

Resistencia a la terapia antirretroviral (TAR) en pacientes VIH/SIDA en fracaso terapéutico

HIV drug resistance (HIVDR) in HIV/AIDS patients in treatment failure

LINA MARÍA AGUDELO-ROJAS, MARÍA VICTORIA CORAL-ORBES, XIMENA GALINDO-ORREGO, HÉCTOR FABIO MUESES-MARÍN, JAIME GALINDO-QUINTERO • CALI (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2019.1546>

Resumen

Introducción: la replicación del VIH y la utilización subóptima de antirretrovirales, se relacionan directamente con la aparición de mutaciones de resistencias. El objetivo del estudio fue describir las mutaciones de resistencia (MDR) presentes en pacientes infectados por VIH que fracasaron a la terapia antirretroviral entre 2002 y 2015 en Cali, Colombia.

Metodología: se analizaron 403 genotipos de pacientes adultos con VIH/SIDA que recibían TAR y experimentaban fracaso virológico. Bajo consentimiento informado, se llevó a cabo la prueba de genotipo de resistencias usando TRUGENE HIV-1, se definieron las MDR según el listado de International AIDS Society-2015. Se subdividió la muestra por periodos (2002-2006 vs 2007-2015) y momento de genotipificación temprano versus tardío. Mutaciones con ≥ 15 puntos a algún ARV fueron consideradas, según la HIV-database de Stanford.

Resultados: comparando los periodos, en 2007-2015 hubo mayor afectación de MDR para los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (ITINAN) frente a 2002-2006 (85% vs. 60%, respectivamente, $p < 0.0001$), pero menor afectación en 2007-2015 frente a 2002-2006 para inhibidores de la proteasa (11% vs. 29%, respectivamente $p < 0.001$). Mutaciones M184V y K103N fueron las MDR más frecuentes en la retrotranscriptasa (RT) para ITIAN e ITINAN, respectivamente. El 67.5% fueron genotipos considerados tempranos. Mayor prevalencia de ciertas MDR cuando el genotipo fue tardío frente al temprano, principalmente para MDR a IP (D30N, L90M), ITIAN (M41L, D67N, K70R, L210W), pero menor para MDR a ITINAN (Y181C).

Conclusión: los estudios de genotipo de resistencias realizados tardíamente, se asociaron con mayores niveles de mutaciones que confieren resistencias, principalmente a las familias de ITINAN e ITIAN, limitando su uso como alternativa terapéutica de rescate. (*Acta Med Colomb* 2019; 44.

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2019.1546>).

Palabras clave: VIH-SIDA, adulto, resistencia a drogas, mutación, genotipificación, antirretrovirales, Colombia.

Abstract

Introduction: HIV replication and the suboptimal use of antiretrovirals are directly related to the appearance of resistant mutations. The objective of this study was to describe the resistance mutations (RMs) present in HIV infected patients who experienced antiretroviral treatment failure between 2002 and 2015 in Cali, Colombia.

Method: 403 genotypes of adult patients with HIV/AIDS who received ART and experienced virological failure were analyzed. With informed consent, resistance genotype testing was performed using TRUGENE HIV-1; the RMs were defined according to the International AIDS Society-2015 list. The sample was subdivided by periods (2002-2006 vs 2007-2015) and early versus late genotyping. Mutations with ≥ 15 points to some ARV were considered, according to the Stanford HIV database.

Results: comparing the periods, there were more RMs for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in 2007-2015 than in 2002-2006 (85% vs. 60%, respectively, $p < 0.0001$), but protease inhibitors were less affected in 2007-2015 than in 2002-2006 (11% vs. 29%, respectively, $p < 0.001$). The M184V and K103 N mutations were the most frequent RMs in reverse transcrip-

Dra. Lina María Agudelo-Rojas: Médica, Master ESTHER en VIH-SIDA; Dra. María Victoria Coral-Orbes: Médica, Master ESTHER en VIH-SIDA; Dra. Ximena Galindo-Orrego: Médica, Maestría en Ciencias Biomédicas; Dr. Héctor Fabio Mueses-Marín: Estadístico, Maestría en Epidemiología; Dr. Jaime Galindo-Quintero: Especialista en Medicina Interna. Corporación de Lucha contra el SIDA. Cali (Colombia).
Correspondencia: Dra. Lina María Agudelo-Rojas, Cali (Colombia).
E-mail: medico6@cls.org.co
Recibido: 24/X/2018 Aceptado: 10/VIII/2019

tase (RT) for NRTIs and NNRTIs, respectively. A total of 67.5% were early genotypes. There was a higher prevalence of certain RMs in late genotypes compared to early ones, mainly for RMs to PIs (D30N, L90M) and NRTIs (M41L, D67N, K70R, L210W); but a lower prevalence of RMs to NNRTIs (Y181C).

Conclusion: the late resistance genotypes were associated with higher levels of resistance mutations, mainly to the NNRTI and NRTI families, limiting their use as a rescue therapy alternative.

(*Acta Med Colomb* 2019; 44. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2019.1546>).

Key words: HIV-AIDS, adult, drug resistance, mutation, genotyping, antiretrovirals, Colombia.

Introducción

En la actualidad la infección por el VIH/SIDA continúa representando uno de los más graves problemas de salud pública del mundo (1). Las políticas nuevas en salud a nivel mundial han llevado a generar un mayor acceso a la terapia antirretroviral (2), permitiendo a las personas seropositivas vivir más tiempo y en mejor estado de salud (1, 2).

A nivel global, después de confirmar un fracaso terapéutico (por viremia o carga viral detectable en plasma, o por toxicidad), se debería de identificar si ese fracaso se debe a la presencia de virus resistentes. Lo anterior se confirma por estudios de genotipificación de resistencias de VIH, con el fin de identificar las mutaciones de resistencias desarrolladas en el virus que puedan afectar a los ARV presentes en el régimen terapéutico del paciente. Sólo después de su identificación, se puede personalizar la TAR del paciente y escoger la mejor terapia de rescate. Desde el año 2014, en Colombia la guía actual recomienda estudios de resistencia desde el primer fallo terapéutico (3).

