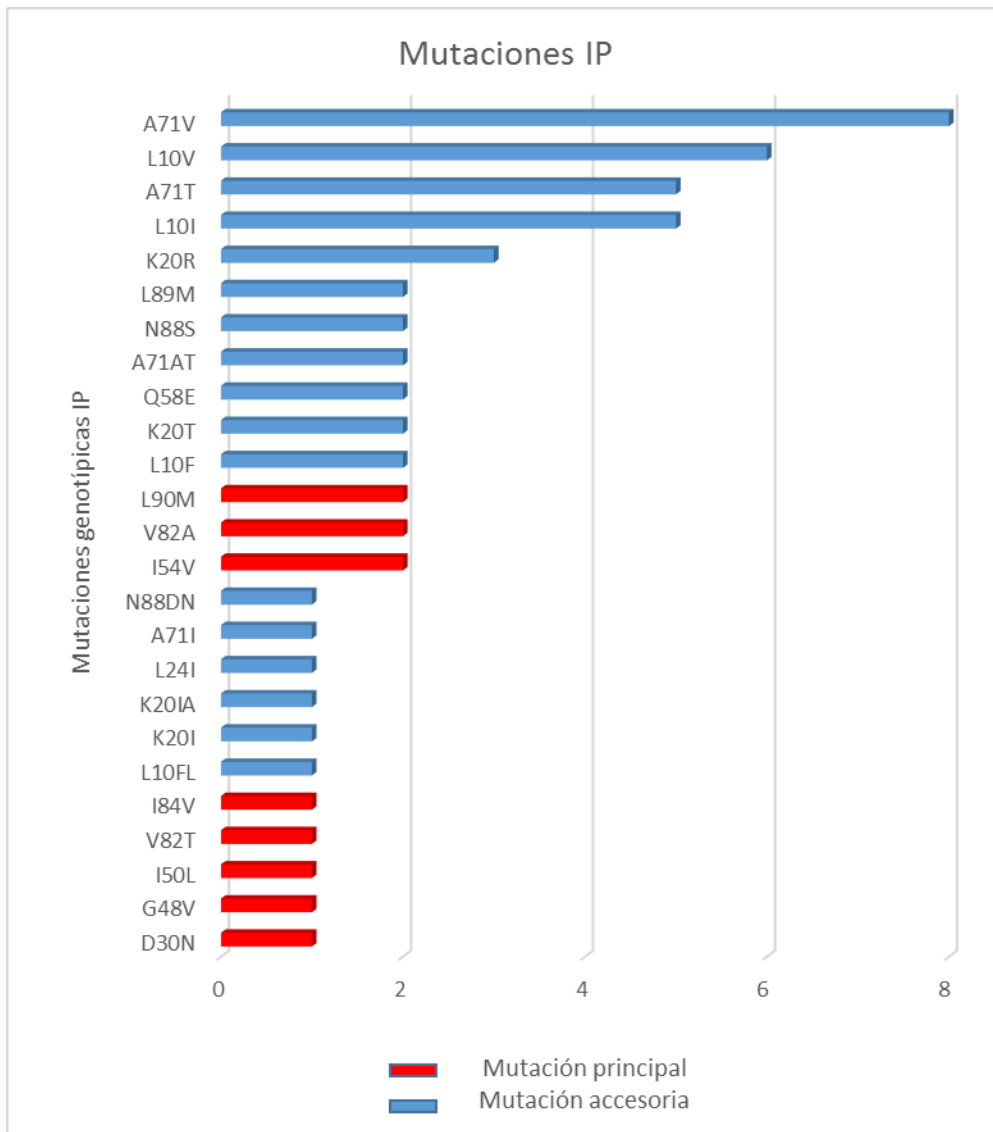


Gráfico 14: Mutaciones de resistencia de los fármacos antirretrovirales 2004-2015

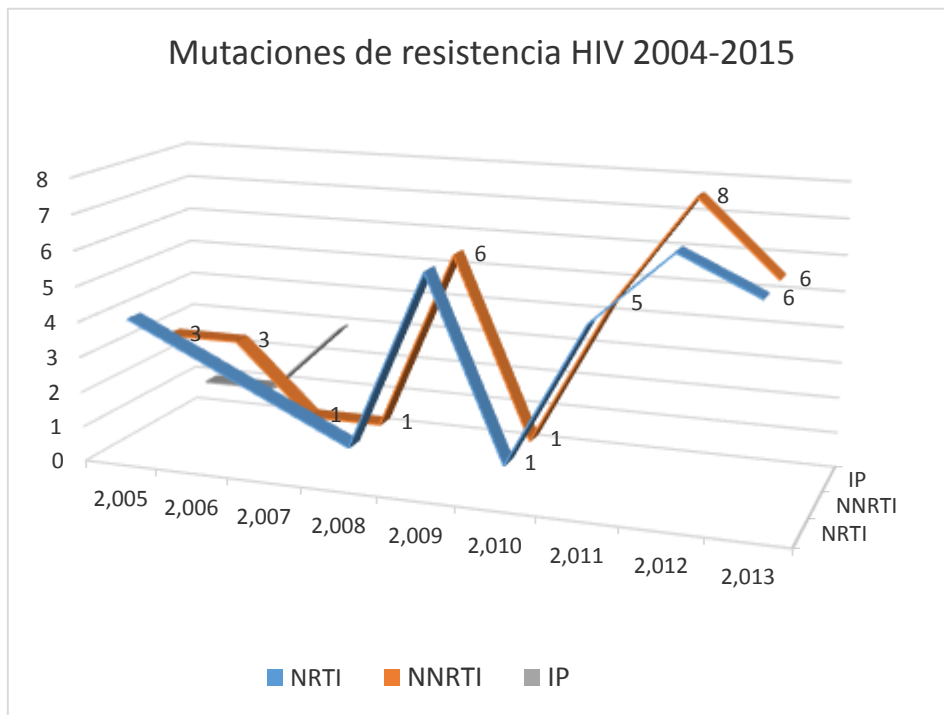


Tabla 14: Mutaciones de resistencia genotípica por clase de antiretrovirales

Mutaciones principales por grupo de antiretrovirales	Frecuencia	% (n=47)
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI)	35	74.5
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI)	34	72.3
Inhibidores de la proteasa (IP)	6	12.8
Mutaciones a los NRTI y NNRTI	32	68.1
Mutaciones a los NRTI, NNRTI e IP	2	4.3

