



BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

**HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA.
“DR. EDUARDO VÁZQUEZ NAVARRO”**

**“MUTACIONES DE RESISTENCIA A LOS ANTIRRETROVIRALES EN PERSONAS
QUE VIVEN CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)”**

**TESIS PARA OBTENER
EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
ADRIANA ABIGAIL ACUÑA PEÑA**

**ASESOR EXPERTO
DR. CHRSTIAN HERNÁNDEZ LEÓN**

**ASESOR METODOLÓGICO
DR. JORGE MANUEL RAMÍREZ SÁNCHEZ**



H. PUEBLA DE ZARAGOZA, MARZO 2023.



BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA

“DR. EDUARDO VÁZQUEZ N.”

**“MUTACIONES DE RESISTENCIA A LOS ANTIRRETROVIRALES EN PERSONAS
QUE VIVEN CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)”**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DRA. ADRIANA ABIGAIL ACUÑA PEÑA

ASESOR EXPERTO

DR. CHRISTIAN HERNÁNDEZ LEÓN

ASESOR METODOLÓGICO

DR. JORGE MANUEL RAMÍREZ SÁNCHEZ



H. PUEBLA DE ZARAGOZA, MARZO 2023.



Secretaría
de Salud
Gobierno de Puebla



Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N.
Departamento de Enseñanza e Investigación

FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

INSTRUCTIVO: Este formato será elaborado en original y copia, permaneciendo el original en la Jefatura de Enseñanza y la copia en poder del autor. De faltar algunas firmas no podrá imprimirse la investigación.

Por medio de la presente me dirijo al Comité de Investigación del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N., para informar que autorizo la impresión de Tesis del Protocolo denominado:

MUTACIONES DE RESISTENCIA A LOS ANTIRRETROVIRALES EN PERSONAS QUE VIVEN CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

Con número de registro:

De la Dra. **Acuña Peña Adriana Abigail**

Para la obtención del título de la Especialidad de **Medicina Interna**

Fecha: **Marzo 2023**

Director de Tesis

Dr. Christian Hernández León

Nombre

Firma

Co. Director de Tesis

Dr. Jorge Manuel Ramírez Sánchez

Nombre

Firma

Se autoriza impresión de Tesis

DR. JUAN ALBERTO CARRASCO VILLANUEVA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

FECHA: **Marzo 2023**

Antiguo Camino a Guadalupe Hidalgo 11350 Col. Agua Santa C. P. 72490
Puebla, Pue. Tel. 222 623 10 00 Ext. 245 y 247 Calle xxx
salud@puebla.gob.mx | www.ss.puebla.gob.mx Tel. xxx
www.ss.pue.gob.mx

DENUNCIAS E INCONFORMIDADES
800 466 37 86
PROINTEGRIDAD
prointegridad.puebla.gob.mx



CONTENIDO

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	3
1. GENERALES	3
MARCO HISTÓTICO	3
MARCO CONCEPTUAL	13
MARCO LEGAL	16
2. ESPECIFICOS	21
INICIO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	21
CUANTIFICACIÓN DE CD4+ Y CARGA VIRAL DURANTE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	23
FACTORES PARA RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES	24
MECANISMOS GENÓMICOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIRRETROVIRALES	25
MUTACIONES POR CLASE DE ANTIRRETROVIRAL	29
3. JUSTIFICACIÓN	37
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	37
5. HIPÓTESIS	38
6. OBJETIVOS	38
A. OBJETIVO GENERAL	38
B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
7. MATERIAL Y MÉTODOS	38
A. DISEÑO DEL ESTUDIO	38
B. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN	39
a. Criterios de inclusión	39
b. Criterios de exclusión	39
c. Criterios de eliminación	39
C. ESTRATEGIA DE MUESTREO	39
D. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDICIÓN	40
E. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	46
F. PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN	46
a) FIGURAS Y TABLAS:	46
8. DISCUSIÓN	63
9. CONCLUSIONES	67

10.	RECOMENDACIONES	68
11.	BIOÉTICA.....	69
12.	REFERENCIAS BIBLIO-HEMEROGRÁFICAS.....	69
13.	ANEXOS	73
	a. Formato de recolección de información	73
	b. Dictamen del Comité de ética e Investigación.	74

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

VIH	Virus de Inmunodeficiencia humana adquirida
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida
ARV	Fármacos/terapia antirretroviral
TAR	Tratamiento antirretroviral
HAART	Terapia antirretroviral altamente efectiva
FV	Falla virológica
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention /Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
ONU	Organización Mundial de la Salud
IAS-USA	Antiviral Society
CENSIDA	Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el Sida
CONASIDA	Consejo Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el Sida
ITS/ETS	Infecciones o enfermedades de transmisión sexual
NRTI/INTI/ITIN/ITRAN	Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos
ITRNN/ITINN	Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos
IP	Inhibidores de proteasas
InSTI	Inhibidor de transferencia de la cadena de integrasa
CXR5/CCR5	Correceptor R5
CXCR4	Correceptor R4
gp	Glicoproteína

CV	Carga viral
RT	Transcriptasa reversa
PR	Proteasa
IN	Integrasa
AZT	Zidovudina
3TC/LMV	Lamivudina
ddl	Didanosina
ddC	Zalcitabina
d4T	Estavudina
ABC	Abacavir
TAF	Tenofovir alafenamida
TDS	Tenofovir disoproxil succinato
TxF	Tenofovir alafenamida o disoproxil fumarato
TDx	Tenofovir disoproxilo, cualquier sal (fumarato, succinato, maleato)
FTC	Emtricitabina
NVP	Nevirapina
EFV	Efavirenz
ETV	Etravirina
SQV	Saquinavir
NFV	Nelfinavir
RTV	Ritonavir
IDV	Indinavir
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
ATV	Atazanavir
DRV	Darunavir

RAL	Raltegravir
EVG	Elvitegravir
DTG	Dolutegravir
RAL	Raltegravir
BIC	Bictegravir
MVC	Maraviroc
cobi	Cobicistat
TCD4+	Linfocitos TCD4
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ATP	Adenosín trifosfato
NDP	Ribonucleótidos / nucleótidos difosfatados
dNTP	Desoxirribonucleótidos
TAM	Mutaciones análogas de timidina
NAM	Mutaciones análogas de nucleósidos
DAPY	Diarilpirimidina
TDR	Resistencia a los medicamentos transmitidos
ADR o PDR	Resistencia a los medicamentos adquiridos
DRM	Mutaciones de resistencia a los medicamentos (adquiridas o transmitidas)
A	Alanina
C	Cisteína
D	Aspartato
E	Glutamato
F	Fenilalanina
G	Glicina

H	Histidina
I	Isoleucina
K	Lisina
L	Leucina
M	Metionina
N	Asparagina
P	Prolina
Q	Glutamina
R	Arginina
S	Serina
T	Treonina
V	Valina
W	Triptófano
Y	Tirosina
DT2	Diabetes tipo 2
HAS	Hipertensión arterial sistémica
SALVAR	Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de ARV
ACTG	Cuestionario de adherencia del grupo clínico de SIDA de EUA

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.	Lista de mutaciones en ITIN, ITINN e inhibidores de la cápsula	35
FIGURA 2.	Lista de mutaciones en IP, inhibidores de entrada e InSTI.....	36
FIGURA 3.	Proporción por sexo de la población estudiada.	46
FIGURA 4.	Grupos de edad y sexo	47
FIGURA 5.	Ocupación	47
FIGURA 6.	Estado civil.....	48
FIGURA 7.	Identidad de género	49
FIGURA 8.	Alcoholismo	49
FIGURA 9.	Abuso de sustancias.....	50
FIGURA 10.	Discapacidad.....	51
FIGURA 11.	Escolaridad	51
FIGURA 12.	Comorbilidades.....	52
FIGURA 13.	Uso o exposición previa a fármacos antirretrovirales.	53
FIGURA 14.	Carga viral	54
FIGURA 15.	Conteo CD4+	54
FIGURA 16.	Porcentaje de pacientes con mutaciones en el genotipo en relación con la clase de antirretroviral.	59
FIGURA 17.	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infección por VIH hasta la detección de la falla virológica.	61
FIGURA 18.	Tiempo transcurrido desde la detección de falla virológica y la realización del genotipo viral.	62

LISTA DE TABLAS

TABLA 1.	Esquemas antirretrovirales previos a la detección de la falla virológica.....	55
TABLA 2.	Mutaciones de acuerdo con genotipo viral.	56
TABLA 3.	Esquemas antirretrovirales posteriores al cambio de acuerdo con el genotipo viral	60

RESUMEN

MUTACIONES DE RESISTENCIA A LOS ANTIRRETROVIRALES EN PERSONAS QUE VIVEN CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

Acuña Peña Adriana Abigail, Hernández León Christian, Ramírez Sánchez Jorge Manuel

Objetivo general: Enlistar las mutaciones a ARV más comunes en pacientes atendidos en CAPASITS de enero 2019 a diciembre 2021, y sus características epidemiológicas, las cuales pueden relacionarse a resistencia.

Diseño del estudio: Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

Población participante: Expedientes de pacientes con control en CAPASITS Puebla, con FV y genotipo viral entre enero 2019 y diciembre 2021.

Variables: Sexo, grupo de edad, ocupación, estado civil, identidad de género, alcoholismo, abuso de sustancias, discapacidad, escolaridad, comorbilidad, exposición previa a fármacos ARV, carga viral, TCD4+, mutaciones de resistencia, terapia antirretroviral, tiempo del diagnóstico del VIH a la FV y de FV a la realización del genotipo.

Resultados: Las mutaciones más prevalentes fueron a la clase de ITINN 93.75%, luego a ITIN con 75%, la mutación más prevalente fue M184V/I, seguida de K103N. Se analizaron tres factores, la adherencia al esquema ARV, la tasa de mutación del VIH y la TDR, que intervienen con la resistencia. Para la mala adherencia se encontró que 62.5% consumen alcohol, 37.5% alguna sustancia psicoactiva, 68.75% sin pareja y 12.5% eran analfabetas. Para la alta tasa de mutación 6.25% había tenido exposición previa a fármacos ARV por programas de transmisión vertical, 25% historia de abandono de tratamiento y 12.5% historia de pareja sexual con VIH y uso de ARV. Para la TDR se encontró pacientes hombres que tienen sexo con hombres en 56.25%.

Conclusiones: La mutación más asociada a ITIN fue M184V/I y para ITINN K103N. El consumo de alcohol, sustancias psicoactivas, no tener pareja que sirva de red familiar, el analfabetismo, la exposición previa a fármacos ARV (transmisión vertical, abandono de tratamiento previo e historia de pareja sexual con tratamiento ARV), y las relaciones sexuales sin protección entre hombres que tienen sexo con hombres, se encontraron en similitud con factores de riesgo conocidos para resistencia.

ABSTRACT

ANTIRETROVIRAL RESISTANCE MUTATIONS IN PEOPLE LIVING WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

Acuña Peña Adriana Abigail, Hernández León Christian, Ramírez Sánchez Jorge Manuel

General objective: List the most common ARV mutations in patients treated in CAPASITS from January 2019 to December 2021, and their epidemiological characteristics, which may be related to resistance.

Study design: Observational, retrospective, cross-sectional and descriptive.

Participating population: Patient records with control in CAPASITS Puebla, with VF and viral genotype between January 2019 and December 2021.

Variables: Sex, age group, occupation, marital status, gender identity, alcoholism, substance abuse, disability, education, comorbidity, previous exposure to ARV drugs, viral load, CD4+, resistance mutations, antiretroviral therapy, time of diagnosis from HIV to VF and from VF to genotyping.

Results: The most prevalent mutations were to the ITINN class 93.75%, followed by the ITIN clasee with 75%, the most prevalent mutation was M184V/I, followed by K103N. Three factors were analyzed: adherence to the ARV scheme, HIV mutation rate and TDR, which intervene with resistance. For poor adherence, it was found that 62.5% consumed alcohol, 37.5% some psychoactive substances, 68.75% without a partner, and 12.5% were illiterate. For the high mutation rate, 6.25% had prior exposure to ARV drugs through vertical transmission programs, 25% had a history of abandoning treatment and 12.5% a history of a sexual partner with HIV and use of ARVs. For the TDR, male patients who have sex with men were found in 56.25%.

Conclusions: The mutation most associated with ITIN was M184V/I and for ITINN K103N. Consumption of alcohol, psychoactive substances, not having a partner to serve as a family network, illiteracy, previous exposure to ARV drugs (vertical transmission, abandonment of previous treatment and history of sexual partner with ARV treatment), and unprotected sex between men who have sex with men were found to be similar to known risk factors for resistance.

ANTECEDENTES

1. GENERALES

MARCO HISTÓRICO

Los primeros casos de infección por VIH, antes de ser denominado de esta forma, fueron reportados en Estados Unidos de América (EUA). En 1981 y 1982, la CDC (Centros para el Control de las Enfermedades de Estados Unidos) reportó los primeros boletines relacionados al VIH: el primero se publicó en junio de 1981, donde informaba de 5 hombres jóvenes, homosexuales, previamente sanos, con diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes nombrada como *P. carinii*) confirmada por estudio histopatológico, en 3 hospitales diferentes en California, los 5 pacientes tenían historia actual o anterior de diagnóstico por infección de citomegalovirus (CMV) confirmada y de infección mucosa confirmada por *Cándida*, la hipótesis comentada fue, que a pesar de no contar con una enfermedad o infección confirmada que causara tal inmunosupresión, la única característica que compartían era las prácticas homosexuales, que sugerían la posibilidad de una disfunción celular inmune (1) (2) (3).

A la par, la revista estadounidense *New England Journal of Medicine* (NEJM) publicó en diciembre de 1981, una serie de casos de 11 pacientes jóvenes, con diagnóstico confirmado de neumonía asociada a la comunidad por *P. jirovecii*, de los cuales todos tenían características en común, prácticas homosexuales, uso de drogas intravenosas o ambas, además de mostrar cuentas absolutas de linfocitos T disminuidas, proliferación linfocitaria disminuida, anergia, e inmunidad humoral intacta (4).

El segundo boletín, se publicó en junio de 1982, el cual reportaba 19 casos de residentes homosexuales varones en California con sarcoma de Kaposi y/o neumonía por *Pneumocystis jirovecii* confirmados por estudio histopatológico, quienes previamente se conocían como sanos, como hipótesis mencionaba que, los agentes infecciosos causantes de los mismos eran transmitidos vía sexual y aunque, aún no estaban identificados, eran los causantes de este síndrome clínico llamado “inmunodeficiencia celular adquirida o SIDA” (5) .

En 1983, tras el reconocimiento por varios países del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), Barré-Sinoussi, Luc Montagnier y su equipo, en el Instituto Pasteur, aislaron e identificaron un retrovirus al que denominaron LAV o “virus asociado a la linfadenopatía”, por hallarlo en un paciente con prácticas homosexuales y linfadenopatías de curso crónico, ellos postularon que este nuevo retrovirus era perteneciente a la familia de los virus linfotróficos de células T humanas, antes llamados virus de la leucemia de células T (HTLV, por sus siglas en inglés), su aislamiento se relacionó a un paciente con cuadro clínico compatible con el de SIDA. Lo describieron como un virus ARN, con actividad de

transcriptasa inversa y con un antígeno interno (p25), que no lograron relacionar a las proteínas p24 y p19 del subgrupo HTLV-I, sin embargo, el suero del paciente reaccionó fuertemente al antígeno de superficie presente en las células infectadas con HTLV-I. Lograron propagarlo en cultivos de linfocitos T de un donante y de cordón umbilical humano. Demostrando la disminución irreversible de las células T involucradas y por lo tanto la disfunción de la inmunidad celular (6).

También en 1983, Robert Gallo y su equipo en el Instituto Nacional de Cáncer en EUA, publicaron el aislamiento en sangre periférica del HTLV en un paciente proveniente de EUA y dos pacientes franceses, todos con el síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida. Este retrovirus, de tipo C, contenía las proteínas del core p19 y p24. Al igual que el equipo francés, lograron transmitir el virus a un cordón umbilical humano. La mayor contribución de Gallo, además de la identificación (HTLV-III), fue mantenerlo en cultivo y su contribución a desarrollar el primer test para su detección en suero (7).

Tras la publicación de estos dos últimos artículos, se creó una discusión sobre quien era el verdadero descubridor e identificador del virus, que a partir de 1984 se denominó virus de inmunodeficiencia humana adquirida o VIH, y que para 1985 se secuenció genéticamente. Para el año 2008, les fue otorgado a Barré Sinoussi y L. Montagnier el Premio Nobel en Fisiología y Medicina, el cual compartieron con Harald zur Hausen por el descubrimiento del virus del papiloma humano (8) (9).

Desde su primera descripción formal, en 1981, aproximadamente 30 000 casos de SIDA habían sido reportados por la CDC, de los cuales 5000 fueron reportados en 1985 en comparación con 8113 se reportaron en las primeras treinta y cuatro semanas de 1986, es decir, los casos aumentaban a pesar de que se tenía el conocimiento a nivel científico y a nivel de la población general de la misma, considerándose aún en ese momento, como una enfermedad fatal (10).

En 1983, comenzó el desarrollo de fármacos dirigidos al virus, que surgieron tras la propuesta del NCI (National Cancer Institute, por sus siglas en inglés) y por el NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, por sus siglas en inglés), secundario a la inminente necesidad de un tratamiento contra el mismo, ya declarado emergencia pública mundial por el número de contagios-transmisiones y el número de muertes secundarias al mismo (10).

Los primeros fármacos, surgieron de investigaciones previas en Institutos contra el cáncer, ya que se buscaban fueran antitumorales, al ser estudiados, los investigadores se dieron cuenta que podrían inhibir la replicación del virus, ambos dideoxinucleosidos: 2´3´ dideoxinadosina y 2´3´dideoxicitidina, lograron inhibir el virus in vitro. Así mismo, 3 azido 3 deoxitimidine (AZT) fue puesto en estudios fase II y III (2) (10). En 1986, se publicó en la revista Science la identificación de un nuevo retrovirus humano distinto del descrito anteriormente, en dos pacientes con SIDA en África Occidental, con características biológicas y

morfológicas similares, pero con diferencia en sus componentes antigénicos específicamente en las glicoproteínas de envoltura, el cual identificaron está estrechamente relacionado con el retrovirus de simios (VIScpz), específicamente en macacos, denominado STLV-III Hms, al que llamaron LAV tipo II, que posteriormente sería llamado VIH 2, y secuenciado en 1987 (11).

En 1987, se aprobó por el Comité Internacional para la Taxonomía de los Virus la nomenclatura oficial del virus SIDA (AIDS, por sus siglas en inglés). Al mismo tiempo, y en años posteriores se publicaron un par de estudios sobre el tratamiento ARV con monoterapia.

Para abril de 1987 se conocía claramente que la infección por VIH/SIDA causaba destrucción de TCD4, y por lo tanto infecciones oportunistas a causa de esto. Por lo que el objetivo de tratamiento de la infección por VIH debía restaurar los niveles de linfocitos T, buscando un blanco terapéutico en sus múltiples proteínas de integración y ensamblaje, siendo la investigación más novedosa fármacos que inhibieran el AND polimerasa/ transcriptasa reversa, con 3 azido 3 deoxythymidine o AZT (zidovudina), que in vitro había sido fuertemente capaz de inhibir la replicación del virus, este fármaco había mostrado ser eficaz contra el virus desde 1985, cuando se iniciaron los primeros protocolos en seres humanos, donde se demostró que la efectividad vía oral, con una biodisponibilidad del 60%, era muy similar a la vista vía intravenosa, también se encontró que cruzaba la barrera hematoencefálica con un valor de 55% respecto a niveles en plasma a las 4 horas de la administración, sin embargo, los pacientes presentaban efectos secundarios importantes, predominantemente tras seis semanas de tratamiento, como: cefalea, temblor, confusión y en menor proporción neutropenia y supresión de la hematopoyesis que estaba relacionada a la dosis y a pacientes con infección por VIH avanzada. Los beneficios observados en la recuperación y restauración de la respuesta inmune, con repuesta parcial, reflejados como aumento en el número absoluto de CD4, se observaron en todos los pacientes incluidos, así como mejoría clínica en la respuesta a las infecciones oportunistas. Con la cautela por parte de los investigadores de resistencia a los fármacos por mutaciones por ejemplo en el ADN polimerasa/ transcriptasa inversa (2) (10).

Para Julio de 1987, se publicó en la revista NEJM un estudio doble ciego controlado de la eficacia de AZT en 282 pacientes con SIDA, los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo o 250 mg de AZT cada 4 horas por 24 semanas. A los seis meses el estudio se interrumpió, debido a que era poco ético continuar, ya que se habían registrado 19 muertes para el grupo placebo y 1 muerte para el grupo de AZT ($P < 0.001$), también documentaron la reducción de infecciones oportunistas, se desarrollaron en 45 sujetos que recibieron placebo en comparación con 24 que recibieron AZT ($P < 0.001$), observaron un aumento de células TCD4+ en sujetos que recibieron AZR ($P < 0.001$), sin embargo, a las 12 semanas post inicio del tratamiento estas células se redujeron a los valores pre tratamiento en aquellos pacientes que recibieron AZT. Los investigadores concluyeron que la administración de AZT podría disminuir la mortalidad y frecuencia de infecciones por organismos oportunistas en ciertos grupos de pacientes con SIDA, durante al menos 8 a 24 semanas, que duró el estudio (12).

En 1994, se publicó en la revista NEJM un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado sobre la reducción de la transmisión materno infantil del VIH-I con AZT (el régimen incluía AZT anteparto 100 mg 5 veces al día, AZT intraparto 2 mg/kg/hr vía intravenosa durante una hora, luego 1 mg/kg/hr hasta el parto, y AZT al recién nacido 2 mg/kg cada 6 horas por 6 semanas) versus placebo. Se incluyeron 477 mujeres embarazadas, infectadas por VIH, con recuento de TCD4+ mayores a 200 cel/ml³, traducido, a mujeres embarazadas infectadas pero asintomáticas, que no habían recibido TAR durante ese embarazo, de las cuales 409 dieron a luz a 415 recién nacidos vivos. Las proporciones infectadas (denominadas así por un cultivo positivo para VIH de células mononucleadas de sangre periférica en los recién nacidos) a los 18 meses, según lo estimado por las curvas de Kaplan-Meyer fueron de 8,3% en el grupo AZT y del 25,5% en el grupo placebo, lo que corresponde a una reducción del 67.5% en el riesgo de transmisión del VIH (P:0,00006). Por lo que concluyeron que, en mujeres embarazadas asintomáticas con infección por VIH, el régimen de AZT ya descrito, redujo el riesgo de transmisiones del VIH materno infantil en 2/3 (13).

En abril de 1994 se tiene registro en NEJM de las primeras cepas resistentes de VIH-I a AZT en pacientes tratados con este fármaco durante seis meses o más. Se reportó a un hombre de 20 años, previo a ser sintomático se conocía como sano, el cual desarrolló astenia, fiebre, linfadenopatías generalizadas y odinofagia en el transcurso de 10 días. El paciente no había recibido tratamiento ARV, sin embargo, una de sus parejas recientes que era seropositiva a VIH recibía tratamiento con AZT. El suero de este paciente fue positivo para Anticuerpos (Ac) VIH-I por ELISA (inmunoensayo ligado a enzimas) y para bandas p24, p66, gp120 y gp160 débilmente reactivas, a la par se midieron niveles séricos de AZT los cuales se encontraron negativos por radioinmunoensayo, la cepa aislada contenía una mutación en la posición 215 del gen de transcriptasa inversa la cual se ha relacionado a resistencia a AZT. Su citometría hemática mostraba leucocitosis de los cuales 80% eran mononucleares con rasgos morfológicos atípicos marcados. Por lo que se realizó el diagnóstico de probable infección retroviral aguda, iniciándose AZT a dosis de 500 mg/día. Sin embargo, el paciente regresó tres meses posteriores refiriendo fiebre persistente, al interrogatorio se confirmó que había disminuido la dosis de AZT recetada a su egreso de la primera hospitalización, sus TCD4 eran 314 cel/ml y se encontraron bandas adicionales p17, p31, p51 y gp41. Por lo que se inició un tratamiento con AZT 500 mg/día a los 11 meses se recuento de TCD4 fue 300 cel/ml y una relación 0.18 con TCD8, por lo que se sustituyó la terapia por didanosina. A los 15 meses de su primera visita su recuento de TCD4 era de 457 células (14).

Como conclusiones del estudio anterior, determinaron que, a pesar de que el paciente previo al diagnóstico de infección retroviral aguda nunca había recibido AZT, una de sus parejas si la había recibido, por lo que sugirieron que el paciente adquirió un virus con resistencia a AZT mediante transmisión horizontal. En el artículo también hacen mención que 89% de las personas infectadas con VIH que recibían TAR a largo plazo con AZT y el 31% de las personas que recibían TAR con AZT en etapa temprana albergaban clones resistentes 12 meses después del inicio de la TAR con monoterapia con AZT. Los autores también hicieron mención de virus VIH-I resistentes a didanosina y zalcitabina (14).

En 1995 la FDA aprobó el uso de saquinavir, que fue el primer fármaco inhibidor de proteasa (IP), no se aprobó para uso en monoterapia ya que no mostraba disminución significativa de la carga viral cuando se usaba de esta manera, además del desarrollo de mutaciones 48V y/o 90M. Fue usado en triple terapia junto con AZT y zalcitabina y demostró a las 24 semanas de uso, mayor reducción de CV y aumento de CD4+ en comparación con doble terapia, sin embargo, a las 48 semanas de tratamiento con este triple esquema los niveles de CV y CD4+ regresaban a niveles parecidos antes del inicio del ARV, en relación con la inadecuada absorción por tener primer paso hepático en el citocromo P450, por lo que posteriormente fue reformulado para mejorar la absorción. Un año después se aprobó el ritonavir, otro IP, con resultados parecidos a saquinavir, como monoterapia descendía rápidamente la carga viral, sin embargo, tras 12 a 16 semanas de uso los niveles de CV y CD4+ volvían a valores iniciales, y se relacionó a mutaciones en las posiciones 46I, 54V, 82 y 84, cuando se uso en triple terapia los niveles de CD4+ aumentaban y la CV disminuía 2 log, con el limitante de las reacciones adversas relacionadas, que restringían su uso prolongado (efectos gastrointestinales, parestesias, elevación de las transaminasas y de los triglicéridos (15).

En 1996 se describieron variantes del VIH-1 con sensibilidad reducida in vitro a AZT, las cuales estaban conferidas por mutaciones específicas a la transcriptasa inversa (principalmente aminoácidos sustituidos en los codones 41, 67, 70, 215 y 219, algunas se detectaban incluso tras seis meses de TAR, principalmente el 215), que surgían del tratamiento prologando, enfermedad de larga data y recuento disminuido de TCD4. Se describió que estas mutaciones no eran aleatorias y que seguían un patrón ordenado, la primera en aparecer es en el codón 70 donde se reemplaza lisina por arginina (K70R), luego T215Y, tras aparecer M41L la población K70R disminuye; con el descubrimiento de que la unión genética de las mutaciones de codón 41 y el codón 215 representa el desarrollo de cepas significativamente resistentes (16) (17) (18).