Las recomendaciones para el uso de los diferentes esquemas ARV ha ido actualizándose, basándose en eficacia, tolerabilidad, menor aparición de efectos indeseables y comodidad en su administración. Los esquemas de primera línea indicados hoy día en Colombia incluyen dos inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de nucleósidos (ITIAN) + 1 inhibidor de la retrotranscriptasa no análogo de nucleósido (ITINAN) o 1 inhibidor de integrasa o 1 inhibidor de proteasa potenciado (3).

El panorama de resistencia del VIH a los antirretrovirales presenta poca evidencia en Colombia (4-6), reportando mayor afectación a los ITINAN e ITIAN. Documentar la información respecto a la frecuencia, tipo y repercusiones de las resistencias que afectan las diferentes familias de medicamentos ARV, continúa siendo necesario para definir estrategias que proporcionen una guía de elección del esquema ARV de rescate terapéutico frente al VIH en nuestro contexto.

El presente estudio describe las características sociodemográficas, clínicas, el patrón y frecuencia de mutaciones de resistencia del VIH a los antirretrovirales, de pacientes VIH (+) que fracasaron a la TAR entre 2002 y 2015, que fueron atendidos por el programa de atención integral especializada de la Corporación de Lucha Contra el SIDA (CLS) en Cali-Colombia.

Material y métodos

Diseño y muestra

Estudio descriptivo transversal en una población de 403 pacientes VIH positivos mayores de 18 años y de ambos sexos en fracaso terapéutico a la TAR con carga viral >1000 copias de ARN-VIH-1/ml plasma y estudio de genotipo de resistencia disponible entre los años 2002 y 2015. Todos ellos estaban bajo atención integral especializada en la CLS en Cali-Colombia, y firmaron previamente un consentimiento informado para el uso de sus datos epidemiológicos-clínicos-viroológicos.

La cuantificación de la carga viral se realizó en muestras de plasma recuperado de muestras de sangre obtenidas por venopunción en el punto de toma de muestras de la CLS por personal capacitado del laboratorio de la Cruz Roja Colombiana – Cali, Seccional Valle. Las muestras de plasmas fueron almacenadas y conservadas bajo los protocolos de bioseguridad y cadena de frío hasta su uso. El estudio de genotipo de resistencia de VIH, basado en PCR y secuenciación posterior de los productos amplificados en la región de la proteasa (PR) y retrotranscriptasa (RT) virales se realizó por la técnica comercial TRUGENE® HIV-1 (7) en el Centro de Análisis Molecular-CAM en Bogotá. Se consideraron las mutaciones que confieren resistencia a los diferentes medicamentos y familias de medicamentos ARV según el listado de la *International AIDS Society USA 2015* (IAS-USA 2015) (8). Se tuvo en cuenta para su paralelo, el periodo de tiempo en el cual se tomaron los genotipos (2002-2006 vs. 2007-2015), el momento del genotipo frente a la falla o fracaso (temprano < 6 meses vs. tardío \geq 6 meses), y la presencia de mutaciones relevantes según lista IAS-USA 2015. Sólo se estudiaron aquellas mutaciones con un score \geq 15 puntos a algún medicamento por la HIV-database (HIVdb) de Stanford (<https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-mutations/>).

La recolección de la información estuvo a cargo del grupo de asistentes en investigación entrenados y supervisados por médico internista experto en VIH/SIDA. Ésta se llevó a cabo mediante un formulario estructurado individualizado, en el cual se registraron datos sociodemográficos, hábitos e historia sobre el diagnóstico de VIH/SIDA, seguimiento de la infección e instauración de la TAR en cada paciente.

Análisis estadístico

El registro y análisis de la información se procesó en el software STATA versión 12. Para la descripción y el análisis, la muestra se dividió en primera instancia según periodo de realización del genotipo, acorde a la recomendación de uso del genotipo por primera vez en Colombia en la guía práctica de atención en VIH adoptada por el Ministerio de Salud de Colombia en 2006 (9), para lo cual se clasificó un grupo de pacientes con genotipo previo a la implementación de este por primera vez en la guía colombiana (9), periodo 2002 a 2006 (n1=98) y un segundo grupo de pacientes con genotipo entre 2007 y 2015 (n2=305), así mismo se definieron dos grupos según oportunidad del genotipo, uno de pacientes con el primer fracaso virológico documentado, con estudio de genotipo de resistencia “temprano” en los primeros seis meses después de la falla (n1=272); y otro compuesto por pacientes con una o más fallas virológicas documentadas, con estudio de genotipo de resistencia “tardío”, después de seis meses de haberse documentado el primer fracaso virológico (n2=131). Se usaron estadísticas descriptivas para determinar la distribución de las variables sociodemográficas, así como, pruebas de normalidad Shapiro-Wilk para las variables cuantitativas, análisis comparativos entre grupos por periodo de identificación del fracaso terapéutico, como también por momento del genotipo, para lo cual y según la escala de medición de las variables del estudio, se hicieron pruebas estadísticas de muestras independientes, como prueba t de Student, U-Man-Whitney y de Chi-2; las pruebas estadísticas fueron desarrolladas usando un nivel de significancia de 0.05.

Aspectos éticos

La participación en el estudio fue completamente voluntaria, y se obtuvo un consentimiento informado por escrito de cada participante para el uso de la información registrada en la historia clínica. Este estudio fue revisado, aprobado y supervisado, por el comité institucional de ética para investigación en humanos de la CLS (IRB Number: IRB00005732).