Gráfico 15: Nivel de resistencia de los fármacos antiretrovirales

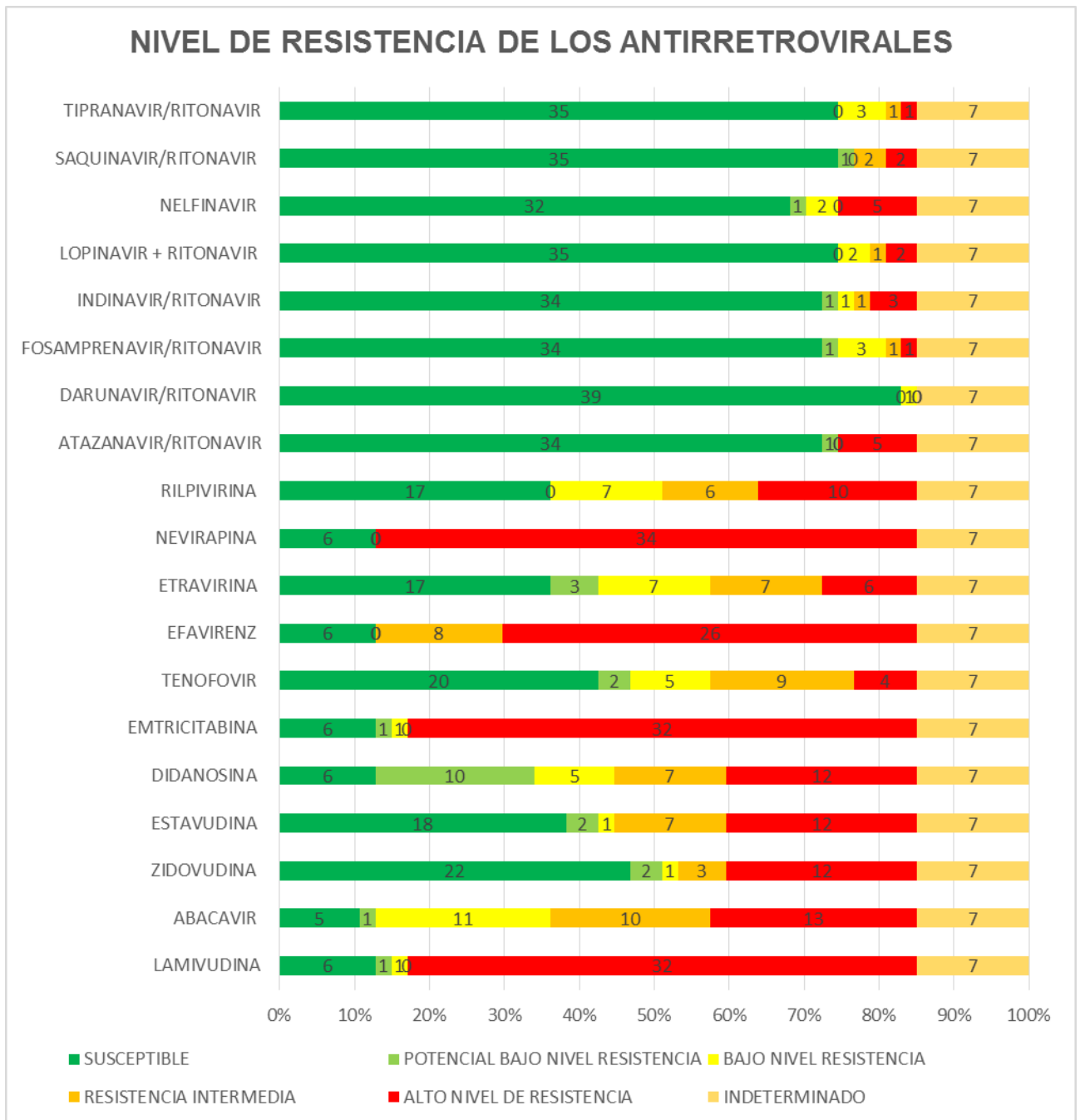


Tabla 15: Mutaciones genotípicas en pacientes con terapia antiretroviral y targa recibido

Código	NRTI	NNRTI	RT Accesoría	IP mayor	IP menor	IP accesoría	TARGA
1			K103R		L10I,171V	V11A,L63P, V77I, I93L	ABC-AZT-3TC- LPV/RTV
4	M184V	A98G,K103N				V11A,L63P, V77I, I93L	AZT-3TC-NVP
5	K65R,M184I, V179E, Y181C, M230L						TDF-3TC-EFV
7	M41L,L74I,V75A M184V,L210W, T215Y	A98G,K103N	E44D,V118I			K20R,M36I, L63T, V82I	DDI-3TC- ATV/RTV
8	M184V,T215Y	V90I,V106M, F227L	V179I			L63P,V77I	D4T-3TC-NVP
9	M184V,T215F	Y181F,G190A				L63P	D4T-3TC-NVP
10		K103N,K238T			L10V	I13V,K20R, E35D, M36I,L63T, L89M	D4T-3TC-NVP
12		V108I,Y181C			A71V	K20R,M36I, L63P,I93L	AZT-3TC-NVP
13	Y115F ,M184T					E35D,L63P	ABC-3TC-NVP
14	M41L,D67N,K70R M184V, L210W, T215Y,K219E	V106I,Y188L	E44A			E35D,L63P	AZT-3TC-NVP
15	M184V	K103N	K101Q			I13V,L63P, V77I	AZT-3TC-NVP
16	M184V,T215Y	K103N,E138Q V179T			A71V		AZT-3TC-NVP
18	K65R,L74V, Y115F, M184V	K101E,Y181C G190S			A71T	E35D,L63P, I93L	D4T-3TC-NVP
18	Indeterminado						AZT-3TC-NVP
19	Indeterminado						D4T-3TC-EFV
20	D67N,T69N,K70R, M184V,T215F, K219E	V106A,V179D P225H	K103R V118I		L10F, Q58E	I13V,L63P	ABC-3TC-EFV
21	M41L, M184V, L210W T215Y	V106I,Y188L	V179I			E35D,L63P, V82I, I93L	AZT-3TC-EFV
22		K103N,P225H	V118I	I50L			AZT-3TC-EFV
23	A62V,V75T, M184V	V90I,V106I,Y1 81C				M36I	D4T-3TC-NVP
24	M184V		V118I,V179I	D30N, K20T		I13V,M36I, L63E, A71A	AZT-3TC-NFV
25	Indeterminado						AZT-3TC-EFV
26	M184V	V106A,G190A	V179I			E35D,M36I, K43R, L63A	AZT-3TC-NVP
27	M41L,Y115F, M184V T215Y	V108I,Y181C, H221Y	D67D,V179I			E35D,L63P	AZT-3TC-NVP
28	Indeterminado						ABC-3TC-NVP
29	L74V, M184V		V118I	N88S, L90M	L10V, K20T L33I,Q58E A71V L10V	M36I	DDI-3TC- ATV/RTV
30	K70E,M184V	K101E,Y181V, H221Y					AZT-3TC-NVP
31	M184V,L210W T215F K219Q	K103N,E138A M230L				I13V,L63P	AZT-3TC-NVP
32	Indeterminado						AZT-3TC-NVP
33	V75I,M184V	K103N,P225H			K20I,A71T	I13V,L63A	AZT-3TC-EFV
34	M184V	K103N,P225H			L10V		AZT-3TC-EFV
35	M184V	K103N			A71T	L10N,L63P, V77I,I93L	AZT-3TC-NVP