Se demostró que el codón 70 mutado transmitido, persistía incluso después de 1 año tras la infección, aún en ausencia de TAR con zidovudina en el paciente que contrajo la infección con el virus mutado. Este nuevo estudio publicado en *The Journal of Infectious Diseases* (JID, por sus siglas en inglés), tenía como objetivo comparar el recuento de TCD4 al momento de la infección aguda y al año, la duración de la sintomatología en la primoinfección, si existía progresión más rápida, así como la persistencia de resistencia a AZT tras 1 año de la adquisición del virus, en pacientes infectados con cepas salvajes de VIH-1 mutado. Encontrando que 14 de 15 aislamientos eran de tipo salvaje en el codón 215, resistente a AZT. La persistencia de la resistencia a AZT en los pacientes con virus salvaje mutado, fue 3 de los 5 estudiados, los otros 2 revirtieron el tipo salvaje a las 48 y 52 semanas tras tratamiento. El recuento de TCD4 al primer mes de seroconversión y al año, no fue diferente estadísticamente significativo, entre virus mutado y el no mutado. La duración de la primoinfección (periodo sintomático) tampoco fue estadísticamente significativo diferente entre ambos grupos estudiados, mutado y no mutado (18).

En 1996 se llevó a cabo la XI Conferencia Internacional para el estudio del SIDA, realizada en Vancouver, la cual tuvo gran relevancia científica, ya que se tocaron temas específicos, como la importancia de la terapia antirretroviral combinada para el éxito del tratamiento, que debía incluir idealmente inhibidores de proteasas (IP) para ese momento saquinavir (introducido como terapia ARV en 1995) y posteriormente ritonavir e indinavir, más un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, así como el papel del ARN plasmático cuantitativo (qARN por sus siglas en inglés) como predictor de los resultados clínicos (19).

En la IX Conferencia Internacional para el estudio del SIDA se trataron los resultados de dos estudios clínicos previamente presentados, que mostraron que la combinación de dos fármacos ARV reduce el riesgo de progresión de la enfermedad, incluido el desenlace fatal. El primero fue el estudio CPCRA007, en el que se incluyeron 1113 pacientes y fueron seguidos 34 meses, hubo tres brazos de tratamiento estudiados (ZDV, ZDV+ddi, ZDV+ddC) en donde los pacientes naive a zidovudina tuvieron una tasa de progresión más lenta, sobre todo en combinación con ddi, con una $P < 0.01$ (19).

El segundo ensayo fue Roche NV14526 donde se comparó saquinavir en monoterapia y la combinación ddC y saquinavir (SQV), se estudió a 978 pacientes, uno de los criterios de inclusión fue la toma previa de ZDV, la mediana del conteo basal de CD4 fue de 160-180 $\times 10^6/l$, y un 16% tenían diagnóstico de enfermedad avanzada por VIH al momento del ingreso. Los resultados obtenidos fue una reducción del 53% en la progresión de la enfermedad definitoria de SIDA y reducción del 72% en la mortalidad en el brazo de terapia combinada. Sin evidencia de diferencia entre ambos brazos en el tiempo, de criterios definitorios de SIDA y la muerte (19).

También se comentó el resultado de un metaanálisis de cuatro ensayos fase II que comparaban ZVD y 3TC versus zidovudina en monoterapia, o frente ZVD más ddC, donde se mostró una reducción del 65% en la progresión a un evento definitorio de SIDA en la rama de combinación con 3TC (19).

Durante la misma Conferencia Internacional, se expusieron los resultados de varios ensayos clínicos que demostraban la disminución de qARN plasmático y el aumento cuantitativo de TCD4+ tras la terapia triple combinada (zidovudina más 3TC más nelflinavir o con la combinación zidovudina, ddi más un inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de nucleósido como nevirapina), manteniendo estos niveles indetectables hasta la semana 36 posterior al inicio del mismo, y hasta 60% de los pacientes mantenían niveles plasmáticos de qARN indetectables al año de seguimiento, en caso de buena adherencia al tratamiento ARV. Se demostró que si durante la terapia ARV, a la semana ocho de iniciada, hubo una disminución de qARN, se tenía un resultado clínico significativamente mejor (19).

El 5to Taller Internacional sobre drogas contra el VIH se llevó a cabo en Whistler en el mismo año, 1996, en el que se discutieron temas de relevancia en cuanto a resistencia a los antirretrovirales. Se describió que la resistencia a zidovudina es suprimida por mutaciones que confieren resistencia a foscarnet,

delavirdina in vitro y d-dioxolano-guanosina. La disminución de la resistencia, secundario a menos mutaciones genotípicas, se informó con combinación triple de ARV con zidovudina, ddl e indinavir, en pacientes naive. También se mostró que las mutaciones antes descritas, pueden desarrollarse en presencia de supresión de los niveles plasmáticos de qARN. Sin embargo, en pacientes con monoterapia con zidovudina hubo menos mutaciones que aquellos tratados con alguna combinación que llevara la misma, lo que llevó a determinar que las mutaciones genotípicas en estos pacientes aparecen antes, encontrando que a las 48 semanas más del 90% de la población del virus tenía genotipo resistente y solo el 20% de los tratados con monoterapia la tenía (19).

Se describió la multirresistencia a análogos de dideoxi-nucleósidos en pacientes con terapia combinada de larga data (dos o más análogos de nucleósidos por más de seis meses), asociándose a la mutación del codón 151, que produce disminución en la sensibilidad a zidovudina, ddC, ddi y D4T (19).

Durante la década de los 90, se describieron mutaciones en la RT (transcriptasa reversa) que podían generar supresión de la resistencia previa a AZT, y combinaciones que conferían co-resistencia. En pacientes que habían generado mutaciones de resistencia a AZT y por tal motivo se hizo el cambio a ddl, generaron nuevas mutaciones de resistencia ahora a ddl (L74V), sin embargo, al realizar nueva secuenciación genética se descubrió que estas nuevas mutaciones habían generado una supresión de la resistencia previa de AZT cuando estaba en relación con T215Y, así mismo la mutación Y181C en relación a M41L y T215Y se relacionan a esta supresión de resistencia a AZT. La mutación M184V que también suprime la resistencia a AZT, se produce por el uso de 3TC y FTC, y confiere un grado de resistencia a ddl y ddC. Mientras que otras, como la mutación a ddl (L74V) más la mutación Y181C dan lugar a resistencia múltiple, generando virus resistente a ddl y a los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (16).

Efavirenz fue desarrollado por DuPont Pharmaceuticals, un ITINN de primera generación, en 1997 comenzaron estudios clínicos para determinar su eficacia en pacientes que vivían con VIH, para la 12ª Conferencia Mundial sobre SIDA en 1998 se presentó un estudio de 8 pacientes donde se demostró que Efavirenz (EFV) en combinación doble o triple con otras clases de ARV reducía el nivel de viremia en plasma. La FDA lo aprobó en junio de 1998 a dosis de 600 mg/día (3 cápsulas de 200 mg, una vez al día), sin embargo, las reacciones adversas eran múltiples, por ejemplo, síntomas neuropsiquiátricos y alteración de la función hepática. Años más tarde, se llevaron a cabo estudios para determinar seguridad y eficacia de Efavirenz a dosis diferentes, ENCORE I, estudio de no inferioridad, que determinó que la dosis estándar de 600 mg podía reducirse a 400 mg sin que perdiera efectividad, manteniendo la supresión viral a la semana 48 y que siguió hasta la semana 96, junto con TDF/FTC. Efavirenz, como los demás ITINN sobre todo de primera generación, tienen una baja barrera genética, lo que los hace tener alta incidencia en mutaciones de resistencia a este grupo de ARV, pero también a los ITIN. Hasta 2018 fue el esquema ARV de primera línea recomendado por la OMS para pacientes que viven con VIH-1 (20).

Para 1999 Nelfinavir un IP fue aprobado por la FDA con un régimen de dosificación de 2 veces al día, siendo en combinación con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos un estándar de tratamiento para este año, a las 28 semanas de uso suprimía la CV y mantenía los linfocitos TCD4+ en niveles adecuados, en 76% de los pacientes, siendo además bien tolerado. La mutación de resistencia a este ARV se produce en 30N, sin embargo, no conduce a resistencia cruzada, también se relaciona a mutaciones en el codón 88 que si afecta la susceptibilidad a otros IP. Al ser suspendido por falla virológica, se relaciona a la génesis de amplia resistencia de clase. Para evitar la resistencia a IP en clase, se crearon 2 estrategias, la primera fue incrementar el nivel de IP en el plasma del paciente, combinando un IP diferente con ritonavir a dosis bajas, con el fin de aumentar la barrera genética, y de aumentar la biodisponibilidad y vida media de esta clase de fármacos, y la segunda estrategia fue desarrollar nuevos IP. Para el año 2000 la FDA aprobó la combinación lopinavir/ritonavir, en combinación con otro IP el ritonavir aún en dosis no terapéuticas es suficiente para mejorar la farmacocinética relacionada al P450 de los IP, y con pocos efectos adversos en relación a la misma dosis baja, a las 48 semanas de uso en combinación con estavudina y lamivudina, 75% de los pacientes habían suprimido el ARN viral (<40 copias) y el recuento de CD4+ aumentó por encima de 200 cel/mm³, además de la baja incidencia de resistencia a lopinavir, las mutaciones relacionadas 32I, 47A, 46I, L33F, I54V y V82A, o combinaciones en L76V, M46I, V82A y A431V (15).

En 2003 se aprobó el uso de Atazanavir por la FDA, fue el primer IP usado para dosificación de una vez al día, sin potenciar a dosis de 400 mg mostró aumento de CD4+ >200 cel y supresión viral en pacientes naive. Atazanavir potenciado demostró no inferioridad a lopinavir/ritonavir 2 veces al día en pacientes naive en terapia triple con tenofovir/emtricitabina, y si menos incidencia de efectos adversos en relación con perfil lipídico y evacuaciones diarreicas. Atazanavir no potenciado fue inferior a lopinavir/ ritonavir (LPV/r) en pacientes con historia de uso previo de IP, por lo que su uso en estos casos no está aprobado. La supresión virológica, al comparar Atazanavir potenciado y LPV/r, ambos en terapia triple, fue de no inferioridad. Las mutaciones de resistencia relacionadas a Atazanavir no potenciado son I50L, y aquellas a Atazanavir potenciado, que confieren resistencia cruzada son I84V, L90M, A71V/T, N88S/D y M46I (15).

En 2003 la FDA aprobó el primer inhibidor de entrada/fusión la Enfuvirtida para pacientes con infección avanzada por VIH con evidencia de replicación viral y en tratamiento ARV con otros fármacos, en combinación con otros ARV (2).

Darunavir (DRV), un nuevo IP, fue aprobado en 2006 inicialmente fue creado para inhibir cepas resistentes, sin embargo, su gran potencia antiviral y buen perfil de eventos adversos incrementó su uso. El ensayo Artemis publicado en 2008, comparó la no inferioridad en pacientes naive de DRV/r (Darunavir/ritonavir) a dosis de 800/100 mg una vez al día frente a LPV/r a dosis 800/200 mg una vez al día o 400/100 mg dos veces al día, ambos esquemas junto a tenofovir 300 mg y emtricitabina 200 mg una vez al día, a las 48 semanas se demostró que DRV/r no es inferior a LPV/r en la recuperación y mantenimiento de conteo de

CD4+, siendo DRV/r superior en pacientes con cargas virales altas al inicio del tratamiento ARV (>100 000 copias/ml), además se asoció a menos incidencia de efectos adversos gastrointestinales grado 2-4 y menor efectos adversos en el perfil lipídico (21).

Para 2009 se habían llevado a cabo 3 ensayos Power 1, 2 y 3 que buscaban comparar en pacientes con experiencia en tratamiento la eficacia y seguridad de DRV/r frente a otros IP potenciados, a las 96 semanas de tratamiento pacientes no naive que tenían CV ≥ 1000 copias/ml y ≥ 1 mutación primaria de IP fueron aleatorizados para recibir DRV/r 600/100 mg dos veces al día + un régimen de base, versus otro IP, como resultados en Power 1 y 2, 39% pacientes a la semana 96 alcanzaron ARN viral <50 copias/mL vs 9% en el otro grupo y el recuento de CD4+ fue de 133 células/mm³, en Power 3 (estudio de un solo brazo) 42% de los pacientes alcanzó CV <1 copia/mL y 103 cel/mL a las 96 semanas, además los efectos adversos grado 2-4 resultaron en una incidencia de 2%, y fueron sobre todo gastrointestinales (diarrea, vómito, náuseas) y dolor de cabeza. Reflejando una alta barrera genética intrínseca de DRV frente a otros IP potenciados (22) (23). Con estos estudios Power se pudieron agrupar datos de resistencia a DRV/r en pacientes no naive y se determinó una lista de mutaciones asociadas a una respuesta disminuida a DRV: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V y L89V (15).

En 2007 se aprobó el primer antagonista del correceptor CCR5, Maraviroc (MVC) para pacientes con infección por VIH con tropismo a este correceptor, este fármaco tiene una estructura helicoidal y pertenece a la familiar de receptores transmembrana de 7, su mecanismo de acción es mediante su unión hidrofóbica entre los bucles extracelulares y los dominios transmembrana superiores, inhibiendo la unión de gp120, siendo capaz de unirse a quimiocinas como CCL3, CCL4 y CCL5. El tropismo se estudió en el ensayo Trofile donde se administraron 100 mg/dos veces al día, resultando en una disminución media de $\geq 1.6 \log^{10}$ de la CV. En los ensayos Motivate 1 y 2 se evaluó la eficacia y seguridad, se agregó Maraviroc a un régimen optimizado de tratamiento, en pacientes con experiencia a ARV y tropismo a CCR5, los pacientes fueron aleatorizados a placebo o a Maraviroc 1 o 2 veces al día junto con un esquema optimizado de ARV, luego de 48 semanas se obtuvieron estos resultados: los pacientes tratados con MVC tuvieron una mejoría virológica (cambio medio en los niveles de ARN fue $-0.79 \log^{10}$ copias/ml en el grupo placebo y $-1.79 \log^{10}$ MVC 1 vez al día y $-1.84 \log^{10}$ MVC 2 veces al día, $p < 0.001$), respuesta inmunológica (ARN viral plasmático indetectable en 43% MVC 1 vez al día y 46% MVC 2 veces al día, contra 17% que recibieron placebo, $p < 0.001$) y un aumento medio en el recuento de CD4+ de 124 cel/ul MVC 2 veces al día, 116 cel/ul MVC 1 vez al día versus 61 cel/ul con placebo, $p < 0.001$), mientras en efectos adversos no hubo diferencia entre ambos brazos, sin diferencia significativa en las pruebas de función hepáticas. La resistencia a MVC puede deberse a diversos mecanismos, como: la selección de una variante CXCR4 minoritaria preexistente que resulte en tropismo por el mismo o desarrollo de nuevas mutaciones (baja prevalencia, para las mutaciones en pacientes sin tratamiento previo al mismo es de alrededor del 2%) que permiten al virus usar los correceptores CXCR4 (cambio de tropismo), mutaciones (en la región V3 de la gp120) que permitan al virus usando los correceptores CCR5 a pesar del fármaco (2) (24).

A finales del 2007, la FDA aprobó Raltegravir (RAL) el primer inhibidor de transferencia de la cadena de integrasa (InSTI). La importancia de los InSTI radica en que son inhibidores catalíticos de la cadena de integrasa (IN) y actúan quelando los iones metálicos divalentes en el núcleo catalítico de ésta. Fue aprobado en este año como tratamiento ARV (no en monoterapia) en dosis de 400 mg 2 veces al día, para pacientes con experiencia en uso de ARV, y para el 2009 fue aprobado por la FDA para tratamiento de primera línea en estos pacientes. Para marzo 2008 fue aprobado Elvitegravir (EVG), y para 2012 fue aprobado su uso en combinación en una sola tableta con EVG/COBI/FTC/TDF a dosis de 1 tableta al día. Durante la investigación de estos fármacos se descubrieron mutaciones primarias a estos fármacos, en los codones T66, E92, Y143, Q148 (H/R/K), N155H, E138 (A/K), G140 (A/S), T66A con susceptibilidad variable a RAL y EVG, así como mutaciones secundarias en los codones S230 y R263 (25). Se encontró que mutaciones como Q148K junto con E138K y G140A reducen la susceptibilidad a RAL más de 100 veces, además de mutaciones cruzadas a estos dos InSTI (2).

En 2011 la FDA aprobó Rilpivirina (RPV) un ITINN de segunda generación con un compuesto DAPY (diarilpirimidina) añadido, que favorecía menor resistencia a las mutaciones de este grupo, además con una vida media (VM) larga y un mejor perfil de seguridad en comparación con los ITINN de primera generación y otros ITINN de segunda generación como la Etravirina. En 2011 se aprobó en co-formulación con FTC y TDF, y en 2016 con FTC y TAF (2).

Shionogi & Co y ViiV Healthcare desarrollaron un nuevo InSTI de nueva generación, el Dolutegravir (DTG) que llegó al mercado en 2013. DTG mostró una gran actividad contra el virus en pacientes resistentes a RAL, sin la necesidad de estar potenciado y con la facilidad de una sola toma al día. Demostrando que posee una alta potencia contra cepas resistentes a RAL y EVG. En 2018 se aprobó Bictegravir (BIC) otro InSTI de alta barrera genética desarrollado por Gilead Sciences. (2).

Cabotegravir fue aprobado por la FDA en diciembre del 2021 en combinación con Rilpivirina para pacientes adultos con infección por VIH tipo 1 con supresión virológica, sin historia de falla virológica y sin resistencia sospechada o corroborada a alguno de estos 2 ARV. Está disponible en solución oral y en inyectable de liberación prolongada, que se aprobó como profilaxis previa a la exposición (PrEP) (26).

En México, el primer caso reportado de infección por VIH/SIDA, se reportó en el año 1993, desde entonces y hasta el 2016 existe un número acumulado de 250 761 personas que han tenido la infección o han desarrollado infección avanzada por VIH (27).

Para el año 2016 en México, se contaba con una historia acumulada de resistencia primaria a ARV importante, que disminuía la sobrevivencia global del paciente que vive con VIH, dicha situación no era permisible, sobre todo en el contexto de que los pacientes no contaban con un genotipo de base. Por lo que para el año 2019, se creó la Estrategia de Triple Optimización de tratamiento Antirretroviral para

establecer esquemas de tratamiento ARV de primera línea acorde a recomendaciones mundiales actuales del manejo de VIH (28).

En el 2020 se estudió la prevalencia de resistencia adquirida a fármacos ARV del virus circulante, en la Ciudad de México y el Estado de México, se incluyeron todos los pacientes registrados en SALVAR, que cumplían con la definición de falla virológica, analizando 270 secuencias, lo que se encontró fue que la resistencia a EFV/NVP fue del 46.8%, a los ITAN del 40.5%, a los IP incluidos ATV, LPV y DRV, fue del 1.9%, a los InSTI fue del 3.9%, con 2.7% a BIC o DTG, mientras que la resistencia simultánea en el gen RT se presentó en 31.6% (29).

MARCO CONCEPTUAL

El VIH (virus de inmunodeficiencia humana adquirida) es un retrovirus, lo que le otorga la capacidad de integrar su DNA (ácido desoxirribonucleico) al genoma del huésped. Después de entrar al organismo huésped, ingresa a la célula diana a través de un receptor primario el CD4, y sus correceptores CXCR4 y CCR5, mediante la interacción con la glicoproteína de envoltura 120 (Env/ gp120), estas interacciones inducen la activación de la proteína de fusión (gp41) y así la fusión de la membrana viral y la celular, el ARN se transcribe inversamente en el ADN del virus, para luego integrarse al DNA del huésped, paso mediado por enzimas del huésped (mediante la ADN polimerasa dependiente de ARN o transcriptasa inversa), donde el DNA del virus se transcribe a ARNs virales, produciéndose la transcripción en el citoplasma, y mediante las poliproteínas virales Gag y Gag-pol se producen movimiento de la membrana celular donde se produce el ensamblaje, gemación y maduración de los viriones, y así la liberación de éstos, en un ciclo sin fin (2) (30).

La entrada del VIH a la célula huésped, como se mencionó está asociada a pasos específicos. La proteína gp120 de la envoltura viral interactúa con una proteína CD4+ de la superficie celular, resultando en un cambio conformacional de la gp120, que luego se une a un 2do receptor, ya sea CCR5 o CXCR4. El cambio que sufre gp120 provoca la exposición de gp41 de la envoltura y la posterior penetración de su N-terminal a través de la membrana de la célula, que permite la fusión entre el virión y la célula (2). Los correceptores CCR5 y CXCR4 pertenecen a la familiar de receptores de segmento de 7 transmembrana acoplados a proteínas G (GPCR) (2).

Las 3 enzimas esenciales para que se lleve a cabo este proceso son la transcriptasa inversa (RT), la proteasa (IP) y la integrasa (IN), todas codificadas por el gen viral pol.

La IP es una proteasa aspartil que escinde los polipéptidos Gag y Gag-pol con el fin de generar proteínas estructurales y enzimas virales, proceso que ocurre durante el ensamblaje y formación de partículas virales

maduras. Consta de 2 subunidades iguales de 99 aminoácidos, con un sitio activo, que se encuentra en la interfaz del dímero con cada monómero en un residuo catalítico único, de ácido aspártico (D25 y D25')

La IN es una proteína formada por 288 aminoácidos, y contienen 3 dominios funcionales: el dominio N-terminal o NTD, el dominio catalítico nuclear o CCD (que contiene 3 residuos catalíticos: Asp64, Asp116 y Glu152, su importancia radica en coordinar iones metálicos divalentes necesarios para la transferencia de hebra) y el dominio C-terminal o CTD. De esta forma, media 2 reacciones durante la replicación viral: 1) procesamiento de 3' end (3'EP) en ambos extremos del ADN bicatenario viral y 2) la transferencia de hebra (STF) que une el ADN viral al ADN cromosómico, formando un ADN proviral integrado y funcional (25).

La integrasa cataliza la inserción de ADNc proviral previamente sintetizado del genoma del ARN viral en el genoma de las células infectadas, este proceso consta de 2 pasos: 1) el procesamiento 3', consiste en la preparación del ADN proviral para la integración mediante el recorte mediado por la integrasa de los extremos 3', permaneciendo unida como un complejo multimérico o complejo de pre integración (PIC) que es capaz de entrar al núcleo, una vez dentro la integrasa cataliza la inserción de ADN proviral en los cromosomas del huésped, proceso denominado "transferencia de hebra" en donde los extremos del ADN proviral 3'OH son ligados al fosfato 5'ADN del cromosoma de la célula del huésped, y 2) la transferencia de cadena de ADN, donde las enzimas de la célula huésped completan el proceso de integración, lo que resulta en un provirus estable (2).

Una de las características únicas de esta infección viral es la alta tasa de variación/error, que se refiere en el orden de una mutación por los eventos de replicación que lleva a cabo. Esta alta tasa de error y replicación continua viral conducen a una amplia variación del VIH-1. Por ejemplo, el gen de envoltura, que codifica las proteínas que se unen a CD4, CXCR4 y CCR5, puede tener múltiples mutaciones (30).

Tras el contacto del VIH en la sangre del huésped, se asocia una fase sintomática de corta duración o también llamada infección primaria o aguda, que se caracteriza en la mayoría de los pacientes por fiebre, linfadenopatía generalizada, dermatosis inespecífica, mialgias, artralgias y malestar general, y en casos menos comunes se asocia a meningitis, toda esta fase también llamada síndrome retroviral agudo, por su parecido con otras enfermedades sobre todo de tipo infeccioso viral. En este punto de la infección, los niveles en plasma de ARN del virus suelen estar muy elevados, aproximadamente $10^6 - 10^7$ copias/ml, la gravedad de la sintomatología suele estar en relación con la carga viral. Tras la activación de la respuesta inmune, la carga viral disminuye algo así como 100 veces hasta llegar a una meseta conocido como punto de referencia viral, en el que el sistema inmune logra cierto grado de control de la infección, en el que la replicación viral se vuelve estable, pudiendo durar años en este estado, causando múltiples cambios y alteraciones a todos los niveles del organismo infectado, como son la disminución lenta pero progresiva de los linfocitos TCD4 y una serie de anomalías inmunes, que vuelven a este virus un problema de salud pública (30).

La infección por virus de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH) es un problema de salud mundial. Las estadísticas mundiales según ONUSIDA, sobre esta infección en el año 2019 y hasta Junio 2020, mostraron que 38,0 millones de personas vivían con VIH en todo el mundo, 1,7 millones de personas contrajeron infección por VIH, y 690.000 de personas fallecieron a causas relacionadas a la infección; siendo las regiones de África oriental y meridional, las que registran un mayor número de casos 20,7 millones, seguidas de Asia y el Pacífico, África Occidental y Central, Europa Occidental y Central, y América del Norte, y América del Norte, con 5,8 millones, 4,9 millones, 2,2 millones y 2,1 millones de personas respectivamente. (31) Desde el inicio de la pandemia del VIH, y hasta el cierre según ONUSIDA en junio 2019, 75,7 millones de personas contrajeron la infección, y 32,7 millones de personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas (31) (32).

La mortalidad secundaria a enfermedades relacionadas a disminuido a lo largo del tiempo secundario al uso de la terapia antirretroviral (TAR), estadísticas de ONUSIDA muestran que para el año 2000 las muertes relacionadas con el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida) fueron de 1,4 millones de personas, a diferencia de las 690,000 personas que fallecieron en 2019/junio 2020 por la misma causa. Esta disminución en la mortalidad está relacionada, al número de personas con acceso a la terapia antirretroviral, que para el año 2000 fue de 590,000, y para el año 2019/ Junio 2020 fue de 25,4 millones de personas (31).

Las estadísticas mundiales de acuerdo a ONUSIDA al cierre de junio 2020 informaron que hay 26,0 millones de personas con acceso a terapia antirretroviral, lo que refleja la disminución de las infecciones oportunistas relacionadas al VIH, las cuales son una de las causas de mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Desde 1998 estas infecciones asociadas a la infección por VIH han disminuido en 40%, para 2019 se produjeron a 1,7 millones de nuevas infecciones oportunistas relacionadas, en comparación con las 2,8 millones diagnosticadas en 1998 (31). El porcentaje de personas diagnosticadas con VIH que reciben tratamiento antirretroviral, varía según la región geográfica, en África Oriental y Meridional es del 72% (siendo hasta del 95% para evitar la transmisión materno infantil), en Oriente Medio y África Septentrional solo el 38% (siendo 30% del total para evitar la transmisión materno infantil), y en América Latina el 60% (74% correspondientes a evitar la transmisión materno fetal) (31).