Resultados

Descripción de la población de estudio (2002-2015)

La Tabla 1 muestra las principales características sociodemográficas de los 403 pacientes de estudio. La edad promedio al momento del genotipo fue de 38.7 ± 10 años, con predominio de hombres (74.9%), de pacientes con etnia mestiza (70.7%), principalmente procedentes de Cali (62%). El 61.7% no convivían en pareja, más de la mitad de la muestra tenía algún tipo de ocupación, y predominaron los que tenían aseguramiento en salud (EPS). Respecto a los hábitos, un tercio tomaba alcohol, uno de cada cinco consumía tabaco y un 4.5% presentaron consumo de sustancias psicoactivas (SPA).

Sólo 25.6% manifestaron usar condón siempre en sus relaciones sexuales, 29% de la población eran hombres que tenían sexo con hombres (HSH) o bisexuales, y un tercio

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio.

	N	%
Sexo		
Masculino	302	74.9
Femenino	101	25.1
Raza		
Negra	47	11.7
Mestiza	285	70.7
Otra	71	17.6
Escolaridad		
Estudios	398	98.8
Ninguna	5	1.2
Estado civil		
Sin pareja (Soltero/Viudo/Separado)	249	61.8
Con pareja (Casado/Unión libre)	126	31.2
Nr	28	7.0
Ocupación		
Empleado/estudiante	254	63.1
Desempleado	103	25.5
Nr	46	11.4
Procedencia		
Cali	250	62.0
Otros Valle	130	32.3
Otros Dptos.	22	5.5
Nr	1	0.3
Seguridad en Salud		
Contributivo	202	50.2
Subsidiado	198	49.1
Nr	3	0.7
Licor		
No	176	43.7
Sí	140	34.7
Nr	87	21.6
Cigarrillo		
No	233	57.8
Sí	92	22.8
Nr	78	19.4
Uso de SPA		
No	276	68.5
Sí	18	4.5
Nr	109	27.1
Uso del condón		
Siempre	103	25.6
No siempre	246	61.0
Nr	54	13.4
Preferencia sexual		
Heterosexual	157	39.0
Homosexual	93	23.1
Bisexual	24	6.0
Nr	129	32.0
Pareja VIH+		
No	33	8.2
Sí	82	20.4
Nr	288	71.5
Nr: no responde.		

no respondieron respecto a su preferencia sexual. El 20.4% tenían pareja con VIH.

Análisis según identificación del fracaso y precocidad en el estudio de resistencias tras la falla terapéutica

Para este estudio se hizo una división de los 403 pacientes en subgrupos, tras considerar el periodo en el cual se detectó el fracaso terapéutico en el paciente: 2002-2006 (n=98) vs. 2007-2015 (n=305), así como el momento del genotipo de resistencia (temprano o tardío). El número de pacientes en cada grupo se muestra en la Tabla 2.

Terapia antirretroviral (5) previa y al momento de la falla virológica

La Tabla 3 ilustra los esquemas de medicamentos ARV más frecuentes que tomaban los pacientes cuando se documentó la falla virológica por periodo y momento del genotipo, es importante mencionar que la recolección y registro de los diferentes esquemas antirretrovirales usados al momento de la falla virológica no corresponden a la totalidad de la muestra, debido a la falta de datos en la historia clínica de los pacientes (sin información de esquemas al momento de la falla virológica 5.7%). El esquema ARV más frecuentemente utilizado en pacientes en fracaso terapéutico fue AZT/3TC + EFV, aunque su uso fue significativamente mayor en el periodo (2007-2015) y en los genotipos tempranos (Tabla 3). El uso de esquemas que incluían AZT/3TC más efavirenz (EFV) o nevirapina (NVP) fueron los más representativos en los genotipos tempranos y el uso de IP en los tardíos (Tabla 3).

De igual modo, se registraron los medicamentos ARV que los pacientes habían recibido antes del estudio genotípico (Tabla 4), de lo cual se obtuvo que, el uso de D4T, DDI, IDV y NFV fue significativamente más frecuente durante 2002-2006 y el uso de EFV y LPV potenciado con RTV (LPV/r) durante 2007-2015. Los pacientes con genotipo tardío tenían significativamente más experiencia a AZT, D4T, DDI, y a todos los IP.

En cuanto a la familia de los ITINAN, fue importante el uso de efavirenz (EFV) y nevirapina (NVP) sin diferencias por momento de genotipo. Sin embargo, la exposición a EFV fue mayor para la cohorte de estudio durante 2007-2015 (Tabla 4). Para la familia de los IP, sobresale el uso de aquellos medicamentos pioneros en el grupo como son

nelfinavir (NFV) e indinavir (IDV), teniendo mayor representatividad en la cohorte en 2002-2006 y en los genotipos tardíos. El uso de nuevos IP como el darunavir (DRV) fue ausente en el primer periodo y muy escaso durante 2007-2015 (Tabla 4).

Al comparar por periodos, la exposición a esquemas ARV con las tres familias de fármacos al momento del fracaso en la cohorte, fue significativamente mayor durante el primer periodo (Figura 1A) y en genotipos tardíos (Figura 1B). Así, el 46.4% de los pacientes con fracaso detectado en el primer periodo tenían experiencia a IP, ITIAN e ITINAN

Tabla 3. Esquemas antirretrovirales más frecuentes a la falla virológica por periodo y momento de genotipo en la población de estudio.