37	D67N,K70G, M184V, K219Q	K101E,Y181C G190A,H221Y	K103R,V17M			L63P	D4T-3TC-EFV
39	D67G, K70R, L74V, Q151M M184V, K219E	K101E,Y181I	A98S,V179I		L10V	E35D,M36I, L63P, I93L	D4T-3TC-NVP
40	K70R, M184V	K103N,G190A			A71T		D4T-3TC-EFV
41	D67G, T69N, K70R, V75L M184V, T215F K219E	K103N	A98S			E35D, L63P	AZT-3TC-NVP
42	M41L, D67N, K70R, M184V T215Y ,K219E	K103S,G190A	V179I			L63P, I93L	AZT-3TC-NVP
43	M41L, A62V, L74V, Y115F M184V	V106I,Y181C H221Y			L10F,L24I		ABC-3TC-NVP
46	M184V	K103N	A98S,L210F			E35D,M36I, L63P	AZT-3TC-EFV
47	M41L, D67N, T69D, M184V L210W,T215Y	Y188L	E44D,V118I	I54V, V82A, L90M	L10I,A71V	L63P	DDI-3TC- LPV/RTV
48	D67N, K70R, M184V	Y181I	V179I	I54V, V82T N88S	L10I,K20I, A71I	E35D,M36I, L63P	DDI-3TC- ATV/RTV
49	Indeterminado						AZT-3TC-NVP
50	Q151M,T215Y		I84V	G48V, V82A	L10I,A71V		DDI-D4T- SQV/RTV
51	K70R, M184V, T215V K219Q	K103N,V108I	V118I,V179I		L10V	E35D,L36H, L89M	AZT-3TC-EFV
52	M184V	K103N,P225H	K101K,V179		A71T	L63VD,V77I, V82I, I93I	AZT-3TC-EFV
53	D67N, K70R, M184V	Y181C	V118I		L10V	L63S,A71A, I93L	AZT-3TC-NVP
54	T215I,K219E Indeterminado						AZT-3TC-EFV
55					A71T	L63V,V77I,V 82I	DDI-3TC- LPV/RTV

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

El presente estudio analizó las secuencias estandarizadas que deben reportarse en la investigación de vigilancia de mutaciones de las tres familias de antiretrovirales, de los fármacos análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI), análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI) y de los inhibidores de proteasa (IP) como está recomendado en la vigilancia epidemiológica de la resistencia por la Organización mundial de la Salud (OMS), las guías, consensos internacionales y los algoritmos de interpretación de la resistencia de la Universidad de Stanford (19,65,66,67,69)

Nuestra investigación fue realizada en un importante número de pacientes con tratamiento antirretroviral, constituyendo el estudio con el mayor número de pacientes y el mayor periodo de tiempo evaluado a nivel nacional que comprendió 12 años desde el 2004 al 2015, en pacientes VIH con fracaso al tratamiento antirretroviral; de los 737 pacientes que iniciaron terapia, 47 presentaron fracaso virológico y prueba de genotipaje encontrándose mutaciones de resistencia en 38 de ellos, con una frecuencia de resistencia adquirida de 5.16% (38/737) que difiere del único estudio a nivel nacional publicado sobre resistencia adquirida en nuestro medio, el que fue realizado en una población pequeña de 15 pacientes en tratamiento de los cuales cinco de ellos presentaron mutaciones de resistencia, describiendo una resistencia de 31.3% (5/15). No habiendo otros datos nacionales sobre resistencia adquirida, otro estudio realizado en una serie de 47 niños evaluó el fracaso al tratamiento basado en carga viral pero no realizaron genotipo post tratamiento.

Existe un compendio de secuencias de virus de VIH, en la base de datos de Stanford de 50869 personas correspondiente a 287 estudios en el mundo sobre las mutaciones de resistencia en pacientes naive en targa en la que se registra 2 estudios peruanos sobre mutaciones de resistencia de 1% (1/96) y 3.9% (12/359) pero corresponden a genotipos realizados en pacientes sin terapia antiretroviral es decir evalúa otro tipo de resistencia la resistencia transmitida.

El número de genotipos realizados fue creciente durante el periodo de estudio hasta el 2015 y no hubo ningún genotipo entre el 2004 al 2007, esto debido a que esta prueba estuvo disponible en el Ministerio de Salud recién a partir de 2008, si se presentaba fracaso al tratamiento el cambio a un nuevo esquema se realizaba sin dicha prueba siguiendo la normatividad del Ministerio de Salud, recibiendo un esquema de segunda línea cuando el paciente se encontraba en esa situación, a partir del 2008 que la prueba está disponible en el Ministerio se autoriza el genotipo solo a los pacientes que tengan fracaso a un esquema de segunda línea, manteniéndose que para la primera falla el cambio a un segundo esquema antiretroviral sin genotipo, a partir de 2013 cambia la indicación de genotipo que es indicado desde la primera falla al tratamiento y desapareciendo el tratamiento de segunda línea sin genotipo, de tal forma que los pacientes con fracaso antiretroviral se les realiza el genotipo desde la primera falla (13), esto se ve reflejado en el estudio al observar que el tiempo que el paciente está en fracaso al tratamiento fue mayor en los pacientes que iniciaron terapia en los primeros años 2005, 2006 con tiempos de dos años como mínimo hasta 8 a 9 años, a partir de 2007 al 2011 el tiempo en fracaso disminuye de 1 a 5 años, a partir de 2012 el tiempo en fracaso estuvo entre 1 a 3 años y el 2013 todos los que fracasaban tenían alrededor de un año en falla virológica.¹³

El perfil del paciente con fracaso y mutaciones de resistencia encontrado en el estudio fue mayormente varón 74%, con orientación sexual homosexual 60%, joven entre 18 a 40 años (72.3%), soltero 59.6% y de nivel educativo secundario o superior el 84.8%. El predominio del sexo masculino 75% y de la población HSH 60% fue similar a los estudios de resistencia adquirida realizados en Detroit, USA, en España, Portugal, Alemania, Brasil Colombia y Chile donde la frecuencia de varones con resistencia fue de 74%, 63.2%, 67.7%, 78%, 87%, 76% y 85% respectivamente (25,29,56,57); y diferente del estudio de Hassan et al. realizado en Kenia donde predominó el sexo femenino en un 81%, mientras que, en el estudio peruano de resistencia adquirida no se puede comparar porque solo fue realizado en varones HSH.

El nivel de CD4 promedio fue de 233.8 con compromiso severo del nivel de inmunosupresión en 55.3%, de igual forma fue encontrado por Mohamad et al. en Malasia con CD4 234 células/ml y menores cifras en Mali (146 células), solo leve en un 8.5% en Malasia (36,42).

El tiempo total de tratamiento antirretroviral recibido por los pacientes fue en promedio de 37.11 meses, que varió de cuatro meses como mínimo a 111 meses en terapia como máximo, el 51.1% de ellos (24/47) no había recibido tratamiento previo y se encontraba en el primer esquema de tratamiento cuando fracasó al tratamiento antirretroviral y se realizó el genotipaje, mientras que el 48.9% (23/47) ya había recibido otros esquemas de antiretrovirales previo al último tratamiento por un tiempo promedio de 7.89 meses que varió desde un mes a 53 meses previos, con un 43.48%(10) que había recibido terapia menos de un año y un 56.52% (13 pacientes) recibió el tratamiento entre 1 a 4 años.