En México, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH, según el informe histórico de VIH al cierre del 2022 reporta un total de 347,794 casos notificados desde al año 1983, con un número de 14,093 en el año 2022. Siendo los estados de la república mexicana con mayor número de casos registrados de 1983 al año 2022, Ciudad de México, Estado de México y Veracruz, con una proporción de casos respecto al total de 13.5, 10.1 y 9.3% respectivamente. Por otra parte, las defunciones reportadas para el año 2020 fueron un total de 4,557 , con una tasa de mortalidad por cada cien mil habitantes de 3.5 (33).

La distribución según grupo de edad y sexo de 1983 al año 2022 en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH, en el grupo de edad de 20 a 24 años un 81.6% corresponde a hombres y el 18.4% a mujeres (14.1% en el total para hombres y mujeres), en el grupo de edad 25-29 años un 84.3% corresponde a hombres y 15.7% a mujeres (20.2% del total), en el grupo de edad 30-34 años 83.7% corresponde a hombres y 16.3% corresponde a mujeres (18.6%), en el grupo de edad de 35- 39 años 82.7% corresponde a hombres y 17.3% a mujeres (14.3), en el grupo de 40- 44 años 81.7% corresponde a hombres y 18.3 a mujeres (10.3 del total), en el grupo 45 – 49 años 80.6% corresponde a hombres y 19.4 a mujeres (7%), en el grupo 50- 54 años 79.9% corresponde a hombres y 20.1% a mujeres (4.5%), en el grupo 55-59 años 79.3% corresponde a hombres y 9.5% a mujeres (2.8%), para el grupo de 60 a 64 años el 80.4% corresponde a hombres y 19.6% a mujeres (1.6%), en el grupo de edad de +65 años 83.3% corresponde a hombres y 16.7% a mujeres, con un apartado de 1046 casos que corresponden a 85.6% a hombres y 176 casos que corresponden a 14.4% en mujeres en el que se ignora la edad de los mismos (33).

Los casos por estadio clínico hasta el segundo trimestre del 2021 de acuerdo al Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH en México, con un total de 6,568 casos, 3,657 corresponden a estadio I, 572 a estadio II, 1,175 a estadio III y 1,164 a estadio IV (34). El mecanismo de transmisión notificado para el año 2022, se notificó en 14,041 casos y corresponde a 13,985 (99.6%) en la categoría de transmisión sexual, 0 casos (0%) en la categoría de transmisión sanguínea que incluye postransfusionales y exposición ocupacional, 24 casos (0.2%) en la categoría de transmisión UDI (usuarios de drogas intravenosas), y 32 casos (0.2) en la categoría de transmisión vertical (33).

La meta denominada “90 90 90” de la Organización Mundial de la Salud sobre VIH/SIDA (ONUSIDA) para el 2020, era que el 90% de la población infectada conociera su estado serológico respecto al VIH, 90% de las personas diagnosticadas recibieran terapia antirretroviral y que el 90% de las personas con terapia antirretroviral tuvieran supresión de la carga viral, meta que no logró cumplirse, para el año 2019, en el cual según estadísticas de la misma ONUSIDA el 81% de las personas que viven con VIH conocen su estado serológico, 82% de las personas infectadas con VIH tuvieron acceso a terapia antirretroviral, y 88% lograron supresión viral. En las mismas estadísticas, pero a lo largo del tiempo hasta el cierre de junio 2020, se conoce que los porcentajes para cada rubro son los siguientes, 81%, 67% y 59% respectivamente (31) (35) (32). Por lo que para el 2030, ONUSIDA planteó nuevamente la meta “90 90 90” para poner fin a la pandemia (36).

MARCO LEGAL

En México, el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes que viven con VIH, está regido por diferentes guías y normas oficiales, las cuales tienen carácter de obligatorias en toda la república mexicana. La Guía para la detección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) elaborada por CENSIDA (Centro

Nacional para la Prevención y Control del VIH y el Sida) en conjunto con diversas instancias nacionales, es la primera guía editada por este grupo, donde se estipula las técnicas de tamizaje y diagnóstico de la infección por VIH, con énfasis en llevar a cabo la detección en grupos clave, grupos en situación de desigualdad y vulnerabilidad, así como en población general (27).

Otra de las guías que rige el actuar ante la epidemia del VIH/SIDA en México, y entre cuyos objetivos principales se encuentran reducir la incidencia anual de casos mediante estrategias de acceso a la salud, prevención y atención en toda la población incluidos aquellos en situación de vulnerabilidad, la eliminación de la discriminación y el estigma en la atención y prevención de la infección, así como la ampliación de estos en el primer nivel de atención médica es el Programa de Acción Específico VIH y otras ITS 2020-2024 (36).

En México, desde 1998 se estableció un programa de acceso al tratamiento ARV dirigido por la Secretaría de Salud, para todas aquellas personas que no contaban con algún tipo de seguridad social (28).

A partir del 2003 se logró el acceso universal al tratamiento ARV, planteándose desde esa fecha como una política sustentable y permanente para la población mexicana. Consolidándose como una política sustentable a partir de 2008, cuando se creó la Comisión Negociadora de Precios de Medicamentos y Otros Insumos, la cual logró disminuir el precio de los fármacos ARV de patente (28).

En el año 2019, gracias a la Estrategia de Triple Optimización de tratamiento Antirretroviral, se modificaron los esquemas que se habían establecido como de primera línea, a fármacos más potentes, esquemas simplificados, con mejor perfil de seguridad y de interacciones medicamentosas. Dicha estrategia se fundamentó en el historial a partir de 2016, de resistencia primaria a fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. Usándose desde entonces esquemas de 1ra línea en tableta única a base de inhibidores de integrasa de 2da generación. Para el año 2021, se dispone de 32 claves de fármacos ARV para el tratamiento de personas que viven con VIH (28) (36).

Existe la Guía Oficial Mexicana para el manejo antirretroviral de las personas que viven con VIH, creada con el fin de mejorar la atención del paciente que vive con VIH, al favorecer la toma de decisiones médicas, e incrementar su supervivencia, regida por el Consejo Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA (CONASIDA), la cual debe dictar el manejo ARV de los pacientes que viven con VIH en el territorio nacional según lo estipulado en la Norma Oficial Mexicana "Para la Prevención y el control de la infección por VIH" NOM-010-SSA (28).

El tratamiento ARV debe iniciar en cuanto se hace el diagnóstico de infección por VIH, independientemente del conteo de CD4 y la presencia o ausencia de síntomas, con el fin de reducir la transmisión del virus, disminuir la activación inmune y el estado inflamatorio crónico que causa el virus con sus riesgos sistémicos inherentes tanto cardiovasculares, neurológicos, renales, hepáticos, y oncológicos, además de evitar infecciones oportunistas y la diseminación del virus a reservorios u órganos santuario, mejorando la calidad

de vida y aumentando la expectativa de vida de estos pacientes. Existen circunstancias en las que el tratamiento ARV debe iniciarse de manera estricta inmediatamente al diagnóstico de la infección, y son: embarazo (para disminuir la transmisión materno fetal), conteo <200 células de CD4 y/o antecedente de enfermedad definitiva de SIDA, nefropatía asociada al virus, deterioro neurocognitivo asociado a la infección y primoinfección por VIH. Así mismo, existen condiciones que pueden retrasar el inicio del esquema, como son: la predicción de incumplimiento en la toma de los fármacos, falta de aceptación a la enfermedad, presencia de comorbilidades que dificulten el tratamiento ARV como cirugía, medicación con interacciones a dichos fármacos ARV, enfermedad terminal de cualquier órgano o sistema (28) (37).

Los esquemas recomendados de primera línea en pacientes adultos sin tratamiento ARV previo, son (28):

- BIC/TAF/FTC (bictegravir, tenofovir alafenamida y emtricitabina) en donde debe considerarse interacción medicamentosa con metformina a dosis superiores a un gramo al día. Formulado en una sola tableta.
- DTG/ABC/3TC (dolutegravir, abacavir, lamivudina) dicho esquema debe darse en pacientes con enfermedad cardiovascular o alto riesgo cardiovascular, no debe darse en pacientes con coinfección por virus de hepatitis B, tampoco en mujeres embarazadas antes de la semana 8 de gestación. Debe siempre realizarse la prueba de alelo HLA-B 570. También con interacción a metformina después de dosis mayores a 1 gramo cada 24 horas. Formulado en una sola tableta.
- DTG (dolutegravir) + TAF/FTC (Tenofovir alafenamida/ Emtricitabina) o TDx/XTC (Tenofovir disoproxilo succinato o fumarato/ Emtricitabina o Lamivudina) siendo un inhibidor de integrasa con más resistencia genética a la resistencia. No debe darse en mujeres que planean embarazarse o en aquellas en las que exista posibilidad de embarazo por su potencial riesgo teratogénico, es posible su uso luego de la semana 8 de gestación. No está formulado en una sola tableta.

Los esquemas alternativos, para el inicio de la terapia ARV, son (28):

- DTG/ 3TC (Dolutegravir/ Lamivudina) Formulado en una sola tableta. El uso de 3TC se recomienda solo en personas con CV <500 000 copias/ml. Preferentemente debe contarse con genotipo basal (la mutación M184V de resistencia transmitida en México, se menciona, es de 1.2 a <3%. Debe descartarse coinfección por virus de la hepatitis B (VHB) crónica.
- DOR/TDF/3TC (Doravirina/Tenofovir disoproxil fumarato/Lamivudina) Formulado en una sola tableta. Como tercer ingrediente, DOR no es inferior a EFV, ni superior a DRV/r. Tiene mejor

tolerabilidad si se compara con EFV y mayor barrera genética. No está recomendado en el embarazo.

- EFV/TDx/XTC (Efavirenz/Tenofovir disoproxilo/Emtricitabina o Lamivudina) Formulados en una sola tableta. Dado a la resistencia transmitida reportada de EFV en México (9.2%), se recomienda realizar prueba de resistencia viral basal, de no ser posible el acceso al genotipo, se debe realizar vigilancia estrecha de la carga viral en pacientes con inmunosupresión severa.
- DRV/cobi + TAF/FTC o TDx/XTC (Darunavir cobicistat + Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina o Tenofovir disoproxilo/Emtricitabina o Lamivudina) No formulados en una sola tableta. El cobicistat no se recomienda en personas que usan rifampicina ni rifabutina, tampoco debe darse en el embarazo. La dosis al día recomendada de TAF no debe ser mayor de 10 mg.
- DOR + TAF/FTC o TDx/XTC (Doravirina + Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina o Tenofovir disoproxilo/Emtricitabina o Lamivudina) No formulados en una sola tableta. Como tercer ingrediente, DOR, no es inferior a EFV, y si superior a DRV/r. Tiene mejor barrera genética y tolerabilidad que EFV. No debe darse en el embarazo.
- EFV + TAF/FTC o TDx/XTC (Efavirenz + Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina o Tenofovir disoproxilo/Emtricitabina o Lamivudina) No formulados en una sola tableta. Como ya se mencionó, la resistencia nacional transmitida de EFV fue del 9.2% por lo que, se recomienda realizar prueba de resistencia basal, y en aquellos pacientes con inmunosupresión severa, realizar estrecha vigilancia de CV si no se realizó genotipo.
- RAL + TAF/FTC o TDx/XTC (Raltegravir + Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina o Tenofovir disoproxilo/Emtricitabina o Lamivudina) No formulados en una sola tableta. El Raltegravir puede administrarse una vez cada 12 horas (tabletas de 400 mg) o 2 tabletas cada 24 horas (tabletas de 600 mg).
- DRV/cobi + 3TC (Darunavir cobicistat + Lamivudina) No formulados en una sola tableta. El uso de 3TC se recomienda solo en personas con CV <500 000 copias/ml. Preferentemente debe contarse con genotipo basal (la mutación M184V de resistencia transmitida en México, se menciona, es de 1.2 a <3%. Debe descartarse coinfección por virus de la hepatitis B (VHB) crónica.

El objetivo virológico de la terapia antirretroviral es lograr una respuesta virológica óptima, definida como aquella CV en plasma por debajo del nivel de detección de manera persistente así como ininterrumpida (28).

En cambio, la “falla virológica” se define como 2 cargas virales tomadas de manera consecutiva >200 copias/ml a partir de los 6 meses de iniciar la TAR (28).

- La “respuesta incompleta” es aquella en donde la CV no ha disminuido al menos 1 algoritmo tras los 2 meses de iniciada la TAR o del cambio de esta, o aquella CV que tras 6 meses de iniciada la TAR se encuentra repetidamente igual o >200 copias/mL.
- La “pérdida del control viral o rebote” es aquel donde la CV se encuentra repetidamente por encima de 200 copias/mL tras 6 meses de iniciada la TAR, luego de haber obtenido el control viral.

Se denomina “Blip” a una cuantificación de CV por encima del nivel de detección, que fue precedida y es seguida de una CV por debajo del nivel de detección. Se recomienda tomar una nueva CV antes de que se cumplan 6 semanas. No se asocia a mayor riesgo de desarrollar resistencia ARV (28).

La “viremia persistente de bajo nivel” se define como más de una cuantificación consecutiva de CV por arriba del nivel de detección, pero <200 copias/mL. Esta puede asociarse a mayor riesgo de resistencia, falla virológica y/o a activación inmune persistente cuando está presente en un periodo largo de tiempo (28).

En caso de sospecha de falla virológica, está recomendado realizar lo siguiente: utilizar un cuestionario validado para medir el grado de cumplimiento de la toma de fármacos ARV, por ejemplo: ACTG (Cuestionario de adherencia del grupo clínico de SIDA en EUA, por sus siglas en inglés); en caso de que la ingesta de ARV sea <95% se debe investigar causas de mal apego, por ejemplo: intolerancia al fármaco, depresión, olvidos, abuso o consumo de sustancias, falla en la información otorgada por el médico; evaluar posibles reacciones adversas, así como interacciones medicamentosas (fármacos, alimentos, herbolaria) a los ARV; evaluar situaciones socioculturales; considerar infecciones concomitantes como tuberculosis, hepatitis B o C y sífilis; interrogar sobre inmunizaciones recientes (28).

Si se documenta que el cumplimiento al tratamiento ARV es adecuado y la falla virológica persiste, se debe realizar prueba de resistencia viral (genotipo), esta debe ser realizada cuando el paciente continúe tomando el esquema ARV fallido o máximo 4 semanas desde su suspensión, además de recomienda realizarla con CV >1000 copias/mL.

Si no se puede tener acceso a una prueba de resistencia, se debe predecir que ARV pudieran haber disminuido su actividad, y se debe diseñar un nuevo esquema empírico de rescate (28).

El abordaje ante la sospecha de FV se divide de acuerdo con las copias/ml del paciente, en 3 grupos: 1) CV >50 y <200 o viremia de bajo nivel, 2) CV entre 200 y 1000 y 3) CV repetidamente >1000. En el primer grupo, se debe asegurar la adherencia >95%, al mes de lograr óptima adherencia repetir la CV, considerar coinfecciones como hepatitis B o C, sífilis o tuberculosis, continuar la vigilancia con CV cada 6 meses, si tras 12 meses la viremia persiste en estos niveles, se debe consultar a un comité especializado. En el segundo grupo, tras asegurar la adherencia al ARV >95%, se debe medir la CV al mes, si la FV persiste se debe considerar un cambio de esquema ARV empírico y solicitar genotipo viral si la CV continúa siendo >200. En el tercer grupo, tras asegurar la adherencia al esquema ARV >95%, se debe realizar genotipo

viral (si en el genotipo no se identifican mutaciones de resistencia, se debe insistir en el apego óptimo y se deben averiguar las razones del desapego para que puedan ser modificadas), si en el genotipo se identifican mutaciones (1 o más), se debe cambiar lo antes posible el esquema ARV con base en las mismas, de ser necesario sesionar el caso con un experto (28).

Los esquemas de rescate recomendados para falla tras el primer esquema ARV, de acuerdo a la Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH en México, dependen del tercer fármaco en el esquema ARV al que falló el paciente (28):

- Si el tercer fármaco es EFV o NVP, se menciona que aunque la realización de genotipo está recomendado, puede realizarse el cambio del ARV sin ser necesario contar con él, con 2 opciones de cambio 1) TAF/FTC o TDx/XTC + DTG 50 mg cada 24 hrs o DRV 800mg/cobi cada 24 horas o DRV 800mg cada 24 horas + r100 mg cada 24 horas o LPV/r 400/100 mg cada 12 horas y 2) esquema dual, ahorrador de ITRAN con DRV 800mg/ cobi cada 24 horas + DTG 50 mg cada 24 horas o LPV/r 400/100 mg cada 12 horas + RAL 400 mg cada 12 horas.
- Si el tercer fármaco del esquema es SQV+r o ATV+r o LPV/r o Darunavir o Etanolato de Darunavir+r, se recomienda siempre realizar genotipo y de acuerdo al resultado realizar el cambio: 1) genotipo sin mutaciones o compromiso único de 3TC/FTC cambiar a TAF/FTC o TDx/XTC + DRV 800mg/ cobi cada 24 horas o DRV 800 mg cada 24 horas + r 100 mg cada 24 horas, 2) genotipo con mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa y/o de la proteasa, de debe solicitar asesoría por el comité especializado.
- Si el tercer fármaco es BIC o DTG o RAL se debe solicitar genotipo convencional y estudio del gen de la integrasa, pudiendo cambiar el esquema sin realizar genotipo, con 2 opciones de cambio 1) TAF/ FTC o TDx/ XTC + DRV 800mg /cobi cada 24 horas o DRV 800mg cada 24 horas + r100mg cada 24 horas o LPV/r 400/100mg cada 12 horas o 2) esquema dual ahorrador de ITRAN (solo si NO hay mutaciones al gen de integrasa) y DRV 800 mg/cobi cada 24 horas + DTG 50 mg cada 12 horas.

2. ESPECIFICOS

INICIO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

La terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART, por sus siglas en inglés) es el tratamiento que debe iniciar todo paciente que iniciará tratamiento antirretroviral, el cual debe incluir al menos dos clases diferentes de medicamentos antirretrovirales (ARV) con el fin de suprimir la replicación viral, restaurar el estado inmunológico del paciente, y de esta manera aumentar la sobrevida del paciente con VIH,

disminuyendo así la incidencia de infecciones oportunistas, mejorando el estado de salud de las personas que viven con el virus, y disminuyendo la transmisión secundaria del virus (35) (37) (38) (39) .

La importancia del inicio de la terapia antirretroviral, además de los mencionados anteriormente, tiene los objetivos de disminuir el estado inflamatorio sistémico que causa el virus, el cual está relacionado a aumento del riesgo cardiovascular por todas las causas, disminuir la transmisión del virus, y de esta manera controlar la pandemia por VIH (40). Incluso, el inicio temprano de la TAR, aún en infección aguda (primaria) confiere menor riesgo de desarrollar infección crónica, ayuda a atenuar la inflamación, preservar la respuesta inmune y se relaciona a pacientes con reservorio viral más bajo en comparación con los que no tienen un inicio de terapia ARV temprano (40) (30) (28).

Los fármacos ARV se dividen de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud en clases, por su mecanismo de acción: inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos o análogo de nucleósido (ITIN o ITRAN), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN o ITRNN), inhibidores de proteasa (IP), inhibidores de la transferencia de integrasa (InSTI), inhibidores de la fusión peptídica T-20 y antagonistas del correceptor CXCR5 (41). Actualmente, los regímenes iniciales recomendados son aquellos que contienen un fármaco inhibidor de la integrasa como BIC y DTG por su alta eficacia, alta barrera a la resistencia, excelente tolerabilidad y seguridad, baja incidencia de interacciones medicamentosas, además de una supresión viral más rápida, adicionados a dos ITIN (37).

Las recomendaciones para el inicio temprano de terapia antirretroviral (TAR) son controversiales, teniendo que individualizar a cada paciente, tomando en cuenta las infecciones oportunistas que podrían estar enmascaradas o no diagnosticadas al momento del diagnóstico del VIH o cuando se elija iniciar la terapia antirretroviral (aún en esta situación, los fármacos ARV deben iniciarse lo antes posible luego de iniciar el tratamiento para la infección oportunista), su entorno y necesidades sociales (37) (40). Lo recomendado por varias organizaciones mundiales, como la International Antiviral Society- USA, la European AIDS Clinical Society y la British HIV Association, es el inicio de la TAR inmediatamente al diagnóstico de infección por VIH (llamado inicio urgente), idealmente dentro de las primeras 24 horas posteriores, o antes de los 7 días del diagnóstico, con el objetivo de reducir el reservorio viral latente, reducir la pérdida del seguimiento médico, mejorar las tasas de supresión virológica, así como reducir la mortalidad. En algunos centros, antes del inicio de la TAR se realizan pruebas iniciales, como HLA-B 5701, pruebas de resistencia antirretroviral genotípicas (GART, por sus siglas en inglés) y laboratorios generales para conocer el estado basal del paciente, por ejemplo: pruebas de función hepática, citometría hemáticas, pruebas de función renal (40) (42).

El inicio urgente de la TAR se recomienda sobre todo en pacientes que viven en zonas geográficas de difícil acceso o seguimiento a los servicios de salud incluso si son asintomáticos, así como en mujeres embarazadas para disminuir el riesgo de transmisión vertical, en aquellas personas con recuentos de CD4

menores de 200 cel/ml, afección que defina SIDA (con sus excepciones, por ejemplo, tuberculosis, criptococosis y toxoplasmosis en sistema nervioso central (SNC) y las demás infecciones oportunistas relacionadas a síndrome de reconstitución inmune primaria o también llamado SIRI), hepatitis B o coinfección por hepatitis C (40) (42).

El inicio de terapia antirretroviral temprana, es de gran relevancia como se ha mencionado en países de bajos y medianos ingresos, como en África subsahariana, donde muchas de las personas que viven con el virus se desvinculan de los servicios de salud hasta el momento en el que se han deteriorado clínica y por lo tanto inmunológicamente, lo que resulta en alta mortalidad y morbilidad (42).

Una de las preguntas actuales es si el inicio de la TAR temprana puede interferir con otros aspectos relevantes en personas recién diagnosticadas con el virus, como es el tiempo insuficiente de aceptación de la enfermedad y de aceptación psicológica de vivir con el virus, que pueden llevar a mala adherencia al tratamiento ARV. La revisión sistemática de Cochrane Library evaluó entre otros datos, la respuesta antes plantada, concluyendo que en los estudios de cohortes analizados en la población adulta han mostrado una mejor aceptación a la enfermedad y tiempo en alcanzar supresión viral y ninguna diferencia en el seguimiento médico a largo plazo, cuando se comparó el inicio temprano de la terapia antirretroviral versus el inicio estándar de terapia ARV, por lo que la recomendación internacional continúa siendo la de iniciar la TAR temprana en estos países, a menos, que como se ha mencionado en párrafos anteriores se tenga evidencia o sospecha clínica de infecciones oportunistas en el sistema nervioso central. Con la recomendación de posterior del inicio de la TAR temprana (el mismo día o en los siguientes días) se realicen los test pertinentes para la detección de tuberculosis, se lleve a cabo una sesión de asesoramiento y educación global respecto al diagnóstico, así como de exploración física completa de no haberse llevado antes (42).

CUANTIFICACIÓN DE CD4+ Y CARGA VIRAL DURANTE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Luego de 6 semanas tras el inicio de la terapia ARV, se recomienda evaluar la adherencia a los fármacos, la tolerancia a los mismos, y niveles de ARN viral. La supresión viral hasta una carga viral indetectable puede tomar 24 semanas, aunque con esquemas basados en InSTI puede ocurrir más rápido, sin embargo, a las 12 semanas del inicio del ARV la carga viral debe haber disminuido 2 log¹⁰ copias/ml, de no ser así y tras asegurar la adherencia al esquema ARV se debe solicitar genotipo, sin suspender los fármacos antirretrovirales (37).

Cuando el paciente permanece con supresión viral, clínicamente estable y con adecuada adherencia a los fármacos ARV, los niveles de ARV viral se deben tomar cada 3 meses hasta la supresión viral (CV indetectable) por al menos un año, posterior a esto, la CV puede realizarse cada 6 meses (37).

Una vez que el paciente tiene CV indetectable y mantenga la toma de los fármacos ARV, la medición de CD4+ se debe medir cada 6 meses hasta que el recuento sea >250 cel/μL durante 1 año, posterior a esto puede no ser necesario la cuantificación de éstas células, excepto si hay fracaso virológico o el paciente presente una afección inmunosupresora (37).

Si durante el seguimiento, un paciente que había logrado la supresión virológica, se detecta una CV por arriba de 20 a 50 copias/ml se debe repetir el nivel de ARV viral lo antes posible, igualmente se deben examinar la adherencia, efectos adversos o intolerancia a los fármacos ARV. Si la CV es >200 copias/ml en 2 mediciones consecutivas se recomienda realizar prueba de genotipo. En caso de viremia intermitente o persistentemente baja (niveles entre 50 y 200 copias/mL) se deben evaluar adherencia, efectos adversos, intolerancia a los fármacos ARV e interacciones medicamentosas o de cualquier otro tipo, sin que esto represente un motivo para cambio de esquema ARV, excepto que se haya identificado toxicidad o intolerancia al esquema. En caso de sospecha de tropismo al CCR5, se debe realizar la prueba, no se recomienda iniciarlo sin ésta (37).

FACTORES PARA RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

El VIH se caracteriza por una alta tasa de mutaciones, que generan diversas variantes víricas, que le confieren diferentes mecanismos de resistencia a los fármacos antirretrovirales, estas mutaciones son secundarias a diversos mecanismos, de características fenotípicas y genotípicas, de etiología diversa, por ejemplo, la falta de adherencia a la terapia ARV. La resistencia a la terapia antirretroviral provoca falta de reconstitución inmune, carga viral detectable, y por lo tanto, aumento de la mortalidad por infecciones oportunistas, riesgo cardiovascular y propagación del virus (35).

La mala adherencia a la TAR es el principal motivo de resistencia a los fármacos de la terapia, la mala adherencia puede ser deficiente en personas de bajos ingresos, bajo nivel de alfabetización, problemas físicos, mentales y de atención social que dificulten la obtención o consumo de los fármacos, también si hay historia de abuso de sustancias o alcohol, todos estos deben investigarse al momento de iniciar la TAR, sin embargo, más allá de negar la terapia, se deben investigar y llevar a cabo intervenciones óptimas que disminuyan el riesgo de resistencia debido a la falta de adherencia (37) (40). Algunas de estas intervenciones son: buscar ayuda con familiares y/o amigos, acercar a los pacientes con organizaciones civiles o comunitarias, dar educación médica de manera eficaz y mejorar la comunicación paciente-profesional de la salud, así como otorgar información tanto verbal como escrita, identificación y atención de la violencia intrafamiliar, atención médica continua de fácil acceso en toda la población, aún en aquella sin seguridad social, atención multidisciplinaria, educación médica continua, de ser posible simplificar el esquema ARV, identificar y tratar comorbilidades, interacciones medicamentosas y/o efectos adversos,

informar ampliamente los beneficios del tratamiento ARV (mencionar en cada consulta CV y CD4 como forma de retroalimentación) y las consecuencias médicas del incumplimiento del mismo (28) (36).