Esquema ARV	Momento de genotipo		Valor p
	Genotipo temprano ¹ (n=257/272)	Genotipo tardío ² (n=123/131)	
AZT/3TC/EFV	118 (45.9%)	33 (26.8%)	<0.001
AZT/3TC/NVP	50 (19.5%)	14 (11.4%)	0.049
AZT/3TC/NFV	16 (6.2%)	13 (10.6%)	0.136
AZT/3TC/IDV/RTV	7 (2.7%)	13 (10.6%)	0.001
D4T/3TC/EFV	9 (3.5%)	9 (7.3%)	0.101
ABC/3TC/AZT	9 (3.5%)	3 (2.4%)	0.579
D4T/3TC/NVP	8 (3.1%)	2 (1.6%)	0.397
Otros*	40 (15.6%)	36 (29.35)	0.002
Periodo			
Esquema ARV	2002-2006 (n=97/98)	2007-2015 (n=283/305)	Valor p
AZT/3TC/EFV	17 (17.5%)	134 (47.3%)	<0.001
AZT/3TC/NVP	7 (7.2%)	57 (20.1%)	0.003
AZT/3TC/NFV	23 (23.7%)	6 (2.1%)	<0.001
AZT/3TC/IDV/RTV	13 (13.4%)	7 (2.5%)	<0.001
D4T/3TC/EFV	4 (4.1%)	14 (4.9%)	0.742
ABC/3TC/AZT	3 (3.1%)	9 (3.2%)	0.966
D4T/3TC/NVP	4 (4.1%)	6 (2.1%)	0.287
OTROS*	26 (26.8%)	50 (17.7%)	0.052

1: Genotipo temprano, genotipo de resistencias realizado antes de los 6 meses desde detección del fracaso virológico; 2: Genotipo tardío, genotipo de resistencias realizado a partir de los 6 meses desde detección del fracaso virológico. 3: Otros esquemas menos frecuentes. AZT: Zidovudina; 3TC: Lamivudina; EFV: Efavirenz; NVP: Nevirapina; NFV: Nelfinavir; IDV: Indinavir; RTV: Ritonavir; D4T: Estavudina.

Tabla 2. Subgrupos de pacientes en fracaso analizados, según identificación del fracaso y precocidad en el estudio de resistencias tras la falla terapéutica.

	Total (2002-2015)	Año identificación fracaso terapéutico (CV>1000cop/mL)			
		2002-2006 (n=98)		2007-2015 (n=305)	
Genotipificación de resistencias	403	Temprana	Tardía	Temprana	Tardía
			61 pacientes (62%)	37 pacientes (38%)	162 pacientes (69%)
CV (cop/mL) al fracaso	Me =9050 RI = 25768	Me = 8.090 RI = 22545	Me = 17.800 RI = 67.180	Me = 6.885 RI = 19.216	Me=14.094 RI = 38.583
		Me = 10.500 RI = 39.212		Me = 8.372 RI = 19.126	

Me: Mediana; RI: Rango Inter cuartil.

Tabla 4. Medicamentos en uso, previo a la falla virológica, según oportunidad del genotipo y periodo de realización.

Momento de genotipo				
Familia ARV	Medicamento	Genotipo temprano (n=272)	Genotipo tardío (n=131)	Valor p
ITIAN	AZT	249 (91.5%)	128 (97.7%)	0.018
	3TC	269 (98.9%)	131 (100%)	0.228
	ABC	64 (23.5%)	41 (31.3%)	0.096
	D4T	53 (19.5%)	57 (43.5%)	<0.001
	DDI	21 (7.7%)	52 (39.7%)	<0.001
	TDF	3 (1.1%)	4 (3.0%)	0.160
	DDC	0 (0%)	1 (0.8%)	0.149
ITINAN	EFV	219 (80.5%)	108 (82.4%)	0.643
	NVP	84 (30.9%)	35 (26.6%)	0.220
	ETR	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0.596
IP	IDV - IDV/RTV	31 (11.4%)	45 (34.4%)	<0.001
	NFV	42 (15.4%)	42 (32.1%)	<0.001
	LPV/RTV	25 (9.2%)	33 (25.2%)	<0.001
	ATV - ATV/RTV	10 (3.7%)	8 (6.1%)	0.269
	FPV	8 (2.9%)	8 (6.1%)	0.127
	SQV - SQV/RTV	3 (1.1%)	7 (5.3%)	0.010
	DRV/RTV	2 (0.7%)	1 (0.7%)	0.976
Periodo				
	Medicamento	2002-2006 (n=98)	2007-2015 (n=305)	Valor p
ITIAN	AZT	91 (92.9%)	286 (93.8%)	0.749
	3TC	96 (98.0%)	304 (99.7%)	0.086
	D4T	40 (40.8%)	70 (22.9%)	0.001
	DDI	31 (31.6%)	42 (13.8%)	<0.001
	ABC	23 (23.5%)	82 (26.9%)	0.503
	TDF	0 (0.0%)	7 (2.3%)	0.203
	DDC	1 (1.0%)	0 (0%)	0.243
ITINAN	NVP	22 (22.4%)	97 (31.8%)	0.077
	EFV	61 (62.2%)	266 (87.2%)	<0.001
	ETR	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0.396
IP	IDV - IDV/RTV	35 (35.7%)	41 (13.4%)	<0.001
	LPV/RTV	9 (9.2%)	49 (16.1%)	0.091
	NFV	46 (46.9%)	38 (12.5%)	<0.001
	ATV - ATV/RTV	2 (2.0%)	16 (5.2%)	0.181
	FPV	0 (0%)	16 (5.2%)	0.021
	SQV - SQV/RTV	5 (5.1%)	5 (1.6%)	0.055
	DRV/RTV	0 (0%)	3 (1.0%)	0.324

AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; D4T: Estavudina; DDI: Didanosina; TDF: Tenofovir; DDC: zalcitabina; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; ETR: etravirina ; IDV: indinavir; RTV: ritonavir; LPV: lopinavir; NFV: nelfinavir; ATV: atazanavir; FPV: fosamprenavir; SQV: saquinavir; DRV: darunavir.

frente al 34.1% de los individuos del periodo 2007-2015, presentando éstos últimos un significativo mayor uso de regímenes con ITIAN+ITINAN (61.0%) que en el periodo previo (Figura 1A). Además, el uso de ITIAN+ITINAN fue significativamente mayor en los pacientes con genotipos tempranos (Figura 1B).