El tiempo de tratamiento fue similar a estudios previos realizados en niños que evaluó la resistencia en pacientes en tratamiento, varió en promedio de 30 a 70 meses con un rango de 2 a 158 meses de tratamiento (28).

El 68.1% (32/47) de los pacientes tenía una historia de abandono de tratamiento antirretroviral que varió entre 1 a 9 oportunidades en el 78.125% (25/32) y una toma irregular permanentemente en el 14.9% (7/32), mientras que el 27.7% (13/47) de los pacientes no tuvo historia de abandono de la terapia y en dos pacientes no hubo datos (4,3%).

La adherencia al tratamiento fue irregular, dos pacientes recogían su medicación pero no la tomaron durante 45 y 20 meses respectivamente, un paciente tomó su targa en forma incompleta todo el tiempo de su tratamiento (durante 17 meses solo tomo dos medicinas de las tres que fue indicado), cinco pacientes tomaron su tratamiento en forma irregular durante 31, 31, 36,38 y 57 meses respectivamente.

A diferencia de autores que no consideraron la duración de la viremia y la adherencia como lo señala Almoustapha (37), en el presente estudio si se analizó estas variables encontrándose que el tiempo de fracaso virológico que tuvieron los pacientes al momento de realizarse el genotipo fue en promedio 18.94 meses (13.85-24.02 meses IC 95%) con un rango de 1 a 84 meses de fracaso virológico, de los cuales el 48.9% (23/47) estuvo en falla hasta de 1 a 12 meses y el 51.1%(24/47) estuvo en falla virológica más de un año; en cuanto a la adherencia fue un factor fundamental observándose una mala adherencia en el 68.1% (32/47) de los pacientes con una historia de interrupciones del tratamiento antirretroviral entre 1 a 9 oportunidades en el 78.125% (25/32) y una toma irregular permanentemente en el 14.9% (7/32), mientras que el 27.7% (13/47) de los pacientes no tuvo historia de abandono de la terapia y en dos pacientes no hubo datos (4.3%).

En nuestro estudio realizado en 737 pacientes en los años del 2004 al 2015 la resistencia antirretroviral fue en promedio 5.16% y presentó una tendencia estacionara en los 12 años considerados en la investigación con valores con cifras de resistencia entre 0 a 2.41% con una disminución tendencia estacionaria, la serie alemana realizada en un periodo prolongado del 2001 al 2011 en 3267 pacientes en terapia describen una disminución de la tasa de resistencia en pacientes que fracasaron al tratamiento (31).

La frecuencia de mutaciones encontrada fue elevada y mayor que los estudios reportados, encontramos resistencia a los NRTI en un 74.5% (35/47), a los NNRTI 70.2% (33/47), a los IP 12.8% (6/47) y correspondería a tipo de resistencia adquirida con el tratamiento antirretroviral.

En el estudio encontramos 4.3% tuvo multiresistencia a las tres familias de drogas y 68.1% a dos familias, similar a lo descrito por en España 63.2% y 11.6% una región.

Respecto a las mutaciones contra los NRTI la mutación M184V fue la más frecuentemente encontrada, 70.2%(33), seguida de la K70R 19.1%(9), T215Y

17%(8) y M41L, D67DN, K219E con 14.9% (7) respectivamente, en forma similar a lo reportado en la literatura, que M184V suele ser la mutación más frecuente con presencia en 72%, 53.1%, 38% (34,35,57,58).

En los NNRTI hubo predominio de K103N 31.9%(15) seguido de Y181C 17%(8), V179I 14.9%(7), G190A 10.6%(5), P225H 10.6%(5), similar a lo encontrado en varios estudios de K103N 23.98% 25.8%, 35%, en España, Chile y Colombia (26,29,57,58).

En los pacientes que tomaron inhibidores de proteasa en su último esquema (ocho pacientes) solo presentaron mutaciones principales cinco de ellos y tres mutaciones secundarias, con predominio de I54V 4.3%(2), L90M 4.3%(2) y V82A, I54V, G48V con un caso (2.1%) cada uno respectivamente, y los que recibieron IP en esquemas previos no presentaron mutaciones principales, similar a lo encontrado por Nogales et al en España, pero con mayores porcentajes, donde la presencia de L90M fue más elevada(26.1%)(27), Díaz Granado en Colombia también encontró predominio de L90M (11.7%) (45), Rath también describe la presencia de L90M en niños (63).

Este estudio es importante porque abarca un tema poco estudiado en nuestro medio, la resistencia adquirida y tiene la serie más grande de pacientes en nuestro medio en la que se ha evaluado las mutaciones de resistencia genotípica en pacientes en targa con fracaso al tratamiento antirretroviral, sobre resistencia adquirida solo hay un estudio en una población de 15 pacientes pero solo realizado en varones, no hay otros reportes nacionales sobre resistencia adquirida, y este es el único estudio que muestra la tendencia de la resistencia a través del tiempo en nuestro medio.

El presente estudio solo se describió la resistencia a tres familias de antiretrovirales para lo cual las pruebas de genotipo están disponibles hasta el momento en nuestro medio, pero la resistencia puede comprometer otras familias de antiretrovirales como son los inhibidores de integrasa, los inhibidores de

entrada, los inhibidores de fusión fármacos que si bien están aprobados para su uso en la terapia contra el VIH, su uso es limitado en nuestro medio, y ninguno de ellos fue empleado en el tratamiento de los pacientes del hospital Santa Rosa en el momento que fracasaron al tratamiento, además de no contar con pruebas de evaluación de mutación de resistencia para ese grupo de antiretrovirales en nuestro medio.

CONCLUSIONES

La resistencia promedio en pacientes que recibieron terapia antirretroviral fue de 5.16% con un promedio anual de 0.65% que muestran una tendencia estacionaria.

En los pacientes en fracaso al tratamiento antirretroviral la frecuencia de mutaciones fue importante a predominio de los análogos nucleósidos en 74.5% y de 72.3% a los fármacos análogos nucleósidos fue de 72.3% y menor a los inhibidores de proteasa de 12.8%

El 4.3% tuvo multiresistencia a las tres familias de drogas y 68.1% a dos familias.

La mutación frecuente fue la M184V, K103N, en los fármacos análogos nucleósidos y fármacos no análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa respectivamente y L90M, L54V en los inhibidores de la proteasa y presencia de la mutación de multiresistencia Q151M.

El sexo masculino, homosexual, joven, soltero, nivel educativo secundario y superior, la falta de adherencia y el abandono del tratamiento fueron frecuentes en los pacientes con fracaso del tratamiento y mutaciones de resistencia.

RECOMENDACIONES

Se deben implementar sistemas de vigilancia de la resistencia antiretroviral en forma permanente a los fármacos antirretrovirales de los esquemas convencionales y a los nuevos antiretrovirales de rescate.

Conocer la magnitud de la resistencia en nuestro medio que será útil para la programación adecuada de los medicamentos antiretrovirales y para orientar las acciones preventivas para disminuir la resistencia a los antirretrovirales y además acciones dirigidas a prevenir la transmisión de virus resistentes a los contactos.

