



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FOLIO 232.2010

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**SUBDIRECCION GENERAL MÉDICA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
JEFATURA DE SERVICIOS DE INVESTIGACION
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE**

**“MUTACIONES DEL VIRUS VIH-1 QUE CONFIEREN RESISTENCIA A
ANTIRRETROVIRALES EN UNA POBLACION DE PACIENTES
DEL HOSPITAL 1° DE OCTUBRE, ISSSTE”**

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

P R E S E N T A

DR RODRIGO ZENTENO FUENTES

ASESOR DE TESIS

DR OCTAVIO CURIEL HERNANDEZ



MEXICO DF

JULIO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Ricardo Juárez Ocaña
Internista Jefe de Enseñanza Hospital Regional
Primero de Octubre ISSSTE

Dr. Octavio Curiel Hernández
Internista, Coordinador Titular del Curso
de Medicina Interna, ISSSTE-UNAM
& Asesor de Tesis

M en C. José Vicente Rosas Barrientos
Jefe de Investigación Hospital Regional
Primero de Octubre ISSSTE

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
HIPOTESIS	3
MARCO TEORICO	3
JUSTIFICACION	49
MATERIAL Y METODOS	49
ASPECTOS ETICOS	51
RESULTADOS	52
CONCLUSIONES	55
BIBLIOGRAFIA	57
ANEXO	79
GLOSARIO	80
ABREVIATURAS	81

RESUMEN

Zenteno Fuentes Rodrigo. Curiel Hernández Octavio. Rosas Barrientos Jose Vicente. "MUTACIONES DEL VIRUS VIH-1 QUE CONFIEREN RESISTENCIA A ANTIRRETROVIRALES EN UNA POBLACION DE PACIENTES DEL HOSPITAL 1° DE OCTUBRE, ISSSTE"

Mexico DF. Julio 2010.

Palabras clave: VIH-1, Mutaciones, drogoresistencia, Genotipo, Carga Viral, Linfocitos CD4, Antirretrovirales, Falla terapéutica.

INTRODUCCION: La infección por virus VIH-1 constituye un problema de salud pública a nivel mundial, en México la infección por este virus tiene una incidencia de 3 casos por 1000 personas de 15 a 49 años, ocupando el lugar No 42 a nivel mundial en la frecuencia de infecciones por VIH. La mortalidad por VIH en México ocupa el 15° lugar como causa de muerte en la población en general. Los fundamentos biológicos de la transmisión de esta enfermedad, la historia natural de la enfermedad, los mecanismos de replicación y aparición de mutaciones son complejos. La terapia antirretroviral debe ser instaurada por expertos en materia de VIH con el fin de evitar complicaciones asociadas a la prescripción inadecuada de los fármacos ARV. Actualmente la principal herramienta para instaurar tratamiento inicial y en pacientes con falla terapéutica debe basarse en la determinación de mutaciones mediante genotipo y su interpretación adecuada.

METODOLOGIA Se realizó una investigación documental retrospectiva, transversal, descriptiva y analítica a partir de expedientes del archivo clínico, obteniendo los genotipos de pacientes con falla terapéutica en pacientes mayores de 13 años de la clínica de VIH registrados al mes de junio de 2010, del Hospital 1° de Octubre ISSSTE de la Cd De México; para detectar las mutaciones presentes en estos pacientes; La población incluyó