Mutaciones de resistencia (MDR) encontradas

Las MDR de retrotranscriptasa (RT) más frecuentes fueron la M184V (para ITIAN) y la K103N (para ITINAN) en ambos periodos y momentos de genotipificación (Figuras 2). Sin embargo, la K103N fue significativamente ($p=0.032$) más frecuente en genotipos tempranos durante 2007-2015 (Figura 2A), que en los genotipos tardíos ($p=0.332$) durante 2002-2006 (Figura 2B).

El análisis también reveló la presencia de otras MDR RT al momento del genotipo temprano comparando ambos periodos, durante 2007-2015 fueron más frecuentes las mutaciones Y181C ($p=0.047$), G190A ($p=0.020$) para ITINAN (Figuras 3A y 3B). Estas últimas otorgan un alto nivel de resistencia a la familia de ITINAN usados en Colombia (NVP y EFV), así como a los nuevos ITINAN de segunda generación como son la etravirina (ETR) y rilpivirina (RPV) (Figura 3B).

Las frecuencias de otras MDR encontradas en los genotipos tardíos no revelan diferencias significativas entre

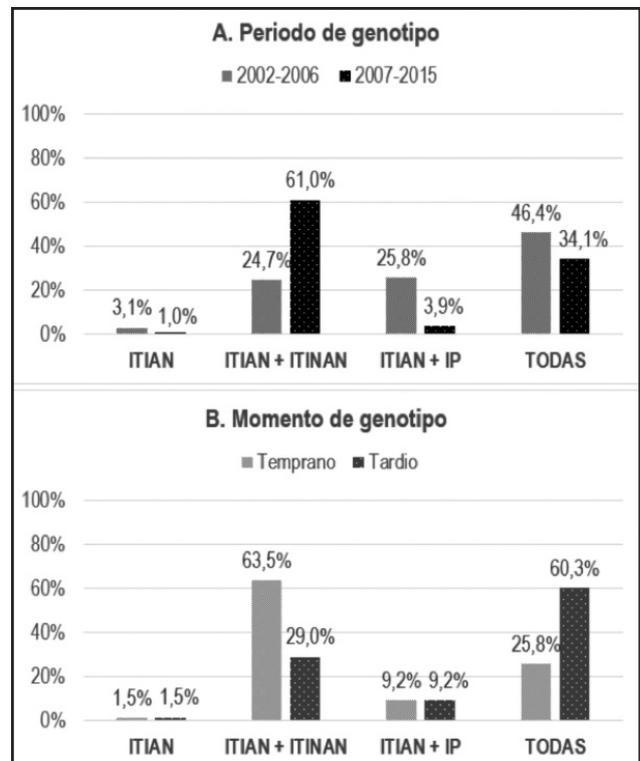


Figura 1. A. Exposición previa a familias de ARV según el periodo de genotipificación de resistencias tras el fracaso. B. Exposición previa a familias de ARV según el momento del estudio de resistencias tras identificar el fracaso terapéutico.

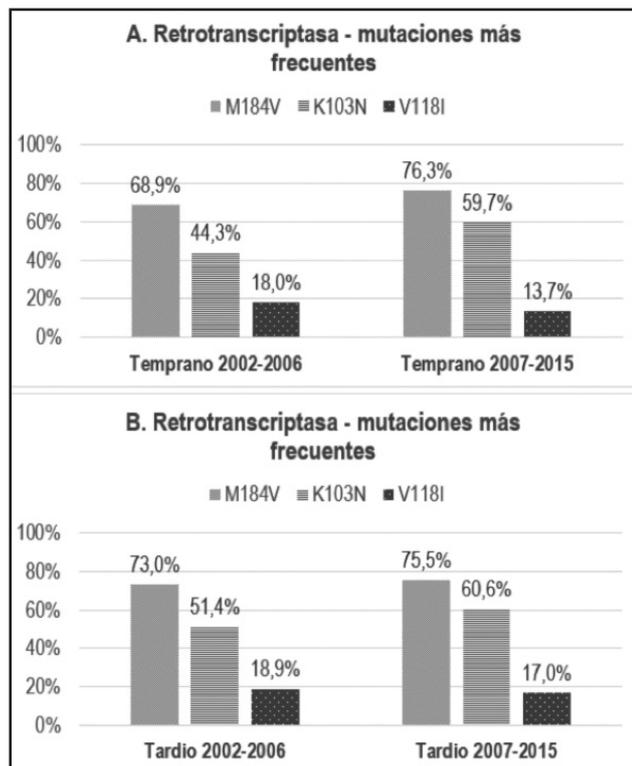


Figura 2. A. Mutaciones más frecuentes encontradas para Retrotranscriptasa, según períodos y momento de genotipo temprano. B. Mutaciones más frecuentes encontradas para Retrotranscriptasa, según períodos y momento de genotipo tardío.

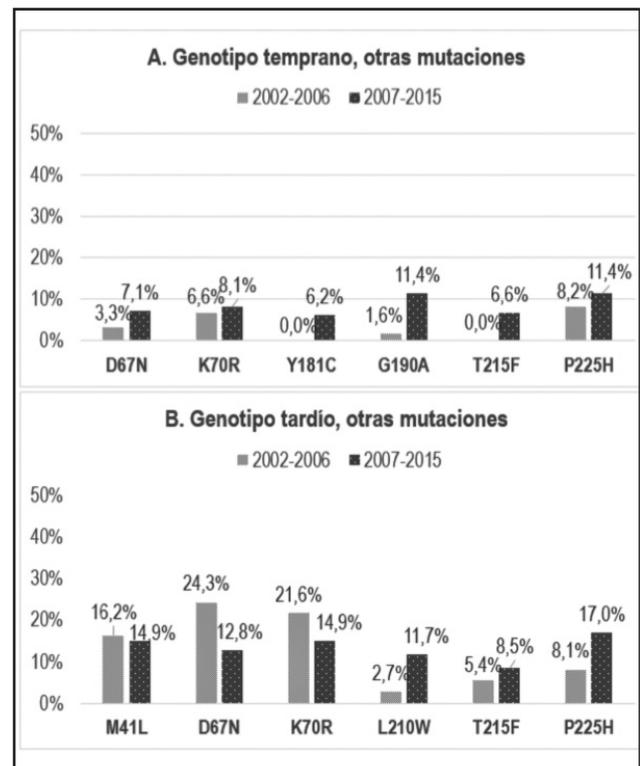


Figura 3. A. Otras mutaciones encontradas para Retrotranscriptasa, según períodos y momento de genotipo temprano. B. Otras mutaciones encontradas para Retrotranscriptasa, según períodos y momento de genotipo tardío.