En el estudio se detectó pacientes con resistencia a las tres familias de antiretrovirales, se recomienda un monitoreo cercano de pacientes con resistencia y sobretodo multiresistencia, por el potencial riesgo de transmisión de la resistencia a sus contactos y por las pocas opciones futuras de tratamiento, costo que por normatividad es asumido por el estado peruano.

Se recomienda un seguimiento cercano de los pacientes con mala adherencia, con abandonos del tratamiento por el riesgo de surgimiento de la resistencia antiviral.

La resistencia a los IP fue baja y la indicación de uso de IP fue baja en el momento de realización del estudio, pero con el aumento del uso de fármacos de segunda línea y de rescate se recomienda un seguimiento cercano de la resistencia entre ellos la vigilancia de la resistencia a los nuevos fármaco como los inhibidores de integrasa.

Optimizar los tiempos desde la detección de la falla virológica y el resultado de la prueba de genotipaje, con un acceso oportuno a la prueba y a los resultados su demora condiciona mayor riesgo de incremento de la resistencia.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Kang J, Krin T. *Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods*. Clin Infect Dis.2013; 57:713-718.
2. Bisso A. Epidemiología del SIDA en el Perú. Dermatol. Perú 1998; 8 (sup.1):50-54.
3. Thompson M, Aberg J, Hoy J, Telenti A, Benson C, Cahn P, *et al*. *Antiretroviral treatment of adult HIV infection 2012 Recommendations of the international antiviral society-USA panel*. JAMA 2012; 308(4):387-402.
4. Frentz D, Boucher C, Van de Vijver D. *Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug resistant HIV-1 across the world*. AIDS Rev. 2012;14:17-27.
5. Vega Y, Delgado E, Fernandez –Garcia A, Cuevas M, Thompson M, Montero V, *et al*. *Epidemiological surveillance of HIV-1 transmitted drug resistance in Spain in 2004-2012: Relevance of transmission clusters in the propagation of resistance mutations*. PLoS ONE 10(5): E0125699.
6. Bennet D, Jordan M, Bertagnolio S, Hong S, Ravasi G, McMahon J. *et al*. *HIV drugs resistance early warning indicators in cohorts of individual starting antiretroviral therapy between 2004 and 2009: world health organization Global Report from 50 countries*. Clin Infect Dis.2012; 54(suppl 4) s280.
7. Bure D, Makhdoomi M, Lodha R, Prakash S, Kumar R, Parray H, *et al*. *Mutations in the reverse transcriptase and protease genes of human immunodeficiency virus-1 from antiretroviral naive and treated pediatric patients*. Viruses. 2015;7(2): 590-603.

8. Derache A, Hyoung-Shik S, Balamane M, White E, Israelski D, Klausner J, *et al.* *Hiv drug resistance mutations in proviral DNA from a community treatment program.* PLoS ONE. 2015; 10(1): e0117430.
9. Luebbert J, Tweya H, Phiri S, Chawesa T, Mwafilaso J, Hosseinipour M, *et al.* *Virological failure and drug resistance in patients on antiretroviral therapy after treatment interruption in Lilongwe, Malawi.* Clin Infect Dis. 2012; 55(3):441-448.
10. Saravanan S, Vidya M, Balakrishnan P, Kantor R, Solomon S, Katzenstein D, *et al.* *Viremia and HIV-1 drug resistance mutations among patients receiving second line highly active antiretroviral therapy in Chennai, Southern Indian.* Clin Infect Dis. 2012; 54(7): 995-1000.
11. Hirsch M, Günthard H, Schapiro J, Vézinet F, Clotet B, Hammer S, *et al.* *Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection: 2008 Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel.* Clin Infect Dis. 2008; 47(2): 266-285.
12. Hamers R, Sigaloff K, Wensing A, Wallis C, 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(11): 1660-1669.
13. Norma técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. NTS N° 097-MINSA/DGSP-V.02.
14. UNAIDS, Gap report, Genova. Julio 2014, disponible en:
http://www.unaids.org/sites/default/files/web_story//20140716_PR_GapReport_en.pdf.
15. Situación del VIH/SIDA en el Perú. Boletín epidemiológico mensual, abril 2015. http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin_2015/abril.pdf .

16. Laguna-Torres A, Olson J, Sánchez J, Montano S, Chauca G, Carrión G. Distribución de los subtipos del VIH-1 en 9 países de América del Sur, 1995-2002. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2005; 22(1):12-18.
17. Yabar CA, Acuña M, Gazzo C, Salinas G, Cardenas F, Valverde A, Romero S. New subtypes and genetic recombination in HIV-1 infecting patients with HAART in Peru (2008 - 2010). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012; 28(12):1712-22.
18. Wang B, Dywer D, Beng C, Kol C, Ping Z, Joshi H, *et al*. *Sensitive detection of K103N non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in treatment naïve HIV1 infected individuals by rolling circle amplification*. *Journal of virological Methods*. 2009; 161:128-135.
19. Afani A, Gallardo A. Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chil Infect*. 2011; 28(5):461-469.
20. Gunthard H, Aberg J, Eron J, Hoy J, Telenti A, Benson C, *et al*. *Antiretroviral treatment of adult HIV infection 2014 recommendations of the International Antiviral Society USA panel*. *JAMA*. 2014; 312(4): 410-425.
21. Clavel F. *Mechanisms of HIV drug resistance: a primer*. The PRN notebook. 2004; 9(1): 3-7.
22. Wensing A, Calvez V, Gunthard H, Johnson V, Paredes R, Pillay D, *et al*. *Special Contribution 2014 Update of the drug resistance mutations in HIV-1*. *Topics in antiviral medicine*. 2014; 22(3):642-650.
23. Liu T, Shafer R. *Web resources for HIV type 1 genotypic resistance test interpretation*. *CID*. 2006; 42:1608-1618.
24. Armstrong W, Del Rio C. *Review HIV associated resources on the internet*. *Top HIV Med*. 2009; 17(5):151-162.

25. Huaman M, Aguilar J, Baxa D, Golembieski A, Brar I, Markowitz N. *Late presentation and transmitted drug resistance mutations in new HIV-1 diagnoses in Detroit*. International Journal of Infectious Diseases. 2011; 15: e764-e768.
26. Rodríguez J, Palomares J. Resistencia genotípica del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 en pacientes con fracaso terapéutico. Med Clin (Barc) 2004; 122(5):161-164.
27. Nogales M, Serrano M, Bernal S, Jarana R, Pérez L, Fernández-Palacín A, *et al*. Estudio de resistencia mediante el sistema de genotipificación TRUGENE HIV-1 y análisis de concordancia entre algoritmos basados en reglas y el fenotipo virtual. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23(3):149-155.
28. Larrú B, De Jose M, Bellón J, Gurbindo M, León J, Ciria L, *et al*. *Prevalencia de resistencia a fármacos antiretrovirales en España*. An Pediatr (Barc). 2007; 67(2): 104-8.
29. Fernández L, Fernández L, Romero S. Tasa de mutaciones genotípicas y resistencia a antiretrovirales en un hospital general. Farm Hosp.2011; 35(4):191-196.
30. Winand R, Theys K, Eusebio M, Aerts J, Camacho R, Gomes P, *et al*. *Assessing transmissibility of HIV-1 drug resistance mutations from treated and from drug naive individuals*. AIDS. 2015; 29(15):2045-2052.
31. Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G, Schuler E, Stellbrink H, Noah C, *et al*. *Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany*. PLoS ONE. 2014; 9(8):1-12.
32. Orrell C, Levison J, Ciaranello A, Bekker L, Kuritzkes D, Ffredberg K, *et al*. *Evolution of resistance in pediatric patients with failure on antiretroviral therapy*. Journal of the International AIDS Society 2012; 15(S4): 18086.