Históricamente se ha observado, bajo riesgo de resistencia a InSTI o mutaciones de resistencia múltiple a ITIN, por lo que, los regímenes de TAR de primera línea deben incluir un fármaco con una alta barrera genética a la resistencia, prefiriéndose en este contexto, IP potenciados o los InSTI de 2da generación como el Dolutegravir y Bictegravir, debido al riesgo alto de fracaso virológico, sin embargo, se ha visto baja resistencia a la combinación Dolutegravir más dos ITIN como TAR inicial, prefiriéndose por lo tanto este esquema ARV relacionado a menos efectos adversos a medicamentos (40).

El uso previo de fármacos antirretrovirales es otro factor de riesgo para resistencia a la terapia antirretroviral altamente efectiva. Este problema es de carácter internacional, sin embargo, en países en vías de desarrollo es más común observarlo. En África subsahariana un 10 al 25% de las personas que buscan iniciar una terapia antirretroviral, tienen historia de uso previo de uno o más fármacos antirretrovirales, las causas más comunes, son: abandono al tratamiento previo, desconexión con la atención médica, uso de ARV durante programas de prevención de transición vertical y profilaxis pre o post exposición. (43)

En el año 2018, lo anterior quedó demostrado al estudiar los efectos de la terapia antirretroviral previa en población africana, tanto en el fracaso a la terapia ARV (PDR) como el fracaso virológico (FV). Se estudió una cohorte prospectiva de 6 países de África, entre 2007 y 2014, se incluyeron a aquellos pacientes que iniciaron la terapia ARV de primera línea con un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido más dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos. Se realizó carga viral (CV) antes del inicio del tratamiento ARV, y anualmente después del inicio del tratamiento. Definiendo PDR como la presencia de una o más mutaciones importantes de acuerdo con la Sociedad Antiviral Internacional de Estados Unidos de América del 2017 relacionadas a cualquier inhibidor de transcriptasa inversa o mutaciones en el codón 215, FV se definió como 1000 o más copias/mL o un cambio de tratamiento a segunda línea ARV debido al fracaso, ambos a los 12 meses. Se encontró que los pacientes con uso previo de antirretrovirales tenían 7 veces más probabilidades de tener PDR y 3 veces más de experimentar FV dentro de los primeros 12 meses del inicio de la terapia ARV, en comparación con aquellos pacientes que no habían recibido ARV previamente (43).

MECANISMOS GENÓMICOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIRRETROVIRALES

Entre las personas que viven con VIH, la resistencia al tratamiento antirretroviral compromete la efectividad de este, lo que lleva a fracaso virológico y a mortalidad. El VIH-1 tiene una alta tasa de mutación, acumulando casi una mutación por nucleótido, por cada ciclo de replicación. Debido a esto, la infección en una persona suele producirse por virus mutados y pocos clones originales, además explica por qué pacientes no tratados con larda data de haber contraído el virus suelen tener variantes virales (39).

Se pueden usar pruebas de resistencia (genotípicas o fenotípicas) a los fármacos ARV desde el momento del inicio del tratamiento, o cuando se produce fracaso al tratamiento, para guiar el régimen terapéutico a seguir (41). De acuerdo al origen de las cepas del VIH resistentes a los fármacos ARV in vivo, la resistencia a estos se divide en dos: resistencia a los medicamentos transmitidos (TDR) y resistencia a los medicamentos adquiridos (ADR o PDR) (38).

Las pruebas de resistencia genotípicas son aquellas en las que se secuencian el ARN viral y se compara con una base de datos para determinar a qué fármacos ARV es resistente. Las pruebas de resistencia fenotípicas son aquellas en las que el virus se expone a medicamentos ARV específicos a diferentes concentraciones para ver a cuál o a cuáles es resistente, todo en un medio controlado. Las pruebas genotípicas son menos costosas que las fenotípicas, están más ampliamente disponibles, y se pueden completar en 1 a 2 semanas, éstas pruebas proporcionan información sobre resistencia a las clases principales de ARV, la interpretación de estas pruebas se ve favorecida por el resultado simultáneo de las susceptibilidades ARV predichas, y tienen como objetivo elegir el tratamiento ARV óptimo, así mismo son las pruebas recomendadas para pacientes sin tratamiento previo y en aquellos con tratamiento previo para la detección de mezcla de virus resistentes a ARV y de tipo salvaje. En cambio, las pruebas fenotípicas se completan en 2 a 3 semanas, suelen requerir la interpretación por un experto, y su utilización se describe cuando se conocen o sospechan patrones de mutación complejos. En ambas es poco probable que se detecten virus con resistencia si no sobrepasan el 10 al 20% de la población viral circulante (41).

La mayoría de las pruebas genotípicas disponibles se basan en la secuenciación plasmática del ARN viral, usando métodos de secuenciación de Sanger, para determinar DRM en genes de RT, PR e IN, requiriendo que el número de copias de ARN plasmático viral sea de al menos 500 a 1000 copias/ml, siendo capaces de detectar las principales especies virales, sin embargo, las pruebas de genotipo actuales no son capaces de detectar las cuasi especies minoritarias, siendo de gran importancia ya que estas cuasi especies minoritarias aún de baja frecuencia contribuyen a la falla virológica. Estas cuasi especies pueden ser detectadas en pruebas de ADN viral, que son capaces de identificar las DRM archivadas, sobre todo en secuencias provirales hipermutadas (que deben ser eliminadas bioinformáticamente al interpretar el estudio, ya que es poco probable que contribuyan a la resistencia clínica a los fármacos ARV), sin embargo, el costo y dado que el ADN proviral es defectuoso, se siguen utilizando las pruebas de genotípicas de ARN del VIH (44).

La resistencia a los medicamentos adquiridos (ADR, por sus siglas en inglés) es aquella que desarrolla el VIH cuando surgen mutaciones debido a su replicación viral en pacientes que reciben tratamiento ARV o en aquellos que reinician el tratamiento ARV (38) (45).

La resistencia a los medicamentos transmitidos (TDR, por sus siglas en inglés) ocurre cuando una persona naive está infectada con una cepa de virus de inmunodeficiencia humana adquirida que es resistente ya

sea a un solo medicamento ARV, a una clase completa de fármacos ARV o a múltiples clases de fármacos ARV, sin que previamente haya recibido ARV (45).

La prevalencia de TDR en individuos naive (sin tratamiento ARV previo) en países de ingresos altos es de 7 al 14%, por lo que algunas guías principalmente de países de altos ingresos, como la Sociedad Internacional del SIDA de EUA (Estados Unidos de América) recomiendan realizar estas pruebas previo al inicio del tratamiento ARV, para guiar el tratamiento a iniciar (46). TDR puede no solo aumentar el riesgo de fracaso virológico, también puede llevar a la propagación de cepas de VIH resistentes a fármacos ARV (38). Sin embargo, en la actualidad, se menciona que el valor de estas pruebas requiere una reevaluación, ya que muchos fármacos ARV principalmente los inhibidores de la integrasa, el darunavir potenciado y otros fármacos de segunda y tercera línea están disponibles fácilmente, por lo que, si no se logra la supresión virológica esperada, con el cambio de tratamiento se deberá alcanzar la misma. Recomendación válida en países de altos ingresos (46).

Una revisión sistemática publicada en 2018 por Cochrane analizó si realizar las pruebas de resistencia, tanto genotípicas y/o fenotípica, al inicio del tratamiento ARV disminuía la mortalidad o mejoraría la supresión del virus. Esta revisión analizó a pacientes con virus detectable a pesar de recibir tratamiento ARV, no se incluyeron pacientes que recibían fármacos ARV por primera vez. Se encontró que las pruebas de resistencia en estos pacientes condujeron a la supresión del virus (cuando se realizó el cambio del fármaco) pero, sin significancia para el riesgo de muerte o progresión a enfermedad avanzada por VIH. Para aquellos pacientes sin historia de tratamiento ARV previo se menciona que la probabilidad de fracaso virológico fue mayor cuando el virus era intrínsecamente resistente a algún fármaco ARV (las subpoblaciones con mayor incidencia son aquellos hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, los trabajadores sexuales y aquellos pacientes que usan drogas inyectadas), y no se le realizaban pruebas de resistencia, teniendo como mayor desventaja el costo de las mismas (41).

Otra publicación del año 2019 que incluyó 17,189 pacientes con menos de seis meses de diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana adquirida, que no habían recibido tratamiento ARV previamente y con conteo reciente de células TCD4 y carga viral (44% de los pacientes clasificaban con enfermedad avanzada por VIH), examinó 2 brazos de estrategia, una en la que se analizó TDR (resistencia a los medicamentos transmitidos), con cualquier prueba genotípica, a los 3 meses del inicio del tratamiento ARV, y el otro brazo en el que no se realizó ninguna prueba TDR y así se inició el tratamiento ARV, en ambos brazos el tratamiento ARV incluyó al menos 2 inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, más uno o más de los siguientes: un inhibidor de la integrasa, un inhibidor de proteasas, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleótido, un inhibidor de entrada o un inhibidor de fusión, y en menos del 2% de los pacientes el tratamiento constaba de abacavir o tenofovir más dos o más inhibidores de la transcriptasa nucleósidos. Posteriormente usaron ponderación de probabilidad inversa para estimar la proporción a 5 años y los riesgos de supresión virológica (definida como <50 copias/mL), de SIDA o la muerte, en ambos brazos, encontrando que en el primer brazo de estrategia el 6% tenía TDR de nivel intermedio o alto a

cualquier fármaco ARV. Acerca de la proporción estimada a 5 años, la supresión virológica fue de 77% en el primer brazo y 74% en el segundo brazo de estrategia. El riesgo estimado a 5 años de progresión a SIDA o enfermedad avanzada por VIH o muerte fue 6% en ambos brazos. Lo que concluyó que no hubo diferencia entre medir TDR al inicio del tratamiento ARV, y los desenlaces estimados (progresión a SIDA o muerte a los 5 años del diagnóstico) (46).

Las pruebas de TDR al inicio del tratamiento ARV pueden ser controvertidas, ya que en individuos con inmunosupresión avanzada como suele ocurrir en países de bajos y medianos ingresos, pueden retardar el inicio del tratamiento antirretroviral, y al mismo tiempo el paciente puede no regresar a los servicios de salud por atención médica. Por lo que la realización de estas pruebas puede evitarse, e iniciarse el tratamiento ARV de primera línea (a excepción de cuando el esquema ARV utilizado será basado en NnRTI, en ese caso si se recomienda realizar pruebas TDR antes de iniciar el tratamiento), y en caso de no alcanzar la supresión viral esperada, se puede cambiar a un esquema ARV de segunda línea altamente efectivo, lo que supondría solo unos meses de retraso en lograr alcanzar la supresión virológica esperada, y podría revalorarse la realización de una de estas pruebas (46).

La realización de pruebas de resistencia a los fármacos antirretrovirales debe considerarse de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud cuando la prevalencia de resistencia a NnRTI es igual o mayor de 10% en pacientes sin uso previo de ARV y cuando no se pueden proporcionar los regímenes de primera línea por el motivo que sea. (41).

En México, de acuerdo a la “Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH” las pruebas de resistencia a ARV otorgan información solo de variantes virales predominantes (aquellas con frecuencia >18% de la población viral total), por lo que no otorgan información de mutaciones en subpoblaciones minoritarias (aquellas mutaciones integradas, ADN viral al genoma de la célula humana), éstas surgen por 2 procesos, porque el tratamiento ARV actual desempeña una insuficiente presión selectiva o porque resultan de un tratamiento ARV previo. La prueba de resistencia genotípica debe hacerse cuando el paciente continúe tomando el esquema ARV, ya que si es suspendido, las variantes virales que si son susceptibles van ocupando la mayoría de la población (28).

De acuerdo con la “Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH” en México, las pruebas fenotípicas (reales o virtuales) solo se recomiendan en pacientes con falla virológica que su esquema ARV contenga nuevos fármacos cuyos patrones de resistencia no sean bien conocidos y en aquellos con historia de uso de múltiples ARV y/o presencia de múltiples mutaciones virales. Las recomendaciones para solicitar pruebas genotípicas, se dividen de acuerdo al grado de recomendación y son las siguientes: 1) evaluar (BII) en infección crónica previo al inicio de terapia ARV, de acuerdo a factores de riesgo individuales y a la prevalencia en la población, 2) realizar (AII) en infección aguda para determinar cepas resistentes transmitidas, 3) evaluar (BII) en infección crónica para determinar cepas resistentes transmitidas sobre todo en situaciones de factores de alto riesgo, 4) realizar (AI) en embarazo para guiar terapéutica, sobre todo al

inicio del tratamiento, sin embargo la realización de la prueba no debe retrasar el inicio de terapia antirretroviral de manera inmediata, 5) realizar (AI) cuando hay falla virológica para guiar terapéutica, sobre todo en aquellos pacientes con historia de fallas múltiples, 6) realizar (IA) en pacientes con diagnóstico e historia de uso de profilaxis ya sea pre o post exposición, por la alta probabilidad de resistencia a FTC/3TC, TDx y/o TAF , 7) evaluar (All) cuando hay supresión virológica subóptima tras el inicio del ARV para guiar decisiones terapéuticas (probabilidad de mal apego al ARV o resistencia transmitida (28).

A los pacientes con diagnóstico de VIH, que fueron tratados con cabotegravir como profilaxis pre exposición se les debe realizar genotipo de InSTI previo al inicio de ARV con este grupo de fármacos, y a razón del resultado del genotipo, se debe usar un esquema de IP reforzado con Darunavir y TFX o TAF/ XTC sin retrasar el inicio del mismo (37).

MUTACIONES POR CLASE DE ANTIRRETROVIRAL

La resistencia cruzada dentro de una clase de fármacos suele ser alta, la mayoría de las mutaciones de resistencia en una clase de ARV específica disminuyen la susceptibilidad a 1 o más medicamentos. Mientras que los virus con altos niveles de resistencia a una clase de ARV específica, suelen ser susceptibles a medicamentos de otras clases, aunque existen casos de resistencia cruzada entre clases de ARV, como la demostrada a doravirina, que se asocia a resistencia a EFV, NVP, y moderadamente a ETV (39).

Resistencia a INTI

La resistencia a los INTI es causada por 2 mecanismos: el primero, mayor discriminación entre el sustrato nativo de desoxirribonucleótidos (dNTP) y el NRTI- trifosfato (NRTI-TP) y el segundo, escisión mediada por ATP de los NRTI incorporados (2).

El 1er mecanismo resulta en una disminución de incorporación del NRTI, es decir, con la capacidad de la RT para evitar la unión del INTI. Entre las mutaciones asociadas se encuentra Q151M, la cual se identificó en pacientes con terapia ARV combinada con 2 INTI, resultando en resistencia cruzada de NRTI de alto nivel, además las cepas resistentes con esta mutación contienen mutaciones comunes en los aminoácidos de transcriptasa reversa (RT) en A62, V75, M58, F77 y F116 (llamado complejo Q151M). Otras son las mutaciones M184V y M184I que confieren un alto nivel de resistencia a FTC y 3TC, secundario a que M184 se encuentra en YMDD y contribuye a 2 de los 3 residuos catalíticos de ácido aspártico en la RT dominio polimerasa, las cadenas mutadas de valina o isoleucina (V o I) hacen que haya más contacto con el anillo de azúcar en dNTP o NRTI-TP haciendo que los anillos de L-oxatiolano de estos 2 INTI sean vulnerables

a los obstáculos estéricos resultantes de estas mutaciones. K65R confiere resistencia fenotípica de bajo a intermedio nivel a la mayoría de los INTI, pero sobre todo genera resistencia a TDF, y a otros como d4t, ddC, 3TC, ddl y ABC secundaria a cambios conformacionales que inician por la unión de nucleótidos y por su proximidad al sitio de unión dNTP (2) (39).

El 2do mecanismo de resistencia resulta en la inversión de la terminación de la cadena, continuando la síntesis de ADN, y se denominan mutaciones combinadas, estas son llamadas análogas de timidina (TAM) o análogas de nucleósidos (NAM), en la RT, son: M41L, D67N, K70R, T215Y/F, K70R, L210W y K219Q/E/N, y confieren resistencia de alto nivel a AZT y d4T, así como resistencia cruzada de menor nivel a otros ITIN excepto a FTC y 3TC. Cuando se tienen ≥ 3 TAM, incluidos M41L y L210W, se produce una respuesta reducida. (26) (39).

K65R es una mutación que no surge a menudo en pacientes que su régimen ARV contenga AZT, ya que es una mutación fenotípicamente antagónica a los TAM. La mutación M184V reinstaura la susceptibilidad al TDF en presencia de la mutación K65R, por lo tanto, pacientes con mutación en K65R y FV con mutaciones en M184 (con 3TC o FTC) pueden ser tratados con TDF, de igual forma en presencia de ambas mutaciones se puede usar tenofovir +3TC o FTC en combinación con un IP potenciado o un InSTI de segunda generación (2) (26).

La sensibilidad reducida a AZT resulta, en parte, de la acumulación de mutaciones, que inicia con una mutación en el codón 70 (K70R), luego surgen sustituciones del codón 215 (T125Y/F) y en el 41 (M41L), estas 2 últimas confieren el nivel más alto de resistencia a este ARV. Las mutaciones que surgen de las sustituciones T215 A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V son revertidas en el codón 215 y confiere un alto riesgo de FV a AZT y d4T en pacientes sin tratamiento ARV (39).

El complejo de inserción 69 es una sustitución en el codón 69 (T69S) y una inserción de ≥ 2 aminoácidos (S-S, S-A, S-U), cuando están presentes con ≥ 1 TAM en los codones 41, 210 o 215 se asocia a resistencia a todos los INTI (26).

En el VIH-2 la resistencia a los ITIN tiene una barrera genética más baja que en el tipo 1. Q151M confiere resistencia a todos los ARV de esta clase, excepto a TxF. Otras mutaciones son K65R que confiere resistencia a tenofovir y FTC y M184I/V (39).

Resistencia a ITINN

Esta clase de medicamentos tiene una barrera genética relativamente baja a la resistencia. Realizan su mecanismo de acción mediante actividad alostérica, induciendo cambios conformacionales en la RT, este sitio de unión se encuentra a una corta distancia del sitio catalítico y se conforma por residuos hidrófobos (Y181 e Y188) y residuos hidrófilos (K101, K103 y D192) de la subunidad p66 y E138 de la subunidad p51,

que generan las mutaciones L100I, K101E/P, K103N/S, V106A/M, E138K, Y181C/I/V, Y188C/H/L, M230L y G190A/S/E. Las mutaciones Y181C y K103N (la más frecuente de esta clase de fármacos) se asocian a resistencia en varios ITINN de primera generación, además de a resistencia cruzada. E138K se asocia a resistencia cruzada entre ITINN de primera y segunda generación, EFV, NVP y ETV. Todas las mutaciones mencionadas, excepto L100I causa resistencia nivel intermedio/alto a NVP, y con la excepción de Y181 C/I/V a EFV. El VIH1 subtipo A desarrolla la mutación G190S, para hacerlo requieren 1 mutación en el caso de NVP, 1 o 2 en el caso de EFV y 2 para ETV, este último tiene una alta barrera genética (39).

A los ITINN de 2da generación se les añadió una pirimidina para formar diarilpirimidina (DAPY). Por lo que Etravirina (ETR o TMC125) logra una actividad significativa contra el virus con sustitución K103N, mediante la interacción directa con la asparagina de K103N, evitando así la interacción K103N con Y188, y por lo tanto la resistencia a este ITINN, sin embargo, con la acumulación de varias mutaciones da lugar a reducción a la susceptibilidad. Otro compuesto DAPY fue añadido a Rilpivirina (RPV o R278474) que contiene un grupo cianovinilo que favorece las interacciones con un triptófano en la posición W229 en la RT, reduciendo así la resistencia a este ITINN, sin embargo, 16 mutaciones se asocian a disminución de la susceptibilidad a este: K101E/P, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, Y188L, H221Y, F227C y M230 I/L. Doravirina tiene una alta barrera genética a la resistencia, actividad que mantiene aún con 1 de las siguientes mutaciones K103N, Y181C, E138K y G190A. Mientras que las mutaciones V106A, Y188L y M230L se asocian a una susceptibilidad ≥ 10 veces reducida a Doravirina (39).

Las mutaciones más relacionadas a resistencia en el VIH.2 son: V106I, E138A y G190A (39).

Resistencia a IP

Esta clase de ARV tiene alta barrera genética a la resistencia. La resistencia cruzada en los IP sobre todo los de 1ra generación es común por compartir estructuras químicas. Las mutaciones primarias o principales se encuentran cerca del sitio activo de la proteasa, en el sitio de unión sustrato/inhibidor como D30N, G48V, I50V, V82A, I84V impidiendo que se procesen los precursores de Gag y Gag-pol, lo que hace que haya mayor replicación viral. Las mutaciones secundarias o accesorias son aquellas que no afectan directamente la unión del inhibidor y también pueden darse fuera de la región codificante, en los sitios de escisión del sustrato Gag. La resistencia de alto nivel a esta clase de fármacos ARV requiere la acumulación gradual de mutaciones primarias y secundarias, capaces de generar una proteasa que pueda discriminar el inhibidor del sustrato natural y que sea capaz de mantener la eficacia catalítica necesaria para la replicación viral (2).

Entre las mutaciones principales están D30N, V32I, M46I/L, I50V/L, I54V/T/A/L/M, L76V, V82 A/T/F/S, I184V, N88S, L90M. I50L y D30N actúan sobre ATV y NFV respectivamente. V82M la desarrolla el virus subtipo G. La mayoría de los virus que son resistentes a IP, requieren 1 o más mutaciones accesorias de

proteasa, lo que contribuye a su alta barrera genética a los IP potenciados. Se requieren ≥ 3 mutaciones para que LPV/r desarrolle un alto nivel de resistencia, y más mutaciones para un alto nivel de resistencia a DRV/r, siendo los 2 IP con mayor barrera genética a la resistencia, aún más que ATV. Los IP no deben ser usados en monoterapia, sobre todo los de primera generación como SQV, ya que aumenta la posibilidad de desarrollar múltiples mutaciones de resistencia en este grupo de fármacos (39).

Las mutaciones relacionadas con el VIH tipo 2 a los IP son: I54M en presencia de NFV o IDV, I82L en presencia de Tripanavir, y la combinación de I54M, I84V y L90M confieren un alto nivel de resistencia a la mayoría de los fármacos ARV de esta clase, incluyendo SQV, LPV y DRV. La combinación de I54M y I82F se asocia a resistencia con LPV en pacientes tratados con este ARV (39).

Resistencia a InSTI

Los InSTI bloquean la reacción de “transferencia de hebra”, además se unen al complejo específico de la integrasa y al ADN viral durante la transferencia de hebra, impidiendo el posicionamiento correcto del ADN viral en el sitio activo de la enzima (2).

La resistencia a RAL ocurre por 3 vías mutacionales principales, en ocasiones se superponen: N155H +/- E92Q, Q148 H/R/K +/- G140 S/A y Y143 C/R, que suelen ir acompañadas por mutaciones accesorias. Estas mutaciones confieren resistencia cruzada a EVG, excepto Y143 C/R. Estos 2 InSTI tienen una barrera genética baja a la resistencia, ya que 1 sola mutación puede reducir su susceptibilidad más de 10 veces, por lo que no son recomendados en un esquema ARV inicial. RAL y EVG tienen 3 vías mutacionales que conducen a un alto nivel de resistencia en el VIH tipo 2, las sustituciones de aminoácidos son: E92Q/ Y143C o T97A/Y143C; Q148K, Q148R o G140S/ Q148R; y N155H o E92Q/N155H y T97A/ N155H (39).

Mientras que DTG tiene una barrera genética más alta a la resistencia, por lo que requiere una mutación Q148 junto con E138 +/- G140. La mutación N155H en combinación con Q148 aumenta el riesgo de desarrollar resistencia a DTG. Se ha observado que la falla virológica por resistencia a DTG en un régimen de 1ra línea se presenta muy raramente. No se conoce mucho sobre la acción de DTG contra el VIH tipo 2 (26) (39).

La resistencia cruzada a DTG en virus resistentes a RAL y EVG se ha observado con Q148 H/R y G140S en combinación con L74 I/M, E92Q, T97A, E138 A/K, G140A o N155H, confiriéndole menor susceptibilidad de 5 a 20 veces (26).

Cabotegravir se relaciona a varias mutaciones in vitro tras ser usado como tratamiento ARV o PrEP, la presencia de 2 mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina, subtipo A1/A6 del VIH tipo 1 (alberga el polimorfismo L74I, que confiere mayor capacidad de replicación de virus recombinantes que expresan

integrasa A1 cuando se presentan junto a mutaciones de resistencia en las posiciones 118, 140, 148 y 263 de los InSTI) o un índice de masa corporal de 30 kg/m² o más se asocia a falla virológica (26).

Resistencia a antagonistas de CCR5

MVC es un inhibidor de molécula pequeña que inhibe de manera alostérica la unión del VIH tipo 1 gp 120 al correceptor CCR5. Las mutaciones observadas incluyen: G11S + I26V, S18G + A22T, A19S + I26V, 120F + A25D + I26V y también I20F + Y21I, mutaciones que resultan en más afinidad de la gp120 a este correceptor aún unido a MVC. En la práctica clínica no se recomienda realizar pruebas genotípicas para predecir la resistencia a este fármaco, no hay un consenso establecido para mutaciones específicas a MVC (39) (26).

Inhibidor de fusión/entrada

La Enfuvirtida se une a gp41, evitando la creación del poro de entrada a la cápside viral. Las mutaciones se localizan en el sitio de unión de gp41, en los codones 36 y 45. Tiene una baja barrera genética a la resistencia, cuando aparece 1 mutación, la susceptibilidad se reduce en aproximadamente 10 veces, cuando aparecen 2 mutaciones se reduce aproximadamente 100 veces. Las mutaciones más comunes son G36 D/E/V, V38 E/A, Q40H, N42T y N43D, y los polimorfismos más comunes son R46 K/M/Q, E13K y S138A (39).