los dos periodos. No obstante, sí se observó una mayor frecuencia de “mutaciones asociadas a análogos de timidina o TAMs” (D67N, K70R), principalmente en los genotipos tardíos del periodo 2002-2006 (Figura 3B). Éstas se seleccionan generalmente por la exposición a AZT o D4T y se asocian con resistencia cruzada a todos los ITIAN cuando se presentan dos o más de ellas.

Con respecto a las MDR IP se registró mayor frecuencia de aparición de MDR durante el periodo 2002-2006 (Figuras 4A y 4B), para la mutación D30N ($p = 0.002$), asociada a fracaso con NFV.

Las Figuras 5A y 5B resumen respectivamente las MDR RT y las MDR IP, que presentaron una tasa de aparición significativamente diferente según el momento de genotipificación de las resistencias, confirmando una mayor frecuencia de aparición de MDR en los genotipos tardíos (excepto para el cambio Y181C) (Figura 5A).

Finalmente, acorde a la afectación por familias de ARV, el tipo de resistencias más frecuente en pacientes bajo ARV, afectó principalmente a los ITIAN (81.1%) e ITINAN (78.9%), encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) para el periodo 2002-2006 frente a 2007-2015, en la frecuencia de afectación a los ITINAN (60.2 vs 84.9%, respectivamente). Lo contrario se observó para la familia de los IP, donde la afectación principal a esta familia ocurrió en el periodo 2002-2006 (29.6%), comparado con 2007-2015 (11.2%) y con diferencias

significativas $p < 0.001$. Según oportunidad del genotipo, sólo se observaron diferencias significativas para afectación de la familia de IP, evidenciándose mayor frecuencia de afectación en genotipos tardíos (22.1%) frente a tempranos (12.5%), valor $p = 0.013$. (Datos no mostrados).

Discusión

Este estudio registra el patrón de aparición de mutaciones de resistencia a medicamentos ARV reportadas mediante el análisis de los genotipos en el estudio de resistencias realizados al momento de la falla, entre los años 2002 - 2015 en Cali, Colombia. Los subgrupos bajo análisis, tanto por periodo como por oportunidad del genotipo, permitieron evaluar y describir el compromiso de las diferentes familias de ARV tras el desarrollo de las MDR. Todo lo cual se realizó, tanto para aquellos genotipos tardíos (posibles fallas virológicas abandonadas), como para los pacientes con genotipos tempranos tras su primer fracaso virológico, cumpliéndose con los lineamientos internacionales y nacionales actuales de genotipificación a partir de la primera falla viral.

Los resultados del presente estudio necesitan mirarse en el contexto colombiano, que es un país de recursos medios, y en relación con las guías para el manejo de VIH/SIDA de Colombia, publicadas en 2006 y 2014 (3, 9).

Para antes de 2006, la elección se sustentaba en la introducción de nuevos medicamentos con mayor potencial

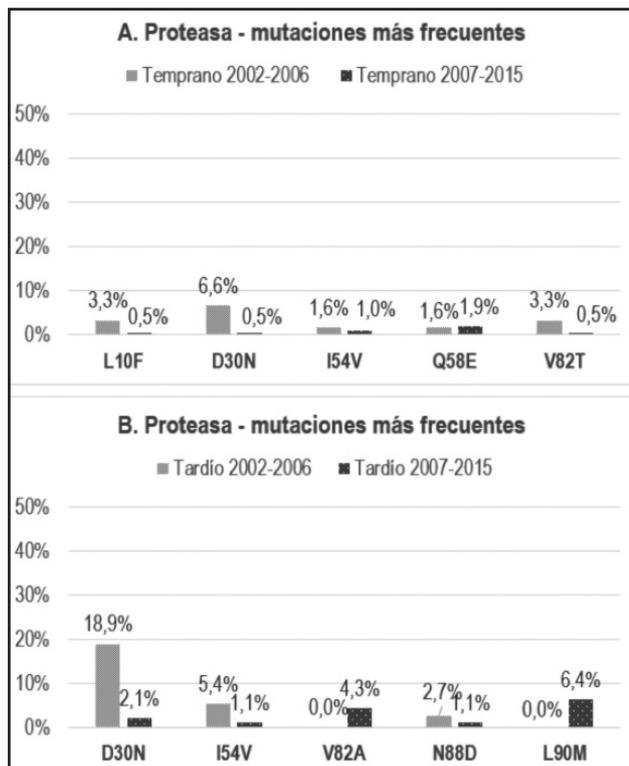


Figura 4. A. Mutaciones más frecuentes encontradas para IP, según periodos y momento de genotipo temprano. B. Mutaciones más frecuentes encontradas para IP, según periodos y momento de genotipo tardío.