33. Ugbena R, Arbele-Grasse J, Diallo K, Bassey O, Jelpe T, Rottinghaus E, *et al.* *Virological response and HIV drug resistance 12 months after antiretroviral therapy initiation at 2 clinics in Nigeria.* Clin Infect Dis. 2012; 54(S4): s375-s380.
34. Wallis C, Mellors J, Venter W, Sanne I, Stevens W. *Varied patterns of HIV-1 drug resistance on failing first line antiretroviral therapy in South Africa.* J Acquired Immune Defic Syndr. 2010; 53(4):480-484.
35. Ruel T, Kanya M, Li P, Pasutti W, Charlebois E, Liegler T, *et al.* *Early virologic failure and the development of antiretroviral drug resistance mutations in HIV infected Ugandan children.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2011; 56(1):44-49.
36. Mulu A, Maier M, Gerd U. *Low incidence of HIV-1C acquired drug resistance 10 years after roll out of antiretroviral therapy in Ethiopia: a prospective cohort study.* PLoS ONE. 2015; 10(10):1-12.
37. Almoustapha I, Djeneba B, Mamadou C, Fodié D, Moussa Y, Hamar A, *et al.* *Characterization of HIV-1 antiretroviral drug resistance after second line treatment failure in Mali, a limited resources setting.* J Antimicrob Chemother. 2012; 67:2943-2948.
38. Hassan A, Nabwera H, Mwaringa S, Obonyo C, Sanders E, Rinke de Wit T, *et al.* *HIV-1 virological failure and acquired drug resistance among first line antiretroviral experienced adults at a rural clinic in Coastal Kenya: a cross sectional study.* AIDS research therapy. 2014; 11(9):1-12.
39. Guo H, Liu C, Liu B, Wood C, Kong X. *Analysis of primary resistance mutations to HIV-1 entry inhibitors in therapy naïve subtype C HIV-1 infected mother infant pairs from Zambia.* Journal of clinical virology. 2013; 58: 233-239.

40. Dagnra A, Vidal N, Niama F, Prince-David M, Delaporte E, Martine P. *Genetic characterization of HIV-1 stains in Togo reveal a high genetic complexity and genotypic drug resistance mutations in ARV naive patients*. Infection Genetic and Evolution. 2009; 9: 646-652.
41. Bertagnolio S, Pemo C, Vella S, Pillay D. *The impact of HIV drug resistance on the selection of first and second line ART in resource limited settings*. J Infect Dis. 2013; 207(S2):S45-89.
42. Mohamad S, Zaainy Z, Khairulddin N, Mohd A, Hanim R. *Assessing subtypes and drug resistance mutations among HIV-1 infected children who failed antiretroviral therapy in Kelantan, Malaysia*. Braz J Infect Dis. 2012; 16(3):284-288.
43. Boden D, Hurley A, Zhang L, Cao Y, Guo Y, Jones E, *et al*. HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. JAMA. 1999; 282(12):1135-1141.
44. Centers for diseases control and prevention. *Investigation of a new diagnosis of multidrugs resistant, dual tropic HIV-1 infection New York city, 2005*. Morbidity and mortality weekly report. Jama 2006; 296(10): 1226-1228.
45. DiazGranados C., Mantilla M., Lenis W. *Antiretroviral drug resistance en HIV-infected patients in Colombia*. International Journal of Infectious diseases. 2010; 14: e298-e303.
46. Córdova E, Loiza E, Porteiro N, Mingrone H. *Predicted susceptibility of etravirine in HIV patients experiencing virological failure secondary to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance in Argentina*. Enferm Infec Microbiol Clin. Próxima aparición. 2011.
47. Vaz L, Braz de Queiroz B, Martins de Araújo M. *HIV-1 pol phylogenetic diversity and antiretroviral resistance mutations in treatment naïve patients from Central West Brazil*. Journal of Clinical Virology. 2009; 46: 134-139.

48. Pellegrino D, Brígido L, Cavalcanti J, Ferreira P, Vidal J, Gutierrez B. *High frequency of genotypic resistance in HIV-1 infected patients on highly active antiretroviral therapy with persistent low level viremia*. En eleventh international congress on drug therapy in HIV infection, Glasgow, UK. 2012.
49. Marreco D, Días E, Pereira C, Roberto R, Franchini M, Soares M, et al. HIV-1 subtypes and mutations associated to antiretroviral drug resistance in human isolates from central Brazil. *Brazilian Journal of microbiology*. 2004; 35: 187-192.
50. Dumans A, Barreto C, Santos A, Arruda M, Sousa T, Machado E, et al. Distinct resistance mutation and polymorphism acquisition in HIV-1 protease of subtypes B and F1 from children and adult patients under virological failure. *Infection, Genetics and Evolution*. 2009; 9: 62-70.
51. Waleria A, Martins A, Arruda M, Brindeiro R, Da Silva R, Nobre F, et al. Drug resistance mutation profile and accumulation kinetics in human immunodeficiency virus positive individuals infected with subtypes B and F failing active antiretroviral therapy are influenced by different viral codon usage patterns. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008; 52(12) 4497-4502.
52. Pires R, Coales J, Fonseca B. *Evaluation of genotype resistance testing for salvage antiretroviral therapy at AIDS care centers from Ribeirão Preto São Paulo, Brazil*. *Braz J Med Biol Res*. 2008; 41(6): 533-538.
53. Tupinambás U, Andrade F, Aleixo A, Greco D. *Treatment switch guided by HIV-1 genotyping in Brazil*. *BJID* 2006; 10(2): 82-88.
54. Avila-Rios S, Garcia-Morales C, Tapia-Trejo D, Meza R, Nuñez S, Parham L, et al. HIV drug resistance surveillance in Honduras after a decade of widespread antiretroviral therapy. *PloS ONE*. 2015; 10(11): 1-17.