La ausencia de resistencia viral detectable luego del fracaso terapéutico puede ser resultado de lo siguiente: presencia de poblaciones virales minoritarias resistentes al ARV, intervalo largo entre el momento de interrupción del ARV y la realización del genotipo viral, falta de adherencia a los fármacos ARV, error de laboratorio, falta de conocimiento para la lectura del mismo (por ejemplo, de la asociación de ciertas mutaciones con la resistencia al fármaco), mutaciones relevantes pero fuera de las regiones que analizó el ensayo, interacciones farmacológicas que llevan a niveles subterapéuticos del ARV y a niveles subóptimos de los fármacos en ciertas regiones de la economía (26).

La Antiviral Society - USA (IAS-USA por sus siglas en inglés) publica una lista de mutaciones de resistencia a los fármacos antirretrovirales actualizada asociadas a VIH tipo 1, su primera publicación fue en el año 2019, y la última edición es 2022. Publica aquellas mutaciones que han sido identificadas por criterios específicos con evidencia científica. Se publica en una imagen, que contiene las mutaciones asociadas a cada clase, los medicamentos aprobados por la FDA y algunos que están en desarrollo con altas expectativas de aprobación y también los medicamentos que ya no se recomiendan (numerados en la parte inferior de cada clase y sombreados en gris). Las mutaciones se designan como mayores que aparecen en “negrita” o en menores “sin negrita”, la presencia de una mutación mayor indica que el fármaco está al

menos parcialmente comprometido, mientras que la presencia de una sola mutación menor puede no indicar compromiso al fármaco ARV, a menos que se acompañe de 1 mutación mayor (26).

A continuación, se muestra la lista de mutaciones de la IAS-USA, edición 2022:

FIGURA 1. Lista de mutaciones en ITIN, ITINN e inhibidores de la cápsula

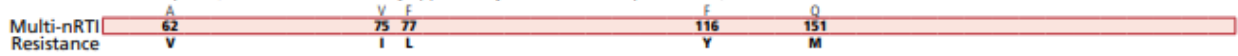
MUTATIONS IN THE REVERSE TRANSCRIPTASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

Nucleoside and Nucleotide Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (nRTIs)¹

69 Insertion Complex² (affects all nRTIs currently approved by the US FDA)



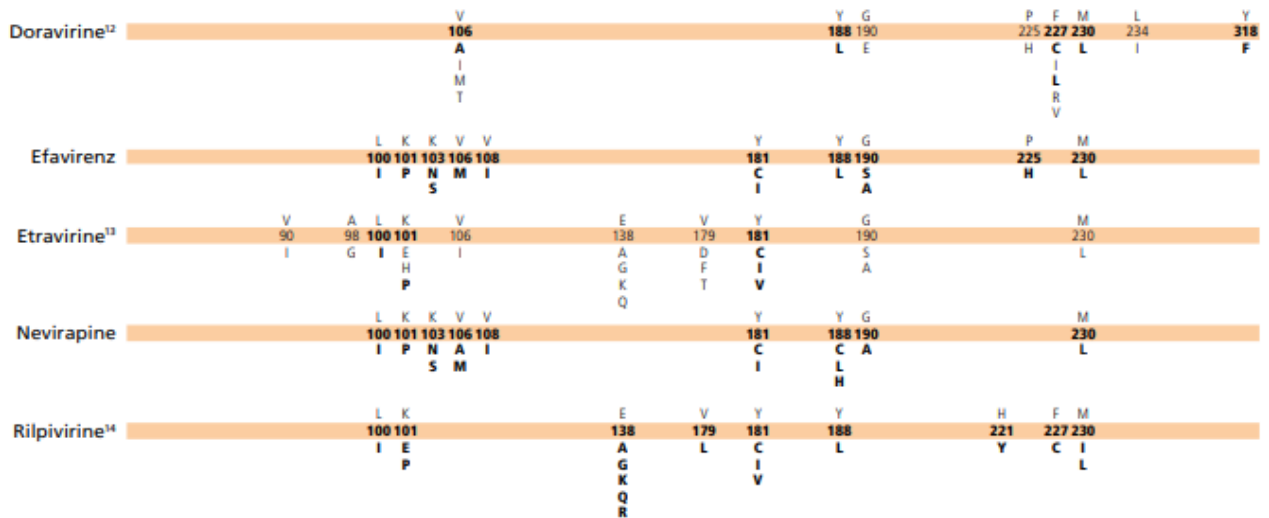
151 Complex³ (affects all nRTIs currently approved by the US FDA except tenofovir)



Thymidine Analogue-Associated Mutations^{4,5} (TAMs; affect all nRTIs currently approved by the US FDA other than emtricitabine and lamivudine)



Nonnucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)^{1,11}



MUTATIONS IN THE CAPSID GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO CAPSID INHIBITORS



Lista de mutaciones de la IAS-USA, edición 2022.

FIGURA 2. Lista de mutaciones en IP, inhibidores de entrada e InSTI

MUTATIONS IN THE PROTEASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO PROTEASE INHIBITORS (PIs)^{15,16,17}

Atazanavir +/- ritonavir ¹⁸	L 10	K 20	L 24	V 32	L 33	M 46	G 48	I 50	F 53	I 54	G 73	V 82	I 84	I 85	N 88	L 90	
	F	T	I	I	F	I	V	L	L	L	C S T A	A T F L M S	V V	V	S	M	
Darunavir/ ritonavir ¹⁹	V 11			V 32	L 33	I 47	I 50	I 54			T 74	L 76	I 84			L 89	
	I			I	F	V	V	M			P	V	V			V	
Lopinavir/ ritonavir ²⁰	L 10	K 20	L 24	V 32	L 33	M 46	I 47	I 50	F 53	I 54	A 71	G 73	V 82	I 84		L 90	
	F I R V	M R	I	I	F	I	V	V	L	V	V S T	V	A V	V		M	
Tipranavir/ ritonavir	L 10			L 33	M 36	K 43	M 46	I 47	I 54	Q 58	H 69	T 74	V 82	N 83	I 84	L 89	
	V			F	I L V	T	L	V	A M V	E	K R	P	L T	D	V	I M V	
Fosamprenavir/ ritonavir ²¹	L 10			V 32		M 46	I 47	I 50	I 54		G 73	L 76	V 82	I 84		L 90	
	F I R V			I		L	V	V	L		S	V	A F S T	V		M	
Indinavir/ ritonavir ²¹	L 10	K 20	L 24	V 32	M 36	M 46		I 54			A 71	G 73	L 76	V 77	V 82	I 84	L 90
	I R V	M R	I	I	I	I		V			V S T	V	V	I	A F T	V	M
Nelfinavir ^{21,22}	L 10			D 30	M 36	M 46					A 71	V 77	V 82	I 84	N 88	L 90	
	F			N	I	I					V	I	A F T S	V	D S	M	
Saquinavir/ ritonavir ²¹	L 10		L 24			G 48		I 54		I 62	A 71	G 73	V 77	V 82	I 84	L 90	
	I R V		I			V		L		V	V S T	V	I	A F T S	V	M	

MUTATIONS IN THE ENVELOPE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO ENTRY INHIBITORS

Enfuvirtide ²³	G 36	I 37	V 38	Q 39	Q 40	N 42	N 43
	D S	V	A M E	R	H	T	D
Maraviroc ²⁴	See User Note						

MUTATIONS IN THE INTEGRASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITORS²⁵

Bictegravir ²⁶					G 118	E 138	G 140	Q 148	S 153		R 263			
					R	A K T	A C R S	H K R	F Y		K			
Cabotegravir ²⁷	T 66				T 97	G 118	E 138	G 140	Q 148	S 153	N 155	R 263		
	K				A	R	A K T	A C R S	H K R	F Y	H	K		
Dolutegravir ²⁸						G 118	E 138	G 140	Q 148	S 153	N 155	R 263		
						R	A K T	A C R S	H K R	F Y	H	K		
Elvitegravir ²⁹	T 66				E 92	T 97		F 121	S 147	Q 148	N 155	R 263		
	I A K				Q	A		Y	G H K R	H	H	K		
Raltegravir ²⁰				L 74	E 92	T 97		F 121	E 138	G 140	Y 143	Q 148	N 155	R 263
				M	Q	A		Y	A K	A S	R H C	H K R	H	K

Lista de mutaciones de la IAS-USA, edición 2022.

3. JUSTIFICACIÓN

La resistencia a los fármacos antirretrovirales representa un problema mundial, su principal importancia radica en la ineficacia de llevar a cabo sus funciones que consisten en restaurar el sistema inmunológico, disminuir la carga viral total y prevenir infecciones oportunistas, lo que aumenta la morbimortalidad de estos pacientes, así como la transmisión del VIH.

Este proyecto de tesis tiene la meta de mostrar las principales mutaciones de resistencia a los fármacos antirretrovirales que se emplean en personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana adquirida que presentaron falla virológica atendidas en CAPASITS en un determinado periodo de tiempo, así como identificar las principales características epidemiológicas de estos pacientes y que pueden estar en relación a estas mutaciones de resistencia, por lo que se analizarán en un periodo de tiempo de 36 meses los expedientes de los pacientes a los cuales se les hayan solicitado estas pruebas y cumplan con los criterios de inclusión, se pretende enlistar las causas de solicitud de estas pruebas (falla virológica, historia de pareja sexual con uso de fármacos antirretrovirales, empleos/profesión de alto riesgo para resistencia a estos fármacos), así como las características sociodemográficas de estos pacientes (edad, sexo, nivel educativo), el tiempo transcurrido desde la falla virológica hasta que se solicitó la prueba de resistencia al esquema ARV, la historia previa personal de uso de fármacos antirretrovirales (para determinar el esquema ARV con el que se ha presentado mayor falla virológica) y el tiempo de diagnóstico del VIH hasta la detección de la falla virológica.

La relevancia de este proyecto es identificar las características o factores en común entre los pacientes que viven con virus de inmunodeficiencia humana adquirida en la población de CAPASITS Puebla en el periodo comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2021, y presentan resistencia a los fármacos antirretrovirales, y de esta manera catalogarlos como posibles factores de riesgo que podrán ser tomados en cuenta en futuras valoraciones cuando se inicia el tratamiento antirretroviral.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las mutaciones de resistencia según el genotipo viral, a los antirretrovirales en pacientes que viven con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) atendidas en CAPASITS de enero 2019 a diciembre 2021?

5. HIPÓTESIS

No se propone por ser un estudio descriptivo.

6. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

Describir las mutaciones de resistencia a los antirretrovirales en pacientes con falla virológica que viven con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) atendidas en CAPASITS Puebla de enero 2019 a diciembre 2021.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Nombrar las características sociodemográficas (grupo de edad, sexo, género, ocupación laboral, historia de abuso de sustancias, alcoholismo, discapacidad, escolaridad) de los pacientes con resistencia a fármacos ARV comprobadas por prueba de mutaciones a los mismos.
- Enlistar el esquema o los esquemas antirretrovirales usados previos a la identificación de la mutación de resistencia.
- Identificar factores de riesgo previamente descritos en la literatura asociados a la resistencia a fármacos antirretrovirales en nuestra población a estudiar (exposición o uso previo de terapia antirretroviral, pareja sexual con uso de esquema ARV, mala adherencia al tratamiento antirretroviral, y las características sociodemográficas relacionadas).
- Describir el tiempo entre el diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana adquirida al momento de la identificación de la falla virológica, y el tiempo entre la detección de esta y la realización del genotipo viral.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

A. DISEÑO DEL ESTUDIO

1. Tipo y características del estudio
 - a. Por la participación del investigador el estudio es observacional.

- b. Por la direccionalidad el estudio es transversal.
 - c. Por la temporalidad el estudio es retrospectivo.
 - d. Por el propósito del estudio es descriptivo.
2. Definición del universo de trabajo
- Población que vive con virus de inmunodeficiencia humana adquirida con falla virológica atendida en CAPASITS Puebla en el periodo comprendido entre enero 2019 y diciembre 2021, con prueba de genotipo viral.

B. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN

- a. Criterios de inclusión
Expedientes de pacientes mayores de 18 años, atendidos en CAPASITS Puebla, con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana adquirida con criterios de falla virológica, en los que se haya realizado prueba para resistencia genotípica a fármacos antirretrovirales entre enero de 2019 y diciembre de 2021.
- b. Criterios de exclusión
Expedientes de pacientes no atendidos en CAPASITS Puebla, pacientes sin diagnóstico de VIH, pacientes sin prueba de mutación de resistencia a fármacos antirretrovirales, pacientes sin o con prueba de resistencia a fármacos antirretrovirales fuera del tiempo antes comprendido, pacientes menores de 18 años.
- c. Criterios de eliminación
Expedientes de pacientes que no hayan tenido seguimiento (por lo menos una consulta posterior al diagnóstico de resistencia a fármacos antirretrovirales).

C. ESTRATEGIA DE MUESTREO

- a. Selección de la muestra
Se seleccionará de acuerdo con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación en forma consecutiva y abierta (sin ceguedad) por lo que no será probabilística.
- b. Diseño y tipo de muestreo

Tipo de muestreo no probabilístico.

Muestra propositiva o intencional.

c. Tamaño de la muestra

Al no contar con una base de datos de pacientes a los que se les ha solicitado genotipo, se obtuvieron de la base de datos del sistema SALVAR los números de expedientes de los pacientes atendidos en CAPASITS Puebla, así como el esquema antirretroviral usado, de esta lista de 6657 expedientes se eliminaron aquellos números de expedientes con uso de un esquema antirretroviral recomendado de 1ra línea, con esta selección, 548 fueron los expedientes solicitados, de los cuales se encontraron y revisaron 530, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron 16 expedientes, no hubo pacientes con criterios de eliminación.

d. Manejo estadístico

Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central: media, mediana y promedios.

Para las medidas de dispersión: proporciones.

D. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDICIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Sexo	Clasificación en hombre o mujer basada criterios anatómicos y cromosómicos	Características sexuales se obtendrá de la ficha de identificación de la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1.Masculino 2.Femenino
Grupo de edad	Personas clasificadas según su edad (Periodo de tiempo que transcurre entre el nacimiento hasta el	Distribución de enfermos por grupos de edad, de manera que se correspondan con pronósticos y otras enfermedades	Cuantitativa	Politómica	1.De 18 a 29 años 2.De 30 a 39 años 3.De 40 a 49 años 4.De 50 a 59 años

	momento de obtención de los datos) en grupos	fuera de la estudiada, para esas edades.			5.De 60 o más años
Ocupación/ empleo	Tipo de trabajo u oficio al momento de recabar los datos	La información de esta variable se codifica con clasificación mexicana de ocupaciones (CMO)	Cualitativa	Nominal Politómica	1.Trabajadores de la educación 2.Comerciante o empleado 3.Profesionistas 4. Técnicos 5.Trabajadores en actividades agrícolas o ganaderas 6.Estudiantes 7.Trabajadores de servicios personales 8.Desempleado
Estado civil	Condición de unión o matrimonio de la población	Condición de la persona en función de si tiene o no tiene pareja y su situación legal, obtenido de la historia clínica.	Cualitativa	Politómica	1.Unidos (casados o unión libre) 2.No unidos (divorciados, separados o viudos) 3.Nunca unidos (solteros)
Identidad de género	Concepto que se tiene de uno mismo como ser sexual y de los sentimientos que esto conlleva	Se trata de la forma individual e interna de vivir el género, la cual puede corresponder o no con el sexo con el que se nació	Cualitativa	Politómica	1.Lesbiana 2-Gay 3.Biexual 4.Trasvesti 5.Transexual 6.Transgénero 7.Intersexual 8.No clasificable (heterosexual)

					sin alguna de estas identidades de género)
Alcoholismo	Según la OMS “cualquier deterioro en el funcionamiento físico, mental o social de una persona, cuya naturaleza permita inferir razonablemente que el alcohol es una parte del nexo causal que provoca dicho trastorno”	Frecuencia del consumo de bebidas alcohólicas y las cantidades que se consumen, y los problemas y trastornos relacionados a esto.	Cualitativa	Politómica	1.Consumo de alcohol no saludable 2.Consumo de riesgo 3.Consumo excesivo de alcohol 4.Trastorno por consumo de alcohol 5.Negado
Abuso de sustancias	Según la OPS “las sustancias psicoactivas son diversos compuestos naturales o sintéticos, que actúan sobre el sistema nervioso generando alteraciones en las funciones que regulan pensamientos, emociones y el comportamiento ”	Consumo de sustancias psicoactivas a pesar de conocer las consecuencias negativas que producen	Cualitativa	Politómica	1.Marihuana 2.Cocaína 3.Otro 4.Negado

Discapacidad	Según la OMS “es un fenómeno complejo que refleja una relación estrecha y al límite entre las características del ser humano y las características del entorno donde vive”	Restricción o impedimento de la capacidad de realizar una actividad en la forma o dentro del margen que se considera lo normal	Cualitativa	Politémica	1.Física o motora 2.Sensorial 3.Intelectual 4.Psíquica 5.Ausente
Escolaridad	Periodo de tiempo en el que un ser humano asiste a la escuela para estudiar y aprender	Respuesta al cuestionario del nivel de estudio al cual a llegado una persona de acuerdo al sistema educativo nacional	Cualitativa	Ordinal	1.Primaria 2.Secundaria 3.Preparatoria 4.Licenciatura/ Técnico 5.Posgrado 6.Analfabeta
Comorbilidad	Termino que describe 2 o más enfermedades o trastornos en una misma persona	Trastorno o enfermedad que padece la persona, además de la infección por VIH	Cualitativa	Politémica	1.DT2 2.HAS 3. Otros
Uso o exposición previa a fármacos ARV	Condición en la que el paciente estuvo expuesto a fármacos ARV previo al diagnóstico de VIH, o una vez hecho el	Exposición a fármacos antirretrovirales por medio de profilaxis preexposición, post exposición, transmisión	Cualitativa	Politémica	1.Pre-exposición 2.Post exposición 3.Transmisión vertical, madre con terapia ARV

	diagnóstico, abandono a los mismos.	vertical o abandono de estos			4.Abandono del tratamiento ARV 5.Negado
Carga viral	Número de copias de ARN del virus de inmunodeficiencia humana adquirida por milímetro de sangre	Se obtendrá de la nota médica, en 2 momentos: 1. Identificación de la falla virológica 2. Tras el cambio de esquema ARV, posterior al genotipo	Cuantitativa	Razón Politómica	1.CV indetectable (≤ 40 copias) 2.CV detectable (> 40 copias) a) CV > 50 y < 200 o viremia de bajo nivel b) CV entre 200 y 1000 c) CV > 1000 repetidamente
Conteo CD4+	Cantidad de linfocitos CD4 por mililitro cúbico de sangre	Se obtendrá de la nota previa, en 2 momentos: 1. Al momento de la identificación de la falla virológica 2. Tras el cambio de esquema ARV.	Cuantitativa	Razón Dicotómica	1. Menor de 200 2. Mayor o igual de 200
Mutaciones de resistencia a los fármacos ARV	Los ensayos de resistencia genotípica detectan la presencia de mutaciones específicas de resistencia a los ARV en regiones del genoma del	Se obtendrán de las pruebas de mutaciones/genotipo de resistencia a los ARV obtenidas de los expedientes clínicos.	Cualitativa	Politómico	1. Mutaciones relacionadas con ITIN 2. Mutaciones relacionadas a ITINN 3. Mutaciones relacionadas a IP

	virus que codifican la proteasa, la transcriptasa inversa y la integrasa.				4.Mutaciones relacionadas a InSTI 5.Mutaciones relacionadas a inhibidores de fusión y al correceptor 5
Terapia antirretroviral	Aquella combinación de fármacos antirretrovirales empleados en un mismo paciente para el tratamiento de la infección por VIH.	Se obtendrá de las notas clínicas y/o historia clínica de los expedientes, en 2 momentos: 1.Al momento de la identificación de la falla virológica 2.Tras el cambio de esquema ARV.	Cualitativa	Politómico	Combinaciones comerciales de los ARV
Tiempo del diagnóstico de VIH a la detección de falla virológica	Periodo de años o meses transcurridos entre el diagnóstico del VIH y la falla virológica	Años o meses transcurridos desde el diagnóstico de infección por VIH y la falla virológica	Cualitativa	Politómica	1. <1 año 2. 1 año a 5 años 3. 6 a 10 años 4. 11 a 15 años 5. >16 años
Tiempo de identificación de la FV hasta la realización del genotipo viral	Periodo de meses transcurrido entre la identificación de la falla virológica y la toma de sangre para realizar genotipo	Meses transcurridos desde la detección de la FV y la realización de genotipo viral en sangre	Cualitativa	Politómica	1. <1 mes 2. 1 mes a 3 meses 3. 4 a 6 meses 4. 7 meses o más

E. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

a. Análisis estadístico

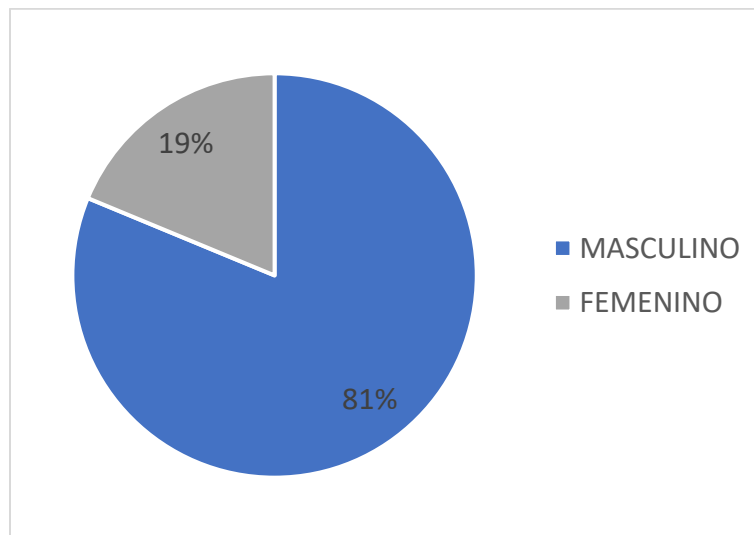
Se realizará con procesador SPSS V27 para Windows. Utilizando estadística descriptiva y paramétrica con la construcción de gráficas.

F. PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisaron 530 expedientes clínicos de pacientes que reciben atención médica en CAPASITS Puebla, de los cuales 16 cumplían con los criterios de inclusión, 514 fueron excluidos, 65 porque el genotipo viral no cumplía con el periodo de tiempo de inclusión (se realizó antes del 2019), 1 expediente contaba con genotipo viral sin evidencia de mutaciones a los fármacos antirretrovirales y los 448 restantes eran pacientes que no presentaban falla virológica por lo que no se les solicitó genotipo viral.

a) FIGURAS Y TABLAS:

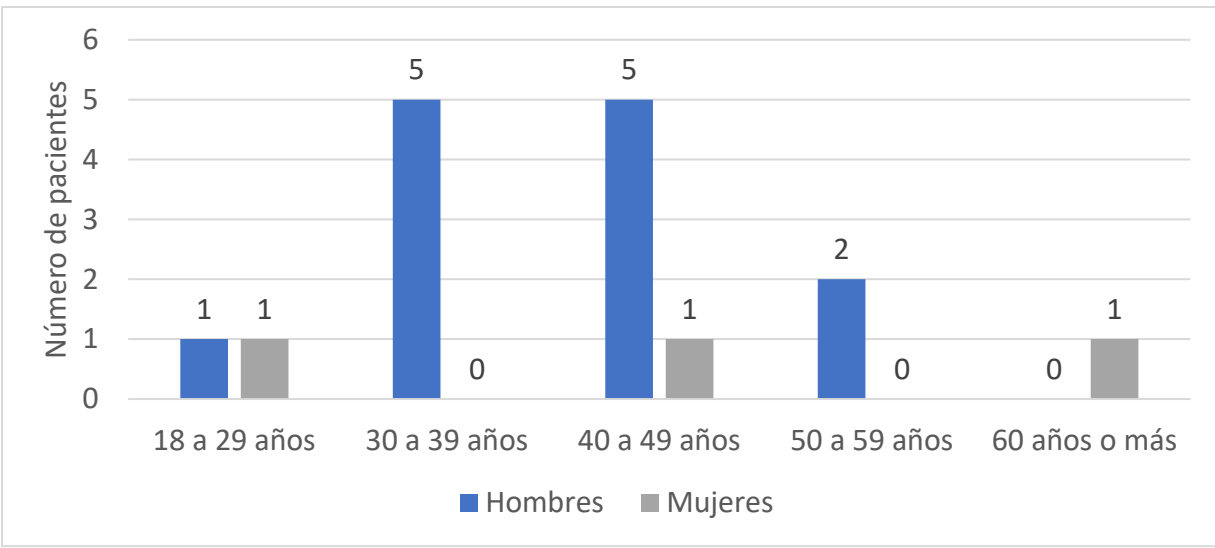
FIGURA 3. Proporción por sexo de la población estudiada.



Fuente: datos obtenidos del investigador.

Se encontró que el 81% de los pacientes corresponden al sexo masculino, mientras que el 19% al femenino, lo que correlaciona con las estadísticas de acuerdo con el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH en México 2022, para pacientes que viven con VIH, y a la prevalencia de ADR a fármacos ARV en el centro de México del 2020 (29) (33).

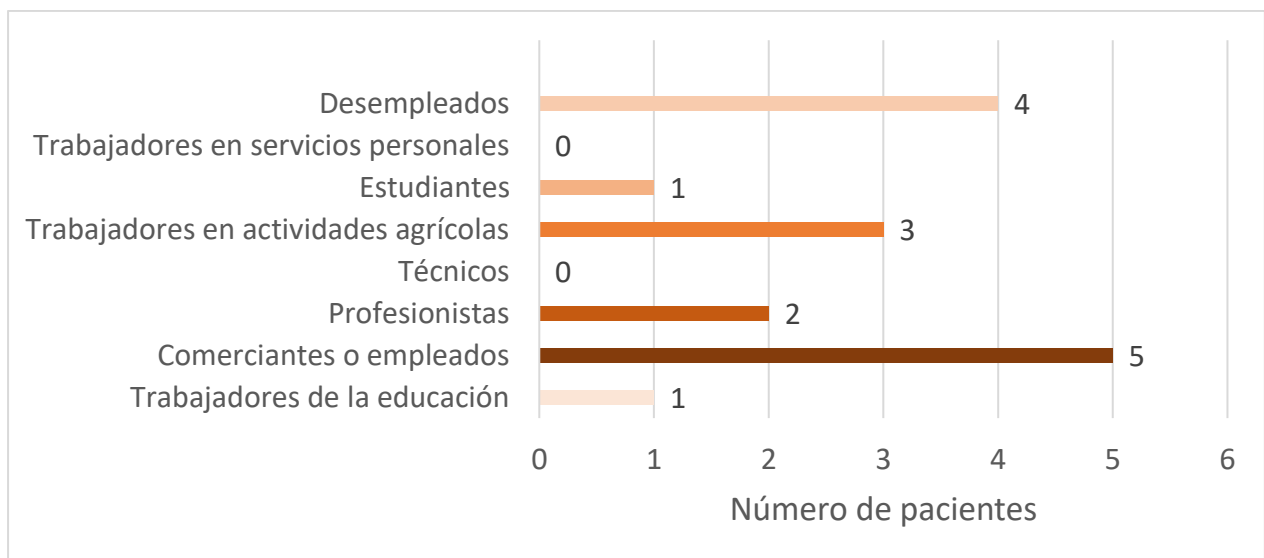
FIGURA 4. Grupos de edad y sexo



Fuente: datos obtenidos del investigador.