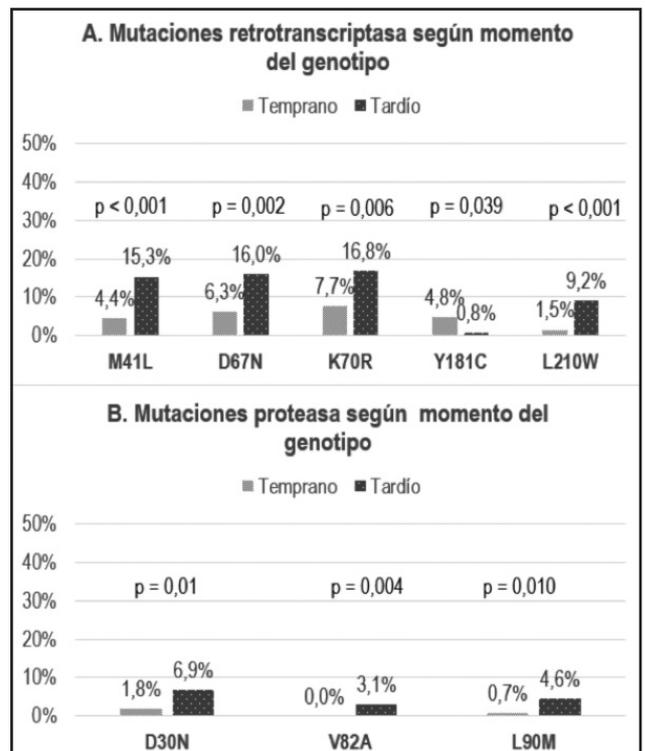


Figura 5. A. MDR más significativas para RT. B. MDR más significativas para IP.

de control viral e inmunológico, sin considerar la posible aparición de resistencias asociada a su uso inadecuado por factores propios del paciente (mala adherencia) o por toxicidad o mala tolerancia de los medicamentos. Ello generaba la necesidad de documentar el fracaso virológico para implementar un tratamiento de rescate efectivo y abrir las posibilidades terapéuticas para los pacientes con VIH.

Las MDR más frecuentemente encontradas en ambos periodos y momentos de genotipificación, fueron la K103N y la M184V en la RT, afectando a las familias de ITINAN e ITIAN, respectivamente y confiriendo distinto nivel de resistencia a los fármacos de las familias correspondientes empleados en los regímenes terapéuticos usados en el país. Se identificó mayor frecuencia de detección de la mutación K103N en el periodo 2007-2015 durante la genotipificación temprana, posiblemente asociada a una mayor exposición a ITINAN tipo EFV y NVP en este periodo. En países de recursos medios-bajos, se ha reportado como combinaciones más utilizadas las de antirretrovirales conformadas por dos ITIAN y uno de tipo ITINAN (10), los cuales concuerdan con la mayor frecuencia de uso en la muestra de pacientes de nuestro estudio, lo cual aporta a la explicación de mayor frecuencia de mutaciones K103N y M184V en la transcriptasa inversa, siendo coherente con el patrón de uso de antirretrovirales en la muestra y en estudios previos (11).

Como se muestra en resultados, también fueron relevantes otras mutaciones con altas frecuencias de aparición que comprometen a los ITIAN (K70R, M41L, D67N, L210W) y a los IP (D30N, L90M), presentes con mucha mayor frecuencia en los genotipos tardíos. Ello refleja una mayor complejidad de MDR para el grupo de genotipos tardíos en ambos periodos en comparación con los genotipos tempranos. El registro de la mutación Y181C que confiere alto nivel de resistencia a todos los medicamentos de la familia de los ITINAN, incluyendo a los nuevos como ETR y RPV, fue significativamente más frecuente en los genotipos tempranos del periodo 2007-2015. Ello se asociaría a la utilización previa de ITINAN como la NVP y EFV, generándose una resistencia cruzada con la ETR y RPV, limitando su uso como alternativa terapéutica de rescate (12).

La resistencia a la familia de ITIAN, fue uno de los principales problemas en la población analizada, no sólo por comprometer las opciones terapéuticas de primera línea, sino también opciones terapéuticas futuras cuando su uso formaría parte de los esquemas de rescate (13-15). Así se observó MDR a ITIAN seleccionadas por tratamientos que incluían medicamentos como AZT, 3TC/FTC, ABC, D4T, DDI y TDF (en menor grado), que reducen la susceptibilidad de los virus resistentes a estos medicamentos; además del tiempo prolongado en el que los pacientes, principalmente con genotipos tardíos, permanecieron en fracaso virológico, favoreció la acumulación de MDR; lo anterior no permite establecer la importancia de un control más frecuente de la carga viral y el uso temprano del estudio

de genotipo de resistencia (16), esperando principalmente que esto conlleve a limitar la acumulación de mutaciones contra ITIAN y de lograrse esto, podría ser factible el uso de esta familia de antirretrovirales en combinación con otra clase de antirretrovirales en un esquema subsecuente.

El compromiso de la familia de los IP fue mayor para los genotipos tardíos, observando una diferencia significativa respecto a la cohorte con genotipificación temprana. La probabilidad de seleccionar MDR a IP ha sido reportada en la literatura como baja debido a su alta barrera genética, siendo necesaria la presencia de varias mutaciones para generar compromiso a los IP (17). Una alta exposición a medicamentos como NFV e IDV de predominio en el periodo 2002-2006, podría explicar la documentación de mutaciones para este grupo en los genotipos tardíos, donde los pacientes en su mayoría habían sido expuestos a múltiples familias de ARV desarrollando fallas complejas.

La acumulación de MDR por documentación tardía de la falla y la mayor exposición a diferentes medicamentos ARV, entre otras causas, podrían conducir a fallas complejas y a la selección de virus multirresistentes a varios ARV. Un metaanálisis reportó que, en pacientes que tomaban medicamentos de las familias ITIAN e ITINAN que se controlaban a intervalos de tres o más meses, el riesgo de acumulación de resistencia a antirretrovirales se aumentaba hasta igualar el de acumulación de resistencia de quienes no se controlaban virológicamente, y adicionalmente se notó que la frecuencia de resistencia a ITIAN e ITINAN aumentaba a medida que se incrementa el intervalo de tiempo en el que se estableció el genotipo (10). Nuestros resultados aportan a la evidencia de la utilidad de realizar los genotipos en el estudio de resistencias tempranamente tras la primera falla virológica para evitar la acumulación de mutaciones.