55. Ahumada S, Flores-Figueroa D, Toala-González I, Thomson M. *Analysis of HIV-1 pol sequences from Panama: identification of phylogenetic clusters within subtype B and detection of antiretroviral drug resistance mutations.* Infection, Genetics and Evolution. 2009; 9:933-940.
56. Galindo-Orrego P, Mueses-Marín H, Galindo-Quintero J, Martínez-Cajas J. Resistencia transmitida del virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes sin exposición previa a tratamiento antiretroviral, Cali, Colombia, 2010. Infectio. 2013; 17(1):19-27.
57. Gómez S, Olaya P, Díaz F. Resistencia a los medicamentos antirretrovirales en pacientes que reciben tratamiento para VIH-sida en Colombia. Infectio. 2010; 14(4): 248-256.
58. Afani A, Orellana L, Duarte P, Acevedo W, Morales O, Wolff M, *et al.* Resistencia a la terapia en pacientes infectados con el virus VIH-1 en Chile 2002-2005. Rev Med Chile. 2007; 135: 1237-1244.
59. Soria J, Bull M, Mitchell C, La Rosa A, Dross S, Kraft K, *et al.* *Transmitted HIV resistance to first-line antiretroviral therapy in Lima, Peru.* AIDS Research and Human Retroviruses. 2012; 28(4):333-338.
60. Lama JR, Sanchez J, Suarez L, Caballero P, Laguna A, Sanchez JL, *et al.* *Linking HIV and antiretroviral drug resistance surveillance in Peru: a model for a third-generation HIV sentinel surveillance.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2006; 42(4):501-505.
61. Yabar C, Chavez P, Varas Z, Rodriguez R. Identificación molecular de mutaciones puntuales relacionadas con resistencia a drogas en VIH-1 de pacientes peruanos. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2006; 23(3):149-156.
62. Chávez P. Genotipificación de VIH-1 en pacientes con terapia antiretroviral basado en una porción genética de la transcriptasa reversa, Tesis UNMSM, 2007, Lima.

63. Rath B, Kleist M, Castillo M, Kolevic L, Caballero P, Soto-Castellares G, *et al.* *Antiviral Resistance and Correlates of Virologic Failure in the first Cohort of HIV- Infected Children Gaining Access to Structured Antiretroviral Therapy in Lima, Peru: A Cross-Sectional Analysis.* BMC Infectious diseases. 2013; 13(1): 1-12.
64. Algoritmo Brasileiro de interpretación genotipage HIV. Version 12, Mayo 2012.
http://algoritmo.aids.gov.br/atualizacao_algoritmo/site/
65. *HIV1 genotypic drug resistance interpretation algorithms.*
<http://www.hivfrenchresistance.org/>
66. *HIV drug resistance database.* Stanford University.
<http://hivdb.stanford.edu/cgi-bin/GetIsolateData.cgi?IsolateID=30810>
67. Shafer R, Rhee S, Bennett D. *Consensus drug resistance mutations for epidemiological surveillance: basic principle and potential controversies.* Antiviral Therapy. 2008; 13 suppl 2;
68. Shafer R, Rhee S, Pillay D, Miller V, Sandstrom P, Schapiro M, *et al.* *Consensus drug resistance mutations for epidemiological surveillance: basic principle and potential controversies.* AIDS. 2007; 21(2):215-233.
69. Guía de resistencias a los antirretrovirales 2011. Red de investigación en SIDA (RIS) publicaciones permanyer.
70. Li J, Paredes R, Ribaud H, Svarovskaia E, Metzner K, Kozal M, *et al.* *Minority HIV-1 drug resistance mutations and the risk of NNRTI based antiretroviral treatment failure: a sistematic review and pooled analysis.* JAMA. 2011; 305(13):1327-1335.
71. Wang B, Dwyer D, Beng C, Kol C, Ping Z, Joshi H, *et al.* *Sensitive detection of the K103N non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation*

in treatment-naïve HIV-1 infected individuals by rolling circle amplification.
Journal of Virological Methods. 2009; 161:128-135.

72. Guías clínicas. European AIDS clinical society. (EACS). Versión publicaciones 6.1 noviembre 2012.
73. Tratamiento antiretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y el Caribe en la ruta hacia el acceso universal. Washington DC.OPS 2008.

ANEXOS

1. Instrumento de medición y baremo

VARIABLE	CODIGO	ESCALA DE MEDICION	CODIGO DE RESPUESTA
Codigo del paciente	CODIGO	NOMINAL	Número
Edad del paciente	EDAD	RAZON	Años
Fecha nacimiento	FECHANAC	NOMINAL	dd/mm/aa
Genero del Paciente	SEXO	NOMINAL	1= Hombre 2= Mujer
Estado Civil	ECIVIL	NOMINAL	1= Soltero 2= Casado 3= Conviviente 4= Viudo 5= Divorciado 6= Separado
Grado de Instrucción	GRADOINS	ORDINAL	1= Analfabeto 2= Primaria 3= Secundaria 4=Secundaria 5= Superior no universitaria 6= Superior Universitario
Estudios realizados	ESTUDREA	ORDINAL	1= Completa 2= Incompleto
Nivel de CD4	CD4	RAZON	Celulas
Inmunopresion celulas/ml	INMUNO	INTERVALO	1= <200 2= 200-500 3= >500
Carga Viral:	CV	RAZON	Copias
Tiempo en fracaso virológico:	TIEMPOFV	RAZON	Meses
tratamiento antiretroviral recibido actual1	ITRN	NOMINAL	1= zidovudina 2= abacavir 3= didanosina 4= estavudina 5= Tenofovir 6=Lamivudina 7= Emtricitabina
tratamiento antiretroviral recibido actual2	ITRNN	NOMINAL	1= Nevirapina 2= Efavirenz 3= Etravirina
tratamiento antiretroviral recibido actual3	IP	NOMINAL	1= Lopinavir/Ritonavir, 2= Atazanavir/Ritonavir 3= Atazanvir 4= Darunavir/Ritonavir 5= Saquinavir/Ritonavir 6= Saquinavir 7= Indinavir/Ritonavir 8= Indinavir 9= Nelfinavir/Ritonavir 10= Nelfinavir 11= Fosamprenavir 12= Ritonavir
Tratamiento antiretroviral recibido previo1	ITRNP	NOMINAL	1= zidovudina 2= abacavir 3= didanosina 4= estavudina 5= Tenofovir 6=Lamivudina 7= Emtricitabina
Tratamiento antiretroviral recibido previo2	ITRNNPRE	NOMINAL	1= Nevirapina 2= Efavirenz 3= Etravirina
Tratamiento antiretroviral recibido previo3	IPPRE	NOMINAL	1= Lopinavir/Ritonavir, 2= Atazanavir/Ritonavir 3= Atazanvir 4= Darunavir/Ritonavir 5= Saquinavir/Ritonavir 6= Saquinavir 7= Indinavir/Ritonavir 8= Indinavir 9= Nelfinavir/Ritonavir 10= Nelfinavir 11= Fosamprenavir 12= Ritonavir
Duración del último tratamiento antiretroviral	DURATTO	RAZON	Meses
Duración del tratamiento antiretroviral previo	DURATTOPRE	RAZON	Meses
Abandono del tratamiento antiretroviral	ABAND	NOMINAL	1=SI 2= No
Número de abandonos	NABAND	RAZON	veces
Tiempo de abandono	TABAND	RAZON	Meses
Mutaciones de resistencia ITRN1	TAM	NOMINAL	1= M 41L, 2= D67N, 3= K70R, 4= L210W, 5= T215Y/F, 6= K219Q/E
Mutaciones de resistencia ITRN2	NOTAM	NOMINAL	1= M184V, 2= K65R, (3= K70EG, 4= L74VI,5= V75TM, 6= Y115F)
Mutaciones de resistencia ITRN3	MULTIRES	NOMINAL	1= T69 Ins, 2= Q151M
Mutaciones de resistencia ITRN4	MUTASEC	NOMINAL	1= A62V, 2= V75I, 3= F77L, 4= F116Y
Mutaciones de resistencia ITRNN1	MUTANN	NOMINAL	1= K103N, 2= Y181C/I, 3= L100I, 4= K101P, 5= V106A, 6= V106M, 7= V108I, 8= Y188 L/C/H, 9= G190A, 10=P225H
Mutaciones de resistencia ITRNN2	MUTETV3	NOMINAL	1= Y181I, 2= Y181V
Mutaciones de resistencia ITRNN3	MUTETV25	NOMINAL	1= K101P, 2= L100I, 3= Y181C, 4= M230L
Mutaciones de resistencia ITRNN4	MUTETV15	NOMINAL	1= E138A, 2= V106I, 3= G190S, 4= V179
Mutaciones de resistencia ITRNN5	MUTETV1	NOMINAL	1= V90I, 2= V179D, 3= K101E, 4= K101H, 5= A98G, 6= V179T, 7= G190A
puntuación ponderada total	PUNDET	ORDINAL	1= ≥4 menor respuesta 2= 2.5 -3.5 Respuesta Intermedia 3= 0-2 Respuesta Máxima
Mutación de Inhibidor de proteasa1	MUTIP	NOMINAL	1= D30N, 2= V32I, 3= L33F, 4= M46I/L, 5= I47V/A, 6= G48V/M, 7= I50L/V, 8= I54M/L, 9= Q58E, 10= T74P, 11= V82A/F/T/S/L, 12= N83D, 13= I84V/A, 14= N88S, 15= L90M
Mutación de Inhibidor de proteasa2	MUTIPSEC	NOMINAL	1= L10I/F/R/V, 2= V11I, 3= I13V, 4= K20T/V/M/R, 5= L24F/I, 6= L33I, 7= M36I/L/V, 8= K43T, 9= F53L/Y, 10= I54L/V/T/A/S, 11= I62V, 12= L63P, 13= I64L/M/V, 14= H69K/R, 15=A71V/I/T/L, 16= G73C/S/T, 17=T74S, 18= L76V, 19= V77I, 20=N88D, 21= N89I/M/V
Esquema antiretroviral Aprobado	ESQUEMA	NOMINAL	antiretrovirales