De acuerdo al grupo de edad y sexo se encontró 1 paciente hombre y 1 paciente mujer entre los 18 y 29 años de edad (6.25% y 6.25% respectivamente, del total), 5 pacientes hombres y 0 pacientes mujer entre los 30 y 39 años de edad (31.25% y 0% respectivamente), 5 pacientes hombres y 1 paciente mujer para el grupo de edad entre los 40 y 49 años (31.25% y 6.25% respectivamente), 2 pacientes hombres y 0 pacientes mujer para el grupo de edad entre los 50 y 59 años (12.5% y 0% respectivamente) y 0 pacientes hombre y 1 paciente mujer para el grupo de 60 años o más (0% y 6.25% del total). Con una media de edad de 40.43 años y una mediana de 40 años.

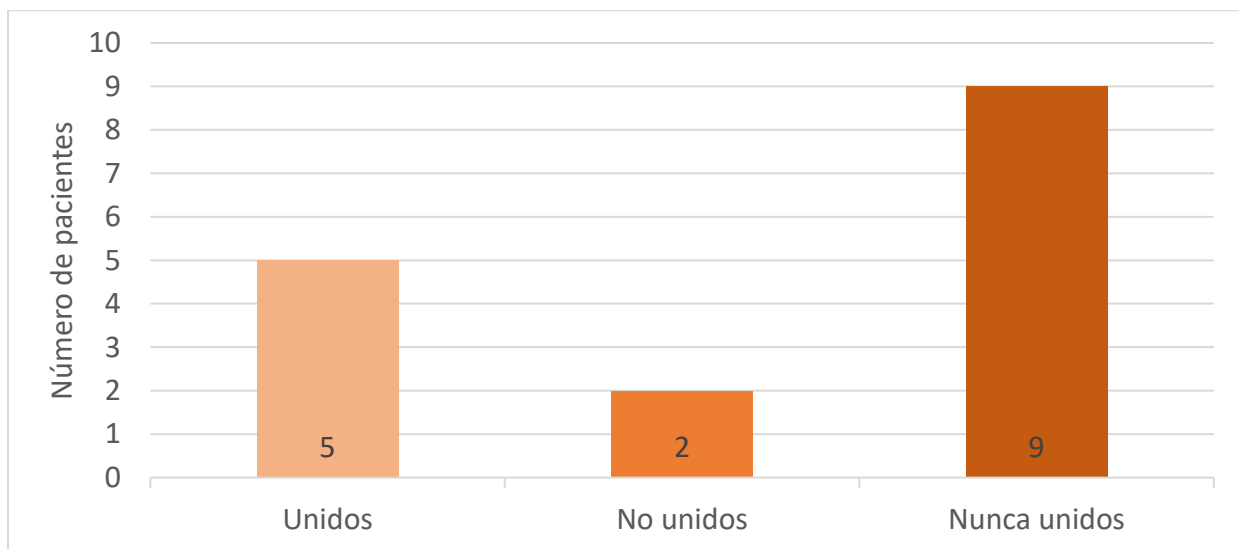
FIGURA 5. Ocupación



Fuente: datos obtenidos del investigador.

La ocupación o empleo que mayor incidencia tuvo es la categoría de comerciante o empleados con 5 pacientes (31.25% del total), seguido del desempleo con 4 pacientes (25% del total), luego los trabajadores en actividades agrícolas con 3 pacientes (18.75% del total), 2 pacientes son profesionistas (12.5% del total), mientras que 1 paciente se dedica a actividades relacionadas con la educación y hubo 1 estudiante (6.25% para cada categoría, 12.5% del total), no se encontraron pacientes que se dediquen a trabajos en servicios personales, ni técnicos.

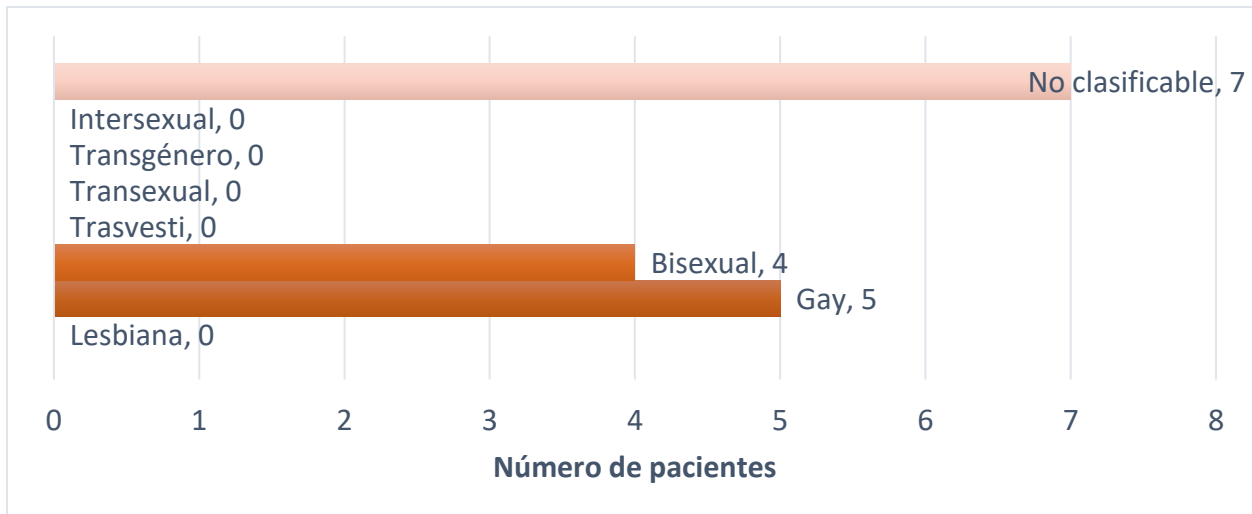
FIGURA 6. Estado civil



Fuente: datos obtenidos del investigador.

Los pacientes se dividieron en 3 categorías para determinar su estado civil, dentro de la categoría “unidos” describe a aquellas personas casadas o en unión libre, hubo 5 pacientes que entraban dentro de esta (31.25% del total), la segunda categoría “no unidos” se refiere a aquellas personas divorciadas, separadas o viudos, 2 pacientes pertenecieron a esta (12.5% del total) y en la tercera categoría “nunca unidos” se encuentran aquellas personas solteras, con 9 pacientes (56.25%).

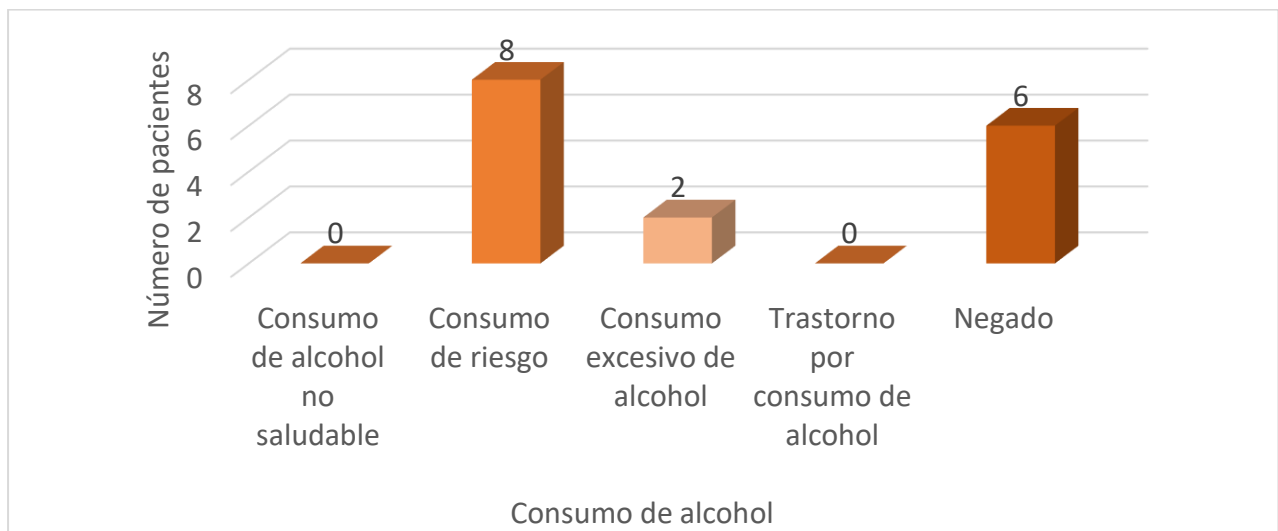
FIGURA 7. Identidad de género



Fuente: datos obtenidos del investigador.

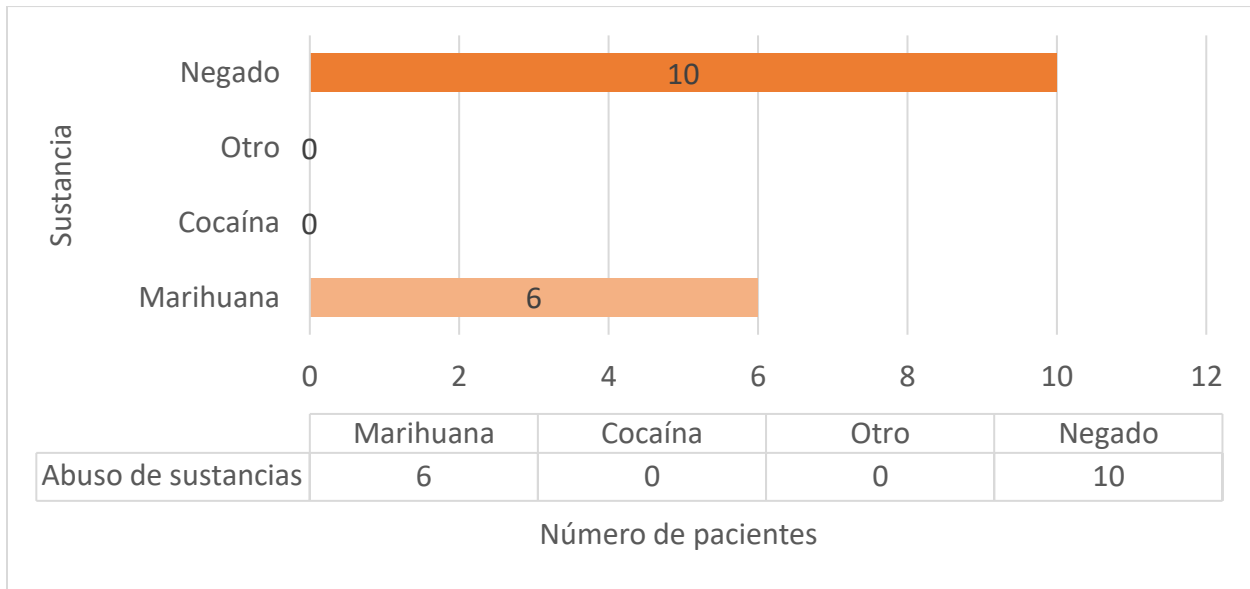
La identidad de género se refiere al concepto que cada individuo tiene de sí mismo como ser sexual y a los sentimientos que esto conlleva, pudiendo ser diferente al sexo con el que nació, se dividió en 8 categorías: 1) lesbiana con 0 pacientes, 2) gay con 5 pacientes (31.25% del total), 3) bisexual con 4 pacientes (25% del total), 4) trasvesti 0 pacientes, transexual 0 pacientes, transgénero 0 pacientes, intersexual 0 pacientes y no clasificable que se consideró como heterosexual o sin alguna de estas identidades de género, 7 pacientes (43.75% del total).

FIGURA 8. Alcoholismo



Fuente: datos obtenidos del investigador.

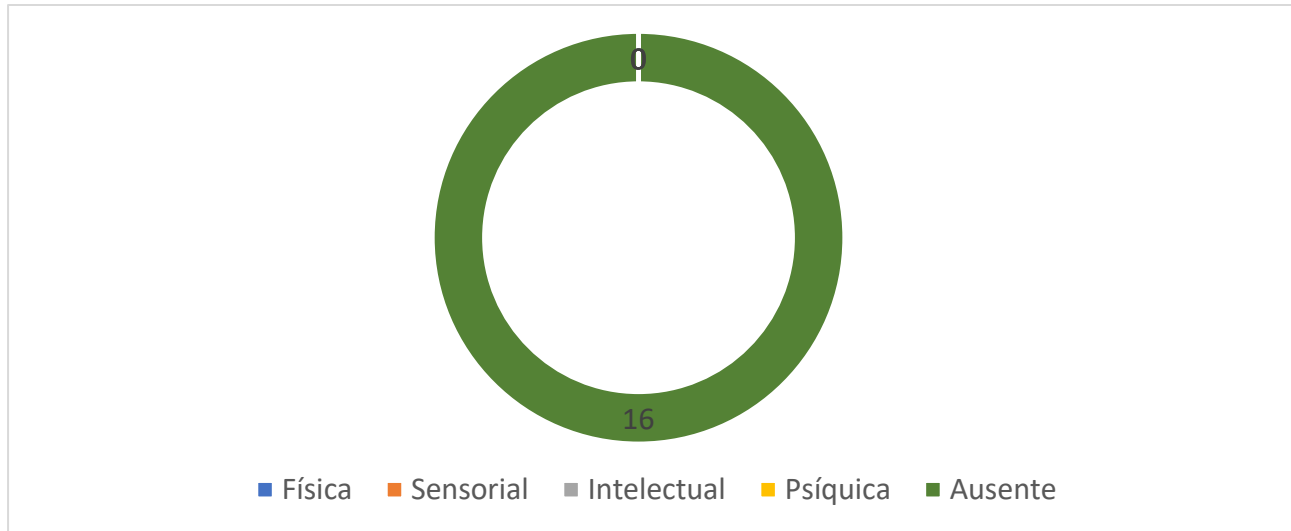
FIGURA 9. Abuso de sustancias



Fuente: datos obtenidos del investigador.

Dentro del consumo de sustancias, se dividió en 2 variables, alcoholismo y abuso de sustancias psicoactivas. Para el alcoholismo se encontró que no hubo pacientes con consumo de alcohol no saludable, 8 pacientes que representan el 50% del total tienen consumo de riesgo, 2 pacientes se encuentran en consumo excesivo de alcohol (12.5% del total), ningún paciente para trastorno por consumo de alcohol, y 6 pacientes negaron el consumo absoluto del mismo, lo que representa un 37.5%. Para el consumo de sustancias psicoactivas, se encontró que 6 pacientes consumen marihuana (37.5% del total), ningún paciente refirió consumo de cocaína o alguna otra sustancia, y 10 pacientes que representa el 62.5% negó el consumo de alguna sustancia.

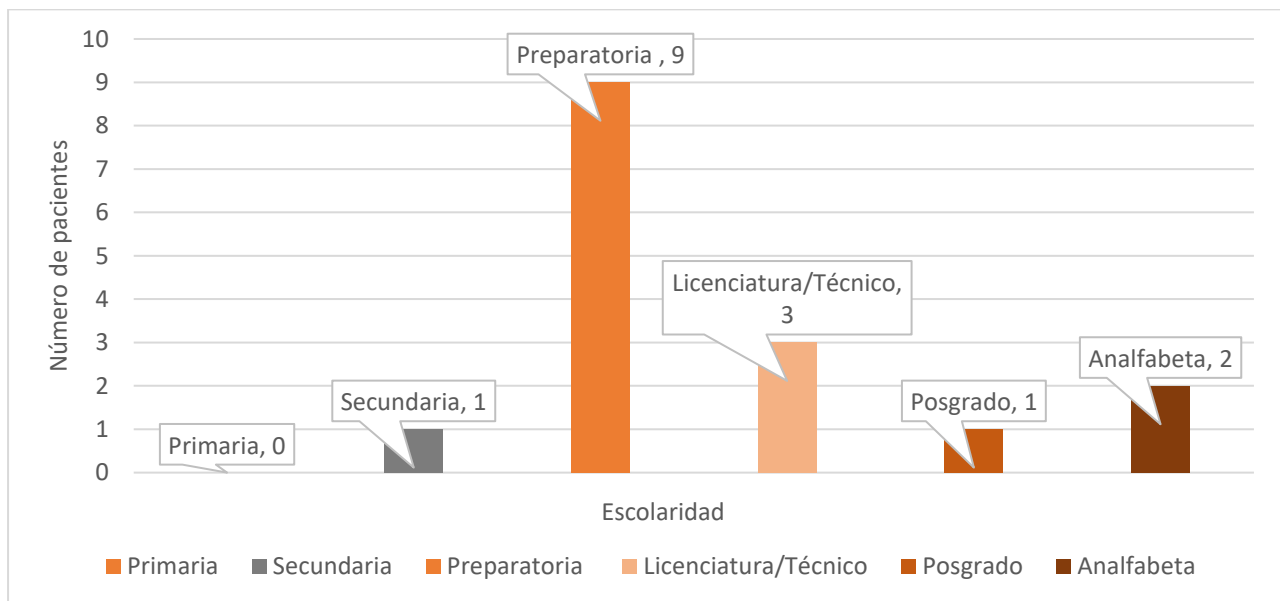
FIGURA 10. Discapacidad



Fuente: datos obtenidos del investigador.

La discapacidad se dividió en 5 categorías, a las 4 primeras categorías que fueron discapacidad física, sensorial, intelectual y psíquica, no se les asignó pacientes, ya que ninguna era referida en el expediente o historia clínica, por lo que la quinta categoría que fue “ausente” tuvo 16 pacientes, que representa el 100% del total.

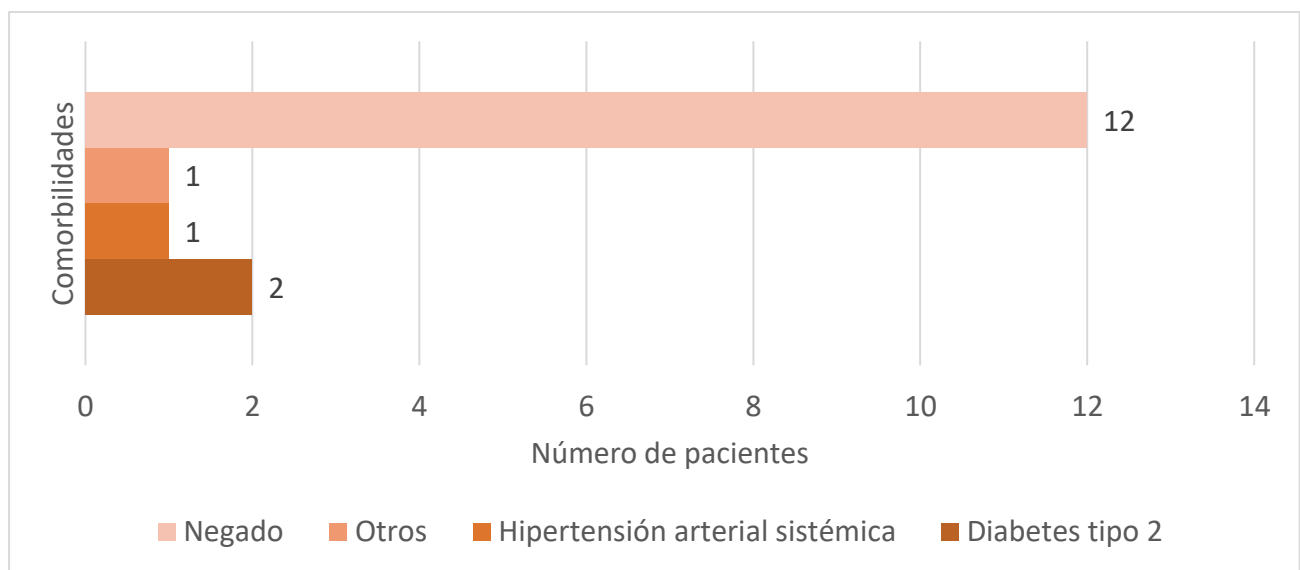
FIGURA 11. Escolaridad



Fuente: datos obtenidos del investigador.

La escolaridad se dividió de acuerdo con el Sistema Educativo Nacional Mexicano, la categoría primaria sin pacientes, secundaria con 1 paciente (6.25% del total), preparatoria con 9 pacientes (56.25% del total) siendo la que mayor incidencia tuvo, licenciatura o carrera técnica con 3 pacientes (18.75% del total), posgrado con 1 paciente (6.25% del total), mientras que la última categoría se denominó “analfabeta” y representó a aquellos pacientes que no asistieron a la escuela y no saben escribir ni leer, con 2 pacientes (12.5% del total).

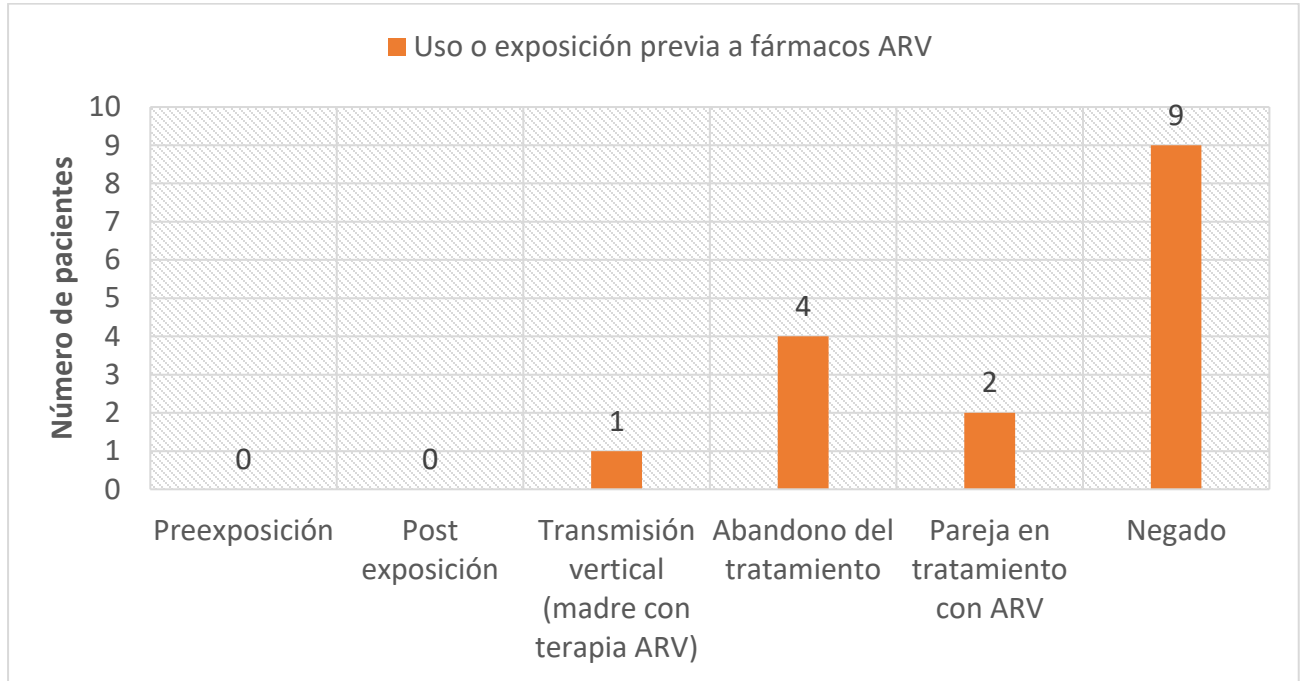
FIGURA 12. Comorbilidades



Fuente: datos obtenidos del investigador.

Las comorbilidades se dividieron de acuerdo con las enfermedades crónico-degenerativas con mayor prevalencia en México, 2 pacientes que representan 12.5% del total, tenían diagnóstico previo de diabetes tipo 2, 1 paciente hipertensión arterial sistémica (6.25% del total), 1 paciente entró en “otras” que representaron en este caso infección por hepatitis B y C (6.25%), y 12 pacientes negaron enfermedades crónico-degenerativas diagnosticadas (75%).

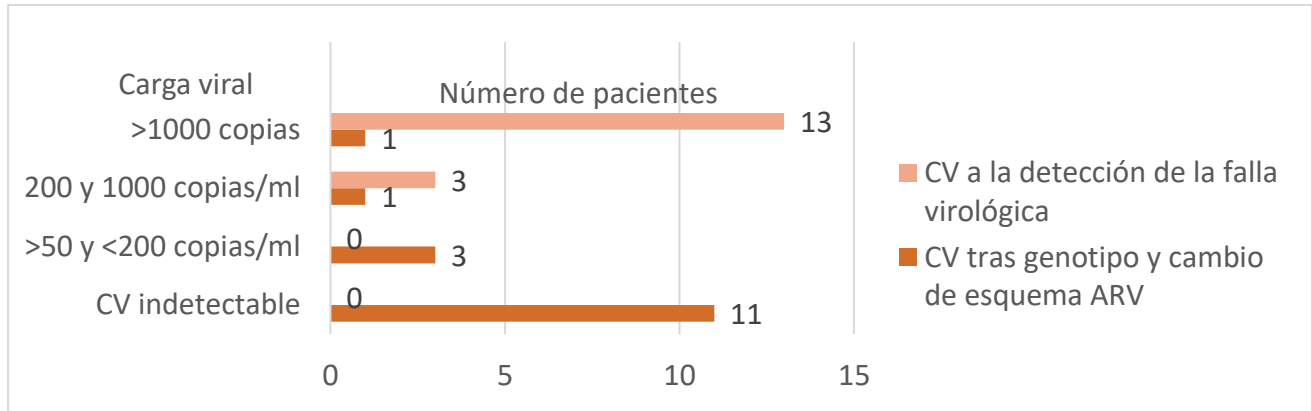
FIGURA 13. Uso o exposición previa a fármacos antirretrovirales.



Fuente: datos obtenidos del investigador.

La exposición o uso previo de fármacos antirretrovirales, tuvo 0 pacientes para la categoría de “preexposición”, 0 para la categoría de “post exposición” 1 paciente para la categoría de “transmisión vertical” (madre con terapia ARV, no se encontró más información respecto a esto en el expediente) que representa 6.25% del total, 4 pacientes en la categoría “abandono del tratamiento previo” que representan 25% del total, las causas definidas en el expediente fueron: para un paciente reacciones adversas a medicamentos, otro paciente por negación al diagnóstico de infección por VIH y los 2 restantes por pérdida de la seguridad social, en la categoría de “pareja en tratamiento ARV” se encontraron 2 pacientes (12.5% del total) de las cuales 1 falleció secundario a complicaciones de la infección por VIH, no se encontró referido en el expediente terapia antirretroviral usada por la pareja, mientras que 9 pacientes (56.25% del total) negaron el uso o exposición previa a fármacos antirretrovirales.