El objetivo con los esquemas antirretrovirales de rescate se centra en alcanzar nuevamente control virológico sostenido, orientándose en el análisis del perfil de resistencias previo a su instauración. Se debe tomar como pauta la utilización de tres o, al menos dos fármacos activos, incluyendo en su estructura al menos un fármaco de una nueva familia a la que el paciente en falla no haya sido expuesto. La decisión terapéutica debe ser rápida, evitando así la progresión de la infección, la elevación de la carga viral plasmática y mayor compromiso inmunológico (3). Se debe asegurar el corregir factores importantes que se asocian como posibles causales de la falla, ofreciendo al paciente un esquema cómodo, bien tolerado, de escasa toxicidad, siempre basándose idealmente en la documentación de las MDR y la elección de los fármacos según la susceptibilidad del virus a los mismos, y siempre reforzando la adherencia.

Agradecimientos

A la Corporación de Lucha Contra el SIDA por la financiación total del proyecto, así como a los pacientes participantes que permitieron el uso anónimo de la información contenida en sus historias clínicas institucionales y la toma del estudio genotípico.

Referencias

1. **ONUSIDA**, hoja informativa, septiembre de 2017, disponible en: <http://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
2. **Oguntibeju OO**. Quality of life of people living with HIV and AIDS and antiretroviral therapy. *HIV/AIDS* (Auckland, NZ). 2012; **4**: 117-124. doi:10.2147/HIV.S32321.
3. **Ministerio de Salud y Protección Social, Fondo de Población de las Naciones Unidas – UNFPA**. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. GPC-2014- Guía completa ISBN: 978-958-8735-92-4 Bogotá. Colombia Diciembre de 2014, disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_VIH_adolescentes/GPC_Comple_VIHADULTOS_web.pdf
4. **Gómez SM, Olaya P, Díaz FJ**. Resistencia a los medicamentos antirretrovirales en pacientes que reciben tratamiento para VIH-SIDA en Colombia; *Infectio* 2010; **14**: 248-57 - DOI: 10.1016/S0123-9392(10)70118-1. <http://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-articulo-resistencia-los-medicamentos-antirretrovirales-pacientes-S0123939210701181>
5. **Jorge L. Martínez-Cajas, Héctor F. Mueses-Marín, Pablo Galindo Orrego, Juan F. Agudelo, Jaime Galindo Quintero**. Resistencia a fármacos en pacientes en tratamiento antirretroviral. Cali, Colombia, 2008-2010. *Biomédica*. 2013; **33(4)**: 631-42. disponible en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedical/article/view/1462/2331>
6. **Santofinio D, Osorio J, Salinas D, Barreto J, Ramos J, Álvarez L, et al**. Resistencia a medicamentos Anti-rretrovirales (6) en pacientes con segundo fracaso terapéutico en un programa de VIH, Colombia. *Revista Facultad de Salud*. 2014; **6(1)**: 34-39.
7. **Kuritzkes DR, Grant RM, Feorino P, Griswold M, Hoover M, Young R, et al**. Performance Characteristics of the TRUGENE HIV-1 Genotyping Kit and the Opengene DNA Sequencing System. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003; **41(4)**:1594–1599.
8. **Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D, et al**. 2015 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*. 2015 Oct-Nov; **23(4)**: 132-41. <http://www.iasusa.org/sites/default/files/tam/23-4-132.pdf>
9. **Ministerio de Salud y Protección Social**. Guía para el manejo de VIH/SIDA basada en la evidencia Colombia, 2006, disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/GUIA%20PARA%20EL%20MANEJO%20DE%20VIH%20SIDA.pdf>
10. **Gupta RK, Hill A, Sawyer AW, Cozzi-Lepri A, Von Wyl V, Yerly S, et al**. Virological monitoring and resistance to first line highly active antiretroviral therapy in adults infected with HIV-1 treated under WHO guidelines: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009; **9**: 409-17. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70136-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70136-7).
11. **Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D**. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: A systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2008; **47**: 712-22. <http://dx.doi.org/10.1086/590943>.
12. **Vanegas-Otálvaro D, Acevedo-Sáenz L, Díaz-Castrillón FJ, Paula Velilla-Hernández A**. Resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas. *Rev CES Med* 2014; **28(1)**: 91-106. <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v28n1/v28n1a08.pdf>
13. **Kumarasamy N, Madhavan V, Venkatesh KK, Saravanan S, Kantor R, Balakrishnan P, et al**. High frequency of clinically significant mutations after first-line generic highly active antiretroviral therapy failure: Implications for secondline options in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*. 2009; **49**: 306-9. <http://dx.doi.org/10.1086/600044>.
14. **Pere H, Charpentier C, Mbelesso P, Dandy M, Matta M, Moussa S, et al**. Virological response and resistance profiles after 24 months of first-line antiretroviral treatment in adults living in Bangui, Central African Republic. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012; **28**: 315-23. <http://dx.doi.org/10.1089/aid.2011.0127>
15. **Sungkanuparph S, Win MM, Kiertiburanakul S, Phonrat B, Maek-a-nantawat W**. HIV-1 drug resistance at virological failure versus immunological failure among patients failing first-line antiretroviral therapy in a resource-limited setting. *Int J STD AIDS*. 2012; **23**: 316-8. <http://dx.doi.org/10.1258/ijsa.2011.011337>.
16. **Gatell JM, Blanco JL, Alcami J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL, et al**. GESIDA Consensus document on the use of resistance studies in clinical practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001; **19**: 53-60.
17. **Afani S, Gallardo A**. Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chil Infect* 2011; **28** (5): 461-469. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000600011>