2. Ficha de Recolección de Datos

MUTACIONES DE RESISTENCIA GENOTÍPICA A ANTIRETROVIRALES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA, 2008-2015

1. Código
2. Fuente _____ (Historia Clínica)
3. Siglas del paciente
4. Fecha de nacimiento ____ (DD/MM/A)
5. Edad (años) _____
6. Sexo _____ (1= Hombre, 2= mujer)
7. Estado civil _____ (1= Soltero, 2= casado, 3= conviviente, 4= viudo, 5= divorciado, 6= separado)
8. Grado de instrucción _____ (1= Analfabeto, 2= Primaria, 3= Secundaria, 4= superior no universitaria, 5= superior universitario)
Estudios Realizados: _____ (1= completa, 2= incompleta)
9. Nivel de CD4: _____ células/ml _____ fecha
10. Inmunodepresión: <200 células/ml _____, 200-500 células/ml, >500 células /ml
11. Carga viral: _____ copias/ml, _____ logaritmo _____ fecha
12. Tiempo en fracaso virológico: _____ meses
13. Tratamiento antirretroviral que recibe (Actualmente)
14. Tratamiento antirretroviral previo:

I 1TRN	ZIDOVUDINA	
	LAMIVUDINA	
	ABACAVIR	
	DIDANOSINA	
	ESTAVUDINA	
	TENOFOVIR	
ITRN	NEVIRAPINA	
	EFAVIRENZ	
	ETRAVIRINA	
Inhibidor de proteasa	LOPINAVER/RITONAVIR	
	ATAZANAVIR	
	ATAZANAVIR/RITONAVIR	
	DARUNAVIR/RITONAVIR	
	SAQUINAVIR	
	FOSAMPRENAVIR	

ITRN	ZIDOVUDINA	
	LAMIVUDINA	
	ABACAVIR	
	DIDANOSINA	
	ESTAVUDINA	
	TENOFOVIR	
ITRN	NEVIRAPINA	
	EFAVIRENZ	
	ETRAVIRINA	
Inhibidor de proteasa	LOPINAVER/RITONAVIR	
	ATAZANAVIR	
	ATAZANAVIR/RITONAVIR	
	DARUNAVIR/RITONAVIR	
	SAQUINAVIR	
	FOSAMPRENAVIR	

15. Duración del último tratamiento antirretroviral: _____ (meses)
16. Duración del último tratamiento antirretroviral previo: _____ (meses)
17. Abandono del tratamiento antirretroviral: si _____, no _____
18. Número de veces: _____
19. Número de meses: _____
20. Mutaciones: (escriba las mutaciones presentes en el genotipo)

Mutaciones de resistencia ITRN	Mutación de resistencia TAM	M 41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E	
	Mutación de resistencia no TAM	M184V, K65R, (K70EG, L74VI, V75TM, Y115F)	
	Mutación de multiresistencia	T69 Ins, Q151M	
	Mutaciones secundarias	A62V, V75I, F77L, F116Y	
Mutaciones de resistencia ITRNN	Mutación de resistencia principales	K103N, Y181C/I, L100I, K101P, V106A, V106M, V108I, Y188 L/C/H, G190A, P225H	
	Mutaciones a Etravirina con puntaje individual de 3	Y181I, Y181V	
	Mutaciones a Etravirina con puntaje individual de 2.5	K101P, L100I, Y181C, M230L	
	Mutaciones a Etravirina con puntaje individual de 1.5	E138A, V106I, G190S, V179	
	Mutaciones a Etravirina con puntaje individual de 1.5	V90I, V179D, K101E, K101H, A98G, V179T, G190A	
	puntación ponderada total	≥4 menor respuesta,	
2.5-3.5 Respuesta Intermedia,			
0 -2 Respuesta máxima			
Inhibidor de proteasa	Mutaciones principales a inhibidores de la proteasa	D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, G48V/M, I50L/V, I54M/L, Q58E, T74P, V82A/F/T/S/L, N83D, I84V/A, N88S, L90M	
	Mutaciones secundarias a inhibidores de la proteasa	L10I/F/R/V, V11I, I13V, K20T/V/M/R, L24F/I, L33I, M36I/L/V, K43T, F53L/Y, I54L/V/T/A/S, I62V, L63P, I64L/M/V, H69K/R, A71V/I/T/L, G73C/S/T, T74S, L76V, V77I, N88D, N89I/M/V	

21. Esquema antirretroviral aprobado: _____