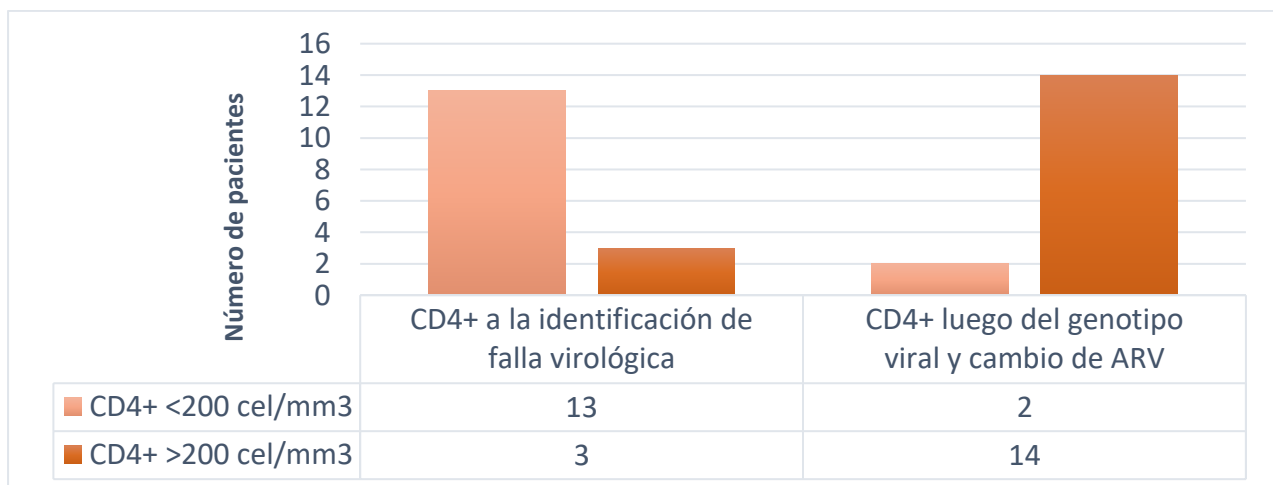
FIGURA 14. Carga viral



Fuente: datos obtenidos del investigador.

La carga viral se solicitó 2 veces consecutivas a todos los pacientes que cumplían con sospecha de falla virológica, para este análisis de datos se obtuvo la última cifra de carga viral (2da toma) previa realización de genotipo, así como la primera carga viral posterior al cambio de esquema antirretroviral tras el genotipo. Se dividió en 4 categorías, 1) >1000 copias/ml, 2) 200 y 1000 copias, 3) >50 y <200 copias y 4) carga viral indetectable. Previo a la realización de genotipo se encontró que 13 pacientes tenían más de 1000 copias/ml (81.25%), 3 pacientes tenían entre 200 y 1000 copias/ml (18.75% del total), y 0 pacientes para las otras 2 categorías. Dentro del grupo de carga viral posterior al cambio de esquema ARV de acuerdo con el genotipo, se encontró que 1 paciente tuvo >1000 copias/ml (6.25% del total), 1 paciente tuvo entre 200 y 1000 copias/ml (6.25% del total), 3 pacientes tuvieron entre 50 y 200 copias/ml representando un 18.75% del total, y 11 pacientes tuvieron carga viral indetectable (68.75% del total).

FIGURA 15. Conteo CD4+



Fuente: datos obtenidos del investigador.

Al igual que el conteo de carga viral, el conteo de células TCD4+ se realizó en 2 momentos, se obtuvo el último conteo de CD4+ previa realización de genotipo tras el diagnóstico de falla virológica, así como posterior al cambio de esquema antirretroviral tras el genotipo. Se dividió en 2 categorías, pacientes con menos de 200 cel/mm³ y pacientes con igual o mayor de 200 células/mm³. En el grupo de conteo de CD4+ previo al genotipo se obtuvo que 13 pacientes tuvieron menos de 200 cel/mm³ que representa el 81.25% del total, mientras que 3 pacientes tuvieron igual o más de 200 cel/mm³ que es el 18.75% del total. En el grupo posterior al cambio de terapia antirretroviral tras el genotipo, se obtuvo que 2 pacientes tuvieron menos de 200 cel/mm³ (12.5% del total), y 14 pacientes tuvieron 200 cel/mm³ o más que representa el 87.5% del total.

TABLA 1. Esquemas antirretrovirales previos a la detección de la falla virológica.

Casos	Esquema al momento de la detección de la falla virológica	Historial de esquemas antirretrovirales conocidos
Caso 1	EFV/FTC/TDF	
Caso 2	ATV/r, ABC/3TC	
Caso 3	EFV/FTC/TDF	
Caso 4	3TC/AZT, DRV/r	EFV/FTC/TDF
Caso 5	ABC, TDF, ATV/r	EFV/FTC/TDF
Caso 6	NVP + FTC/TDF	EFV/FTC/TDF
Caso 7	EFV/FTC/TDF	
Caso 8	EFV/FTC/TDF	
Caso 9	EFV/FTC/TDF	
Caso 10	EFV/FTC/TDF	
Caso 11	EFV/FTC/TDF	
Caso 12	FTC/TDF, LPV/r	*transmisión vertical
Caso 13	EFV/FTC/TDF	
Caso 14	EFV/FTC/TDF	
Caso 15	FTC/TDF, LPV/r	EFV/FTC/TDF

Caso 16	EFV/FTC/TDF	
----------------	-------------	--

Fuente: datos obtenidos del investigador.

Los esquemas antirretrovirales en los pacientes previo a la detección de la falla virológica y de la realización de genotipo, fueron 6 diferentes: EFV/FTC/TDF en 10 pacientes (62.5% del total), FTC/TDF, LPV/r en 2 pacientes (12.5% del total), ATV/r, ABC/3TC en 1 paciente (6.25% del total), 3TC/AZT, DRV/r en 1 paciente (6.25% del total), ABC, TDF, ATV/r en 1 paciente (6.25% del total) y NVP, FTC/TDF en 1 paciente (6.25% del total). Se obtuvo el esquema antirretroviral previo en 4 pacientes, de los cuales el 100% correspondió a EFV/FTC/TDF.

TABLA 2. Mutaciones de acuerdo con genotipo viral.

Casos	Mutaciones a ITIN	Mutaciones a ITINN	Mutaciones a IP	Mutaciones a InSTI/ inhibidores de fusión/ MVC
Caso 1	ABC <ul style="list-style-type: none"> • K65R • M184V ddL <ul style="list-style-type: none"> • K65R 3TC <ul style="list-style-type: none"> • M184V d4T <ul style="list-style-type: none"> • K65R TDF <ul style="list-style-type: none"> • K65R 	ETV <ul style="list-style-type: none"> • V179D • Y181I • G190S EFV <ul style="list-style-type: none"> • V179D • Y181I • G190S • P225H NVP <ul style="list-style-type: none"> • Y181I • G190S RPV (pb) <ul style="list-style-type: none"> • Y181I 	No detectada	No secuenciados.
Caso 2	ABC <ul style="list-style-type: none"> • L74V/L • M184V ddL <ul style="list-style-type: none"> • L74V/L 3TC <ul style="list-style-type: none"> • M184V 	No detectada	ATV <ul style="list-style-type: none"> • K20T • M46I • N88S 	No secuenciados.

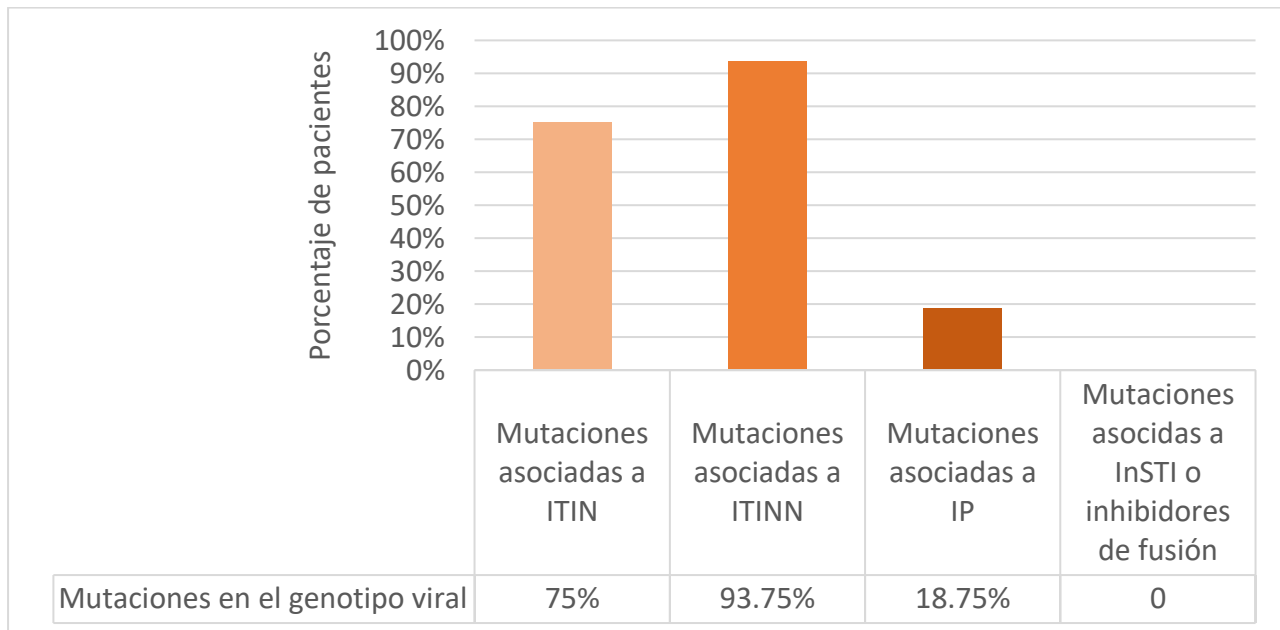
Caso 3	ABC <ul style="list-style-type: none"> • K65R • M184V ddL <ul style="list-style-type: none"> • K65R 3TC <ul style="list-style-type: none"> • M184V d4T <ul style="list-style-type: none"> • K65R TDF <ul style="list-style-type: none"> • K65R 	ETV <ul style="list-style-type: none"> • V179D • Y181I • G190S EFV <ul style="list-style-type: none"> • L100I • K103N NVP <ul style="list-style-type: none"> • K103N 	No detectada	No secuenciados.
Caso 4	ddL <ul style="list-style-type: none"> • K65R 3TC <ul style="list-style-type: none"> • M184V FTC <ul style="list-style-type: none"> • M184V TDF <ul style="list-style-type: none"> • K65R 	ETV <ul style="list-style-type: none"> • Y181I EFV <ul style="list-style-type: none"> • Y181I NVP <ul style="list-style-type: none"> • Y181I 	No detectada	No secuenciados.
Caso 5	No detectada	Doravirina <ul style="list-style-type: none"> • P225H EFV <ul style="list-style-type: none"> • L100I • P225H NVP <ul style="list-style-type: none"> • K103N 	No detectada	No secuenciados.
Caso 6	ABC <ul style="list-style-type: none"> • K65R • M184I ddL <ul style="list-style-type: none"> • K65R 3TC <ul style="list-style-type: none"> • M184V d4T <ul style="list-style-type: none"> • K65R 	EFV <ul style="list-style-type: none"> • Y181C NVP <ul style="list-style-type: none"> • Y181C 	No detectada	No secuenciados.
Caso 7	No detectada	EFV <ul style="list-style-type: none"> • K103N NVP <ul style="list-style-type: none"> • K103N 	NFV <ul style="list-style-type: none"> • M36I • A71V IDV/r <ul style="list-style-type: none"> • M36I • A71V • V77I 	No secuenciados.
Caso 8	3TC <ul style="list-style-type: none"> • M184V FTC <ul style="list-style-type: none"> • M184V 	EFV <ul style="list-style-type: none"> • K103N NVP <ul style="list-style-type: none"> • K103N 	No detectada	No secuenciados.

Caso 9	ABC <ul style="list-style-type: none"> • M184V 3TC <ul style="list-style-type: none"> • M184V FTC <ul style="list-style-type: none"> • M184V 	Doravirina <ul style="list-style-type: none"> • 106M EFV <ul style="list-style-type: none"> • L106M RPV <ul style="list-style-type: none"> • V179L ETV <ul style="list-style-type: none"> • V106I 	No detectada	No secuenciados.
Caso 10	ABC (pb) <ul style="list-style-type: none"> • M184V 3TC <ul style="list-style-type: none"> • M184V FTC <ul style="list-style-type: none"> • M184V TDF <ul style="list-style-type: none"> • K70E 	EFV <ul style="list-style-type: none"> • L100I • K103N RPV (pb) <ul style="list-style-type: none"> • L100I • K103N • V108I NVP <ul style="list-style-type: none"> • L100I • K103N 	No detectada	No secuenciados.
Caso 11	No detectada	Doravirina <ul style="list-style-type: none"> • V106I • Y188L ETV <ul style="list-style-type: none"> • V106I EFV <ul style="list-style-type: none"> • Y188L 	No detectada	No secuenciados.
Caso 12	No detectada	EFV <ul style="list-style-type: none"> • K103K/N NVP <ul style="list-style-type: none"> • K103K/N 	<ul style="list-style-type: none"> • I13V • L33I 	No secuenciados.
Caso 13	ABC <ul style="list-style-type: none"> • K65R • M184V ddL <ul style="list-style-type: none"> • K65R 3TC <ul style="list-style-type: none"> • M184V d4T <ul style="list-style-type: none"> • K65R TDF <ul style="list-style-type: none"> • K65R 	EFV <ul style="list-style-type: none"> • L100I • K103N NVP <ul style="list-style-type: none"> • K103N 	No detectada	No secuenciados.
Caso 14	ABC <ul style="list-style-type: none"> • K65R • M184V ddL <ul style="list-style-type: none"> • K65R 3TC <ul style="list-style-type: none"> • M184V 	EFV <ul style="list-style-type: none"> • L100I • K103N NVP <ul style="list-style-type: none"> • L100I • K103N ETV	No detectada	No secuenciados.

	d4T • K65R TDF • K65R	• L100I		
Caso 15	ABC • K65R • M184V ddL • K65R 3TC • M184V d4T • K65R TDF • K65R	EFV • L100I • K103N NVP • L100I • K103N	No detectada	No secuenciados.
Caso 16	3TC • M184V FTC • M184V	EFV • K103N NVP • K103N	No detectada	No secuenciados.

Fuente: datos obtenidos del investigador.

FIGURA 16. Porcentaje de pacientes con mutaciones en el genotipo en relación con la clase de antirretroviral.



Fuente: datos obtenidos del investigador.

Las mutaciones de resistencia de acuerdo con el genotipo viral se dividieron por grupo de antirretrovirales en 4 categorías, mutaciones relacionadas a ITIN, mutaciones relacionadas a ITINN, mutaciones relacionadas a IP, mutaciones relacionadas a InSTI e inhibidores de fusión o del correceptor 5. Dentro del 1er grupo se presentaron en 75% de los pacientes, y fueron: ABC (K65R, M184V, L74V/L), ddL (K65R, L74V/L), 3TC (M184V), d4T (K65R), TDF (K65R, K70E) FTC (M184V). Las mutaciones a ITINN se presentaron en 93.75% de los pacientes, y correspondieron a ETV (V106I, V179D, Y181I, G190S), EFV (L100I, K103N, L106M, V179D, Y181I/L, G190S, P225H), NVP (L100I, K103N, Y181I/C, G190S), RPV (L100I, K103N, V108I, V179L, Y181I), Doravirina (106M, V106I, Y188L, P225H). Dentro del tercer grupo, las mutaciones relacionadas a IP se encontraron en 18.75% de los pacientes y fueron: ATV (K20T, M46I, N88S), NFV (M36I, A71V), IDV/r (M36I, A71V, V77I), genes I3V, L33I y I63P. Para el cuarto grupo, que corresponde a mutaciones relacionadas a InSTI e inhibidores de fusión o del correceptor 5, no se secuenciaron en ninguno de los pacientes. La mutación M184V fue la más común relacionada a los ITIN en 75% de los casos, para los ITINN la mutación más común fue K103N en 62,5% de los casos, mientras que para los IP no se encontró mutación predominante.

TABLA 3. Esquemas antirretrovirales posteriores al cambio de acuerdo con el genotipo viral.

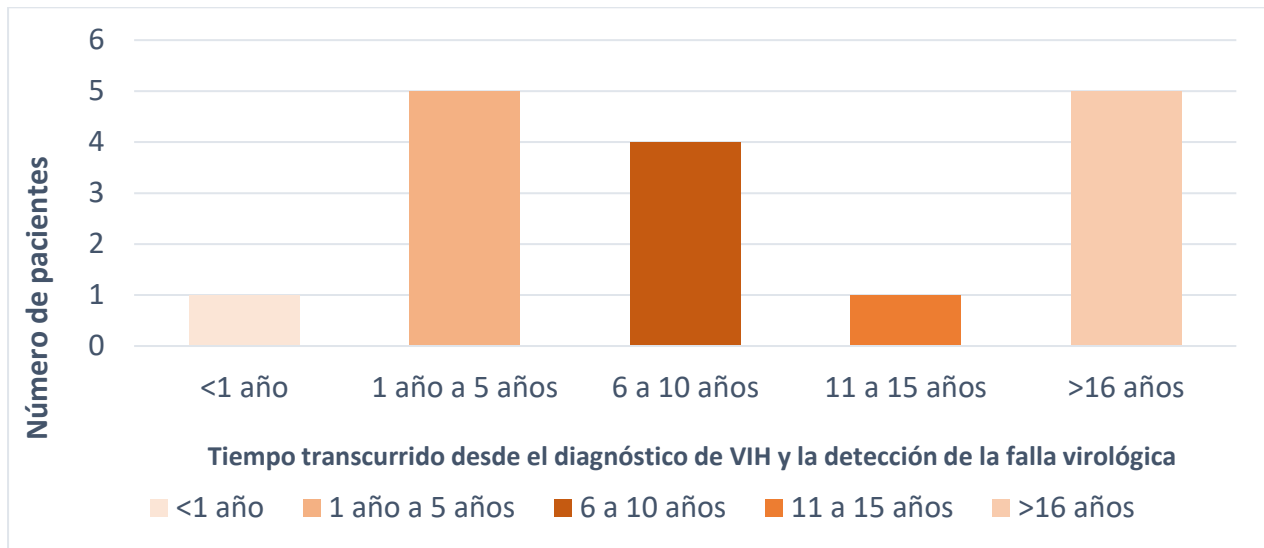
Casos	Esquema posterior al genotipo
Caso 1	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)
Caso 2	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)
Caso 3	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)
Caso 4	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)
Caso 5	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)
Caso 6	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)
Caso 7	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)

Caso 8	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)
Caso 9	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)
Caso 10	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)
Caso 11	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)
Caso 12	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)
Caso 13	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)
Caso 14	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)
Caso 15	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)
Caso 16	FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg)

Fuente: datos obtenidos del investigador.

Los esquemas antirretrovirales otorgados de acuerdo con el genotipo e historial de antirretrovirales previamente conocido, luego de la realización del genotipo viral consistió en FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg) en el 100% de los pacientes.

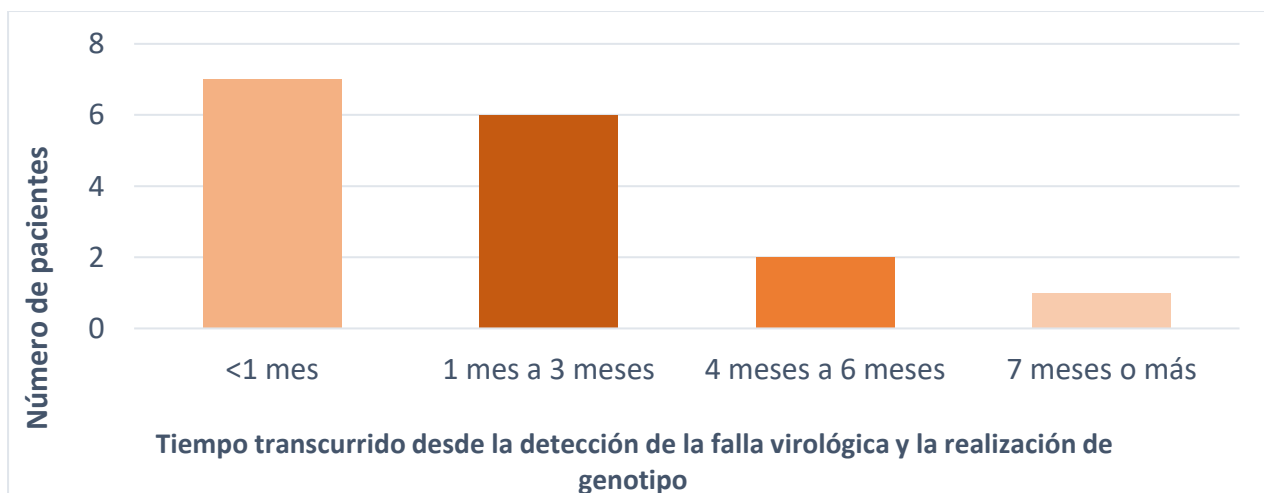
FIGURA 17. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infección por VIH hasta la detección de la falla virológica.



Fuente: datos obtenidos del investigador.

Se obtuvo el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infección por VIH hasta la detección de la falla virológica, y se dividió en 5 grupos: <1 año del diagnóstico de infección por VIH con 1 paciente (6.25% del total), 1 año a 5 años con 5 pacientes (31.25% del total), de 6 a 10 años del diagnóstico con 4 pacientes (25% del total), de 11 a 15 años del diagnóstico con 1 paciente (6.25% del total) y más de 16 años del diagnóstico a la detección con 5 pacientes que corresponden al 31.25% del total.

FIGURA 18. Tiempo transcurrido desde la detección de falla virológica y la realización del genotipo viral.



Fuente: datos obtenidos del investigador.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de falla virológica hasta la realización de genotipo se clasificó en 4 grupos, el 1) con un periodo de tiempo menor a 1 mes, con 7 pacientes que corresponde a 43.75% del total, 2) 1 mes a 3 meses con 6 pacientes (37.5%), 3) 4 a 6 meses con 2 pacientes que corresponde a 12.5% del total y el 4) con 7 meses o más con 1 paciente que es el 6.25% del total.

8. DISCUSIÓN

La resistencia a fármacos antirretrovirales es una preocupación a nivel mundial y nacional, en México se creó la Estrategia de Triple Optimización del Tratamiento Antirretroviral en el año 2019 con el fin de establecer esquemas de primera línea con recomendación mundial, y de esta manera disminuir los casos de resistencia a estos fármacos (28).

La importancia de la terapia antirretroviral y el acceso a esta recae en la disminución de la mortalidad para los pacientes que viven con VIH, en el año 2000 ONUSIDA reportó 1,4 millones de muertes secundarias a la infección por VIH, mientras que para el 2020 el número de muertes por esta causa fue de 690,000. En Latinoamérica para el 2020, 60% de los pacientes con diagnóstico conocido de infección por VIH tuvieron acceso a terapia antirretroviral (31). ONUSIDA planteó nuevamente la meta “90 90 90” para el año 2030, donde se busca que 90% de las personas diagnosticadas conozcan su estado serológico, 90% reciban terapia ARV y 90% de estas personas tengan supresión viral (32) (36).

La terapia antirretroviral además de disminuir la mortalidad general disminuye la incidencia de infecciones oportunistas, el estado inflamatorio crónico que provoca el virus, y con esto el riesgo multiorgánico (por mencionar, el cardiovascular, renal y oncológico), la diseminación viral a sitios reservorios con lo que disminuye la carga viral y la transmisión viral por todas las vías (sexual, vertical, sanguínea), con lo que la calidad de vida de estos pacientes es equiparable a la de la población general (33) (37). Objetivos que se logran mediante una respuesta virológica óptima, que es un nivel de CV plasmática por debajo de los niveles de detección de manera persistente e ininterrumpida (28).

La eficacia de la terapia antirretroviral puede verse mermada por las mutaciones que resultan del uso o exposición previa a fármacos antirretrovirales, las cuales se relacionan a la genética propia del virus, donde su alta replicación hace que tenga una alta tasa de variación/error, el otro factor, no menos importante, es la adherencia al fármaco por parte del paciente en donde varios factores se ven involucrados (30).

Dentro de los factores de riesgo descritos que favorecen la resistencia a los fármacos ARV relacionados a su alta tasa de mutación se encuentra el uso previo de fármacos antirretrovirales, ya sea por esquemas de tratamientos previos, esquemas preexposición o postexposición, programas de transmisión vertical y parejas sexuales que viven con VIH y reciben o recibieron terapia ARV (43). En este trabajo se encontró

que 6.25% de los pacientes habían tenido exposición por programas de transmisión vertical, 25% tenía historia de abandono de tratamiento y 12.5% historia de pareja sexual con infección por VIH que había o estaba recibiendo terapia antirretroviral, lo que refleja que la relación de uso o contacto previo con fármacos ARV es un factor de riesgo para resistencia genotípica.

La adherencia a los fármacos ARV debe ser validada con cuestionarios como el ACTG que sirven para objetivar esta práctica, si se encuentra por debajo del 95% se deben investigar las causas de la falta de adherencia, entre los factores descritos internacional y nacionalmente están la intolerancia a los fármacos, reacciones adversas, interacciones medicamentosas, diagnóstico de depresión u otras enfermedades mentales, abuso o consumo de sustancias, falta de información respecto al diagnóstico y tratamiento, infecciones o enfermedades concomitantes, mala red de apoyo familiar, discapacidad que interfiera con la ingesta y/u obtención de los mismos y baja escolaridad (27) (36). En este protocolo se encontró que 10 pacientes que representa el 62.5% del total consumen alcohol en algún grado, el 37.5% consumen alguna sustancia psicoactiva, respecto a su estado civil 68.75% de los pacientes se encontró estaban en la categoría de no unidos o nunca unidos, para la escolaridad se encontró que 18.75% de los pacientes eran analfabetas o habían asistido únicamente a la primaria, mientras que las comorbilidades se encontraron en 25% de los pacientes siendo la diabetes tipo 2 la más prevalente, todos estos factores encontrados pueden estar relacionados directamente con la falta de adherencia, no se encontró registro de discapacidad en ningún paciente.

Ante la falla virológica, definida como dos determinaciones de carga viral por arriba de 200 copias/ml de manera consecutiva luego de iniciada 6 meses la terapia antirretroviral, se debe evaluar la adherencia a los fármacos, si la adherencia es mayor del 95%, se debe realizar genotipo viral para determinar resistencia a los fármacos ARV (27) (28). Todos los pacientes incluidos tenían 2 determinaciones de carga viral por arriba de 200 células/ml, la última carga viral previa al genotipo se clasificó de acuerdo con el número de copias/ml, 81.25% de los pacientes tenían más de 1000 copias/ml, y 18,75% tenía entre 200 y 1000 copias. Lo recomendado es realizar estas pruebas cuando la carga viral está por arriba de 1000 copias/ml, siendo admisibles de 500 a 1000 copias para una correcta secuenciación, en nuestro estudio más del 80% tenía más de 1000 copias que cumplían este objetivo (28) (44). Mientras que el conteo de TCD4+ tomada en el mismo momento, reflejaba la falta de restauración del sistema inmune secundaria a la infección por VIH, se encontró que 81.25% de los pacientes tuvieron menos de 200 cel/mm³ y 18.75% más de 200 cel/mm³.

En la actualidad los esquemas antirretrovirales de primera línea deben estar basados en fármacos con alta barrera genética a la resistencia como los InSTI o IP potenciados, además de 2 ITIN por tener mutaciones de resistencia múltiple. En este contexto, se determinó el tiempo desde el diagnóstico de infección por VIH y el momento de la detección de falla virológica, se encontró que 62.5% de los pacientes tenían más de 5 años del diagnóstico, por lo que probablemente habían recibido más de un esquema antirretroviral, además se ha descrito que las personas con infección por VIH de larga data suelen tener variantes víricas (39). Solo pudo determinarse el esquema previo en 4 pacientes (25% del total) el cual fue EFV/FTC/TDF en

todos los casos. Mientras que los esquemas actuales al momento del diagnóstico de falla virológica fueron 6 diferentes: EFV/FTC/TDF en 62.5%, FTC/TDF+ LPV/r en 12.5%, ATV/r + ABC/3TC en 6.25%, 3TC/AZT + DRV/r en 6.25%, ABC+ TDF+ ATV/r en 6.25% y NVP + FTC/TDF en 6.25%.

Para el estudio de las mutaciones se usan 2 tipos de pruebas, las genotípicas y fenotípicas, en las genotípicas se secuencian el ARN viral y se compara con una base de datos para determinar a qué fármacos es resistente, son las más usadas por su costo, disponibilidad y tiempo de resultado, así mismo son las primeras que se recomienda usar ante una falla virológica. En las pruebas fenotípicas el virus se expone a fármacos ARV específicos a diversas concentraciones y se determina a cuál o cuáles es resistente, su uso está recomendado en México solo en pacientes con FV que su esquema antirretroviral contenga fármacos nuevos cuyos patrones de resistencia no sean conocidos, así como en pacientes con historial largo de terapia ARV y/o de múltiples mutaciones (28) (38). Todas las pruebas virales en este estudio fueron genotípicas.

Por el origen de las cepas virales resistentes a fármacos ARV, la resistencia se divide en dos: resistencia a los medicamentos transmitidos (TDR) y resistencia a los medicamentos adquiridos (ADR o PDR). La ADR es aquella que desarrolla el virus cuando surgen mutaciones secundarias a su replicación viral en pacientes con tratamiento o que lo reinician. Mientras que la TDR es aquella en la que un paciente naïve está infectado por una cepa resistente, se ha encontrado que la probabilidad de fracaso virológico es mayor cuando el virus es intrínsecamente resistente, los hombres que tienen sexo con hombres, los trabajadores sexuales y aquellos usuarios de drogas intravenosas tienen mayor incidencia de TDR (41). Se analizó la ocupación de los pacientes incluidos en este estudio, 0% fue clasificado en la categoría de trabajadores en servicios personales que incluye a los trabajadores sexuales, mientras que la identidad de género mostró 31.25% de los pacientes en la categoría gay y 25% en la categoría bisexual, lo que probablemente refleje mayor probabilidad de fracaso virológico asociado a esto.

En este estudio se encontró que las mutaciones a fármacos antirretrovirales más prevalentes fueron a la clase de ITINN en un 93.75% de los casos, seguidos de mutaciones a los ITIN con un 75% y para los IP en un 18.75%, la mutación más prevalente fue M184V/I en 12 pacientes, seguida de K103N en 10 pacientes. Un estudio preliminar que se llevó a cabo en el centro del País mostró que, tras analizar 270 secuencias virales de pacientes con falla virológica, la resistencia a EFV/NVP fue del 46.8%, a los ITAN del 40.5%, a los IP incluidos ATV, LPV y DRV, fue del 1.9% y a los InSTI fue del 3.9%, con 2.7% a BIC o DTG, cuyos resultados difieren a los encontrados en este estudio. Mientras que la mutación M184V/I se encontró en 35.7% de los casos y la K103N/S en 32.3% de los casos, en este estudio estas 2 mutaciones también fueron las más prevalentes, M184V/I para los ITIN y K103N para los ITINN.

El 100% de los pacientes recibió FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg) como esquema antirretroviral posterior al genotipo. El ensayo EMERALD mostró que DRVc + FTC/TAF 800/150/200/10mg tuvo eficacia no inferior a IP potenciado + FTC/TDF, tanto en respuesta virológica como en rebote virológico. El ensayo

AMBER, fue un estudio doble ciego, que demostró la no inferioridad de DRVc + FTC/TDF frente a DRVc + FTC/TAF, igualmente en respuesta virológica y en rebote virológico. A las 48 semanas en ambos estudios se encontró que no había mutaciones de resistencia emergentes ni mutaciones primarias a IP en las 1125 que recibieron DRV/c/FTC/TAF ni en los 629 que recibieron DRV/c/FTC/TDF, tampoco se encontraron mutaciones asociadas a resistencia a tenofovir. Con un perfil de seguridad renal y ósea más favorable a TAF en comparación con TDF (47) (48).

AMBER incluyó pacientes sin tratamiento ARV, con carga viral igual o mayor a 1000 copias/ml y recuento de TCD4 mayor a 50 cel/mm³ y sensibilidad genotípica a DRV, FTC y tenofovir (2% tuvo mutaciones primarias a IP y 1% mutaciones primarias a DRV, ningún participante tuvo tres o más mutaciones a DRV). A las 48 semanas DRV/c/FTC/TAF tuvo una tasa de respuesta del 91% en los pacientes con supresión viral, y para las mutaciones secundarias se detectaron a ITIN en 5% y en 16% a ITINN, siendo K103N y E138E/A las más prevalentes, sin encontrarse mutaciones emergentes asociadas a resistencia a DRV, primarias a IP o a tenofovir (49) (50).

EMERALD se llevó a cabo en pacientes con terapia antirretroviral con un IP potenciado (DRV/c, DRV/r, ATV/r) más FTC y TDF (con más de 6 meses) y con criterios de supresión viral durante los últimos 2 meses o más. Los pacientes eran elegibles si habían tenido terapia ARV previa (58% había recibido 5 o más esquemas y 27% ocho o más esquemas) siempre y cuando no tuvieran falla virológica a esquemas de IP potenciado, no se excluyeron a pacientes que tuvieran alguna mutación de resistencia a los ITIN (38% tenían mutaciones a FTC principalmente en M184V), en el subgrupo que había tenido falla virológica previa el 4% tenía mutaciones de resistencia a DRV (sin llegar a 3 mutaciones), 4% tenía mutaciones de resistencia a tenofovir, 21% tenía 3 o más mutaciones asociadas a TAM y 38% asociadas a FTC. El primer análisis se hizo a las 48 semanas y no se observaron mutaciones emergentes asociadas a resistencia a DRV, primarias a IP o a tenofovir, con una tasa de respuesta para DRV/c/FTC/TAF del 95% en los pacientes con supresión viral (48)(51) (52).

Luego de la semana 52 en el estudio EMERALD a todos los participantes que aceptaron se les modificó el tratamiento a DRV/c/FTC/TAF 800/150/200/10mg, y se continuó en aquellos que ya lo tenían como esquema ARV previo. A las 96 semanas se analizó la eficacia y seguridad de este esquema encontrando una tasa de rebote del 3%, supresión virológica del 90.7% del grupo TAF y 93.3% del grupo de cambio tardío, la falla virológica fue de 1.2% y 1.7% respectivamente, no se encontraron mutaciones asociadas a resistencia a DRV, mutaciones primarias a IP, tenofovir o FTC luego del inicio, 2% suspendió el tratamiento secundario a eventos adversos en el brazo TAF, los parámetros renal y óseos mejorados se mantuvieron en el brazo TAF y se observaron en el brazo de cambio tardío, con aumento en la relación colesterol total/HDL (51).

Lo que demuestra que Darunavir potenciado con cobicistat junto con emtricitabina y tenofovir, tiene una alta barrera genética a la resistencia, respuesta virológica duradera, tolerabilidad y seguridad a largo plazo,

aún en pacientes con uso de esquemas antirretrovirales previos, y en presencia de mutaciones que confieren resistencia a los ITIN, ITINN e IP, en el último caso siempre y cuando no estén presentes 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a DRV/c, en nuestro estudio no hubo mutaciones asociadas a resistencia a DRV. En nuestro estudio, como ya se mencionó estuvieron presentes mutaciones asociadas a resistencia a los ITIN, ITINN e IP, sin que esto represente menor eficacia al esquema DRV/c que contiene emtricitabina+tenofovir, demostrado en los 2 ensayos previos. M184V, que estuvo presente en 75% de los casos, confiere un alto nivel de resistencia in vitro a FTC y 3TC, sin embargo, la presencia de esta mutación aumenta la susceptibilidad a tenofovir y disminuye la replicación viral.

La respuesta virológica al tratamiento se mide de acuerdo a la disminución de los logaritmos de la carga viral, o puede hacerse mediante número de copias reportadas, en nuestro estudio encontramos que tras el cambio de esquema antirretroviral guiado por genotipo viral, 11 pacientes (68.75% del total) tuvieron carga viral indetectable, 3 pacientes entre 50 y 2000 copias/ml, 1 paciente entre 200 y 1000 copias/ml y 1 paciente más de 1000 copias, lo que representa una adecuada respuesta en más del 50% del total al nuevo esquema antirretroviral, no encontramos si se midió adherencia a los fármacos en aquellos sin respuesta virológica, que pudiera explicarlo. El conteo de TCD4+ estuvo por arriba de 200 células/mm³ en 87.5% del total de los pacientes tras el cambio de esquema antirretroviral, lo que representa la supresión viral y la adecuada respuesta inmune asociada.

La ADR y la alta tasa de replicación del VIH provocan mutaciones continuamente, que son comunes encontrar en pacientes con largo tiempo de infección por el virus, por arriba de los 10 años. En nuestro estudio encontramos que los pacientes con diagnóstico de VIH hasta la detección de la falla virológica con menos de 10 años del diagnóstico fueron 62.5% del total, mientras que aquellos con más de 10 años del diagnóstico fueron el 37.5%, estadísticas que difieren con la literatura internacional. PB POR EL NUMERO

Ante una falla virológica se debe solicitar el genotipo viral de manera inmediata, dentro de las 4 semanas posteriores a la detección. con la indicación de no suspender el esquema antirretroviral con el que se tuvo la falla virológica. En nuestro estudio encontramos que la realización del genotipo viral tras el diagnóstico de falla virológica se realizó en 43.75% de los casos dentro de las primeras 4 semanas, 37.5% dentro del 1 a 3 meses, 12.5% a los 4 a 6 meses y 6.25% del total con 7 meses o más. El retraso en la realización del genotipo viral hace que las variantes resistentes disminuyan en cantidad y puedan no ser detectadas en el genotipo.

9. CONCLUSIONES

Este estudio muestra que las mutaciones a fármacos antirretrovirales, en pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, la más asociada a los ITIN fue M184V/I y para los ITINN fue K103N, lo

que concuerda con estudios nacionales, mientras que la prevalencia a mutaciones por clases de fármacos antirretrovirales no fue concordante con otros estudios, sin embargo, esto puede deberse al número de pacientes que se tomaron de muestra.

Todos los genotipos virales fueron solicitados por falla virológica, no se encontró evidencia de solicitudes por factores de riesgo para resistencia transmitida a fármacos antirretrovirales.

Se analizaron tres factores, la adherencia al esquema ARV, la tasa de mutación del VIH y la TDR, que intervienen con la resistencia a fármacos antirretrovirales. Para la mala adherencia se encontró que 62.5% de los pacientes consumen alcohol, 37.5% alguna sustancia psicoactiva, 68.75% pertenecieron al estado civil de no unido o nunca unidos, lo que reflejaba la ausencia de pareja, que sirva de red familiar, y 12.5% eran analfabetas, mientras que no se evidenció mediante el expediente que algún paciente tuviera alguna discapacidad. Para la alta tasa de mutación se encontró que 6.25% había tenido exposición previa a fármacos ARV por programas de transmisión vertical, 25% tenía historia de abandono de tratamiento antirretroviral previo y 12.5% historia de pareja sexual con infección por VIH y uso o historia de uso de fármacos antirretrovirales. Para la resistencia a medicamentos transmitidos no se encontraron pacientes en la categoría de trabajadores en servicios personales, que como ya se mencionó incluye a los trabajadores sexuales, y se encontraron pacientes hombres que tienen sexo con hombres en 56.25%. Todos estos factores encontrados y descritos en la literatura pueden estar similitud con factores de riesgo conocidos para resistencia.

FTC/TDF (200/245mg) + DRVc (800/150mg) que fue el esquema antirretroviral otorgado luego del análisis de genotipo, resulta eficaz aún en presencia de mutaciones encontradas a emtricitabina y tenofovir, ya que cuenta con una alta barrera genética a la resistencia, en relación con esto, las cifras de carga viral disminuyeron en 87.5% de los pacientes por debajo de 200 copias, mientras que el conteo de CD4+ posterior al cambio de fármaco antirretroviral fue mayor a 200 células en 87.5%.

10. RECOMENDACIONES

Ya que un porcentaje importante de pacientes que viven con VIH presentan factores para mala adherencia a los fármacos antirretrovirales y factores de riesgo para resistencia a los mismos, se podría enfatizar en identificarlos al momento de realizar la historia clínica, por ejemplo con preguntas cortas y sencillas: ¿qué fármacos antirretrovirales ha usado previamente?, ¿si su pareja vive con infección por VIH, qué terapia antirretroviral usa o a usado su pareja?, ¿a qué se dedica usted/ en qué trabaja, y a qué se ha dedicado en el pasado?

11. BIOÉTICA

- a. Se obtuvo aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez Navarro el 09 mayo de 2022, con el número de registro 03/CEI/AUT/2022.
- b. Consentimiento informado
No se requirió consentimiento informado, ya que se revisaron expedientes clínicos, y no se divulgarán datos personales.

12. REFERENCIAS BIBLIO-HEMEROGRÁFICAS

1. Gottlieb MS, Schanker Hm, Fan PT, Saxon A. Pneumocystis Pneumonia MMWR, junio de 1981;30(21);1-3.
2. Maeda K, Das D, Kobayakawa T, Tamamura H, Takeuchi H. Discovery and Development of Anti-HIV Therapeutic Agents: Progress Towards Improved HIV Medication. Curr Top Med Chem. 9 de octubre de 2019;19(18):1621-49.
3. Sottlieb M, Schroff R, Schanker H, Wesiman J. Pneumocystis Carinni Pneumonia and Mucosal Candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med, diciembre 1981; 305 (10).
4. Masur H., Michelis M, et al. An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia (1981). N Engl J Med. Vol. 305, No.24, 1431-1981.
5. A Cluster of Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia among Homosexual Male Residents of Los Angeles and range Counties, California MMWR, 1982.html.
6. Barre-Sinoussi F, Chermann J, Rey F, Nugeyre M, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 20 de mayo de 1983;220(4599):868-71.
7. Gallo R, Sarin P, Gelmann E, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman V, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 20 de mayo de 1983;220(4599):865-7.
8. Hughes V, Ballantyne C. Nobel decision stirs viral dismay. Nature Medicine. noviembre de 2008;14:1.
9. Valdespino JL, Ponce-de-León S. Los premios Nobel de medicina y fisiología en 2008. 2009;145(3):4.
10. Devita VT. Developmental Therapeutics and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann Intern Med. 1 de abril de 1987;106(4):568.
11. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey M, Santos-Ferreira M, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science. 18 de julio de 1986;233(4761):343-6.

12. Fischl M., Richman D, et al. The efficacy of Azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. July 1987. N Eng J. Med, Vol 317, No.4, pag. 185-191.
13. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. 1994 Nov 3;331(18):1173-80.
14. Erice A, Mayers DL, Strike DG, Sannerud KJ, McCutchan FE, Henry K, Balfour HH Jr. Brief report: primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med. 1993 Apr 22;328(16):1163-5.
15. Wensing AMJ, van Maarseveen NM, Nijhuis M. Fifteen years of HIV Protease Inhibitors: raising the barrier to resistance. Antiviral Res. enero de 2010;85(1):59-74.
16. Larder BA. Interactions Between Drug Resistance Mutations in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase. J Gen Virol. 1 de mayo de 1994;75(5):951-7.
17. Calderón EJ, Torres Y, Medrano FJ, Luque F, Larder B, Rey C, et al. Emergence and clinical relevance of mutations associated with zidovudine resistance in asymptomatic HIV-1 infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. junio de 1995;14(6):512-9.
18. Imrie A, Carr A, Duncombe C, Finlayson R, Vizzard J, Law M, et al. Primary Infection with Zidovudine-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Does Not Adversely Affect Outcome at 1 Year. J Infect Dis. 1 de julio de 1996;174(1):195-8.
19. Williams IG, Cock KMD. The XI international conference on AIDS. Vancouver 7-12 July 1996. A review of Clinical Science Track B Genitourin Med. 1996;72:5.
20. Costa B, Vale N. Efavirenz: History, Development and Future. Biomolecules. 31 de diciembre de 2022;13(1):88.
21. Estrada V, Fuster M. Darunavir en pacientes naïve: estudio ARTEMIS. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. octubre de 2008;26:10-3.
22. Arastéh K, Yeni P, Pozniak A, Grinsztejn B, Jayaweera D, Roberts A, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. Antivir Ther. agosto de 2009;14(6):859-64.
23. Pozniak A, Opravil M, Beatty G, Hill A, de Béthune MP, Lefebvre E. Effect of Baseline Viral Susceptibility on Response to Darunavir/Ritonavir versus Control Protease Inhibitors in Treatment-Experienced HIV Type 1-Infected Patients: POWER 1 and 2. AIDS Res Hum Retroviruses. octubre de 2008;24(10):1275-80.
24. van Lelyveld SF, Wensing AM, Hoepelman AI. The MOTIVATE trials: maraviroc therapy in antiretroviral treatment-experienced HIV-1-infected patients. Expert Rev Anti Infect Ther. noviembre de 2012;10(11):1241-7.
25. McColl DJ, Chen X. Strand transfer inhibitors of HIV-1 integrase: Bringing IN a new era of antiretroviral therapy. Antiviral Res. enero de 2010;85(1):101-18.
26. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini F, Charpentier C, Günthard HF, Paredes R, et al. 2022 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-. 2022;

27. Herrera KR. Guía para la detección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Censida/Secretaría de Salud. 2018;78.
28. Mexico. Secretaria de Salud. Consejo Nacional para la Prevencion y Control del VIH/SIDA. Guia de manejo antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA. Ciudad de Mexico: Mexico. Secretaria de Salud; 2021.
29. García Morales C, Ávila Ríos S. Prevalencia de resistencia adquirida a fármacos antirretrovirales en el centro de México, 2020. Boletín de Atención Integral de personas que viven con VIH, censida. Vol 7, N.1, 2021.
30. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. Nat Rev Dis Primer. 17 de diciembre de 2015;1(1):15035.
31. UNAIDS Estadísticas Mundiales sobre el SIDA, 2019. Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdrreport-2019/en/>.
32. ONUSIDA PC de las NU sobre el V. 90-90-90 Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de sida. :39.
33. Ceballos Liceaga SE, Carbajal Sandoval G, Arellanos Jacinto Y, Rendón Martínez P, Martínez Gómez A. Sistema de Vigilancia Epidemiológica, informe histórico día mundial del VIH 2022. Dir Vigil Epidemiológica Enfermedades Transm Subsecr Prev Promoc Salud. 2022;
34. Alcalá DRC. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH, informe histórico de VIH 2do trimestre 2021. DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA. :18.
35. Dionne B. Key Principles of Antiretroviral Pharmacology. Infect Dis Clin North Am. septiembre de 2019;33(3):787-805.
36. Programa de acción específico VIH y otras ITS 2020-2024. Secretaría de Salud, México. Sitio Web: <http://www.gob.mx/censida>.
37. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA. 3 de enero de 2023;329(1):63.
38. Yuan D, Yu B, Li Y, Wang Z, Liu M, Ye L, et al. Prevalence and Molecular Epidemiology of Transmitted Drug Resistance and Genetic Transmission Networks Among Newly Diagnosed People Living With HIV/AIDS in a Minority Area, China. Front Public Health. 11 de octubre de 2021;9:731280.
39. Nastro BM, Pagliano P, Zannella C, Folliero V, Masullo A, Rinaldi L, et al. HIV and Drug-Resistant Subtypes. Microorganisms. 15 de enero de 2023;11(1):221.
40. Boyd M, Boffito M, Castagna A, Estrada V. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. HIV Med. marzo de 2019;20(S1):3-11.
41. Aves T, Tambe J, Siemieniuk RA, Mbuagbaw L. Antiretroviral resistance testing in HIV-positive people. Cochrane Infectious Diseases Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 9 de noviembre de 2018 [citado 16 de enero de 2022]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006495.pub5>
42. Mateo-Urdiales A, Johnson S, Smith R, Nachega JB, Eshun-Wilson I. Rapid initiation of antiretroviral therapy for people living with HIV. Cochrane Infectious Diseases Group, editor. Cochrane Database

Syst Rev [Internet]. 17 de junio de 2019 [citado 16 de enero de 2022]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012962.pub2>

43. Inzaule SC, Kityo CM, Siwale M, Akanmu AS, Wellington M, de Jager M, et al. Previous antiretroviral drug use compromises standard first-line HIV therapy and is mediated through drug-resistance. *Sci Rep*. diciembre de 2018;8(1):15751.
44. Li Y, Etemad B, Dele-Oni R, Sharaf R, Gao C, Lichterfeld M, et al. Drug resistance mutations in HIV provirus are associated with defective proviral genomes with hypermutation. *AIDS*. 1 de junio de 2021;35(7):1015-20.
45. Ismael N, Wilkinson E, Mahumane I, Gemusse H, Giandhari J, Bauhofer A, et al. Molecular Epidemiology and Trends in HIV-1 Transmitted Drug Resistance in Mozambique 1999–2018. *Viruses*. 9 de septiembre de 2022;14(9):1992.
46. Lodi S, Günthard HF, Gill J, Phillips AN, Dunn D, Vu Q, et al. Effectiveness of Transmitted Drug Resistance Testing Before Initiation of Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Individuals. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de noviembre de 2019;82(3):314-20.
47. Lathouwers E, Wong EY, Brown K, Baugh B, Ghys A, Jezorwski J, et al. Week 48 Resistance Analyses of the Once-Daily, Single-Tablet Regimen Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) in Adults Living with HIV-1 from the Phase III Randomized AMBER and EMERALD Trials. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1 de enero de 2020;36(1):48-57.
48. Lathouwers E, Seyedkazemi S, Luo D, Brown K, De Meyer S, Wong EY. Pooled resistance analyses of darunavir once-daily regimens and formulations across 10 clinical studies of treatment-naïve and treatment-experienced patients with human immunodeficiency virus-1 infection. *HIV Res Clin Pract*. 3 de mayo de 2020;21(2-3):83-9.
49. Deeks ED. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*. julio de 2018;78(10):1013-24.
50. Squillace N, Bozzi G, Colella E, Gori A, Bandera A. Darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide: safety and efficacy of a protease inhibitor in the modern era. *Drug Des Devel Ther*. octubre de 2018;Volume 12:3635-43.
51. Eron JJ, Orkin C, Cunningham D, Pulido F, Post FA, De Wit S, et al. Week 96 efficacy and safety results of the phase 3, randomized EMERALD trial to evaluate switching from boosted-protease inhibitors plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate regimens to the once daily, single-tablet regimen of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) in treatment-experienced, virologically-suppressed adults living with HIV-1. *Antiviral Res*. octubre de 2019;170:104543.
52. Orkin C, Molina JM, Negro E, Arribas JR, Gathe J, Eron JJ, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. enero de 2018;5(1):e23-34.

13. ANEXOS

a. Formato de recolección de información

Título: **“Mutaciones de resistencia a los antirretrovirales en personas que viven con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)”**

Llene los espacios correspondientes en blanco con una “X” o haga sus anotaciones que corresponden:

Expediente _____ ID _____ Fecha de nacimiento dd/mm/aaaa/: _____

Sexo: Masculino _____ Femenino _____ Identidad de género: _____

Escolaridad _____ Ocupación _____ Estado civil _____

Alcoholismo _____ Abuso de sustancias _____ Discapacidad _____

Comorbilidades _____

Uso a exposición previa a fármacos ARV _____,

¿causa? _____ ¿qué esquema? _____

Número de copias de VIH a la detección falla virológica _____

Número de copias de VIH tras cambio de esquema ARV _____

Número de TCD4+ a la detección falla virológica _____

Número de copias de TCD4+ tras cambio de esquema ARV _____

Mutaciones de resistencia en el genotipo viral _____

¿Relacionadas a ITIN? _____

¿Relacionadas a ITINN? _____

¿Relacionadas a IP? _____

¿Relacionadas a InSTI, inhibidor de fusión o correceptor 5? _____

Terapia antirretroviral previa al genotipo _____

Terapia antirretroviral posterior al genotipo _____

Tiempo del diagnóstico de VIH a falla virológica _____

Tiempo del diagnóstico de FV a la realización del genotipo _____

b. Dictamen del Comité de ética e Investigación.

1/8/22, 13:18

DICTAMEN MES DE MAYO. .docx - Documentos de Google



Secretaría
de Salud
Gobierno de Puebla

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE ATENCIÓN A LA SALUD
HOSPITAL GENERAL DR. EDUARDO VÁZQUEZ NAVARRO
No. DE LICENCIA SANITARIA 3061140266



Puebla, Pue. 09 Mayo 2022.

Adriana Abigail Acuña Peña/ Dr. Christian Hernandez León.

Por medio de la presente le envié un cordial saludo, al mismo tiempo le informé sobre el dictamen de su protocolo titulado: **Mutaciones de resistencia a los antirretrovirales en personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)**, siendo el siguiente:

ACEPTADO.

Con el número de registro **03/CEI/AUT/2022**

Sin más por el momento me despido de usted.

ATENTAMENTE.


DR. JUAN ALBERTO CARRASCO VILLANUEVA

PRESIDENTE COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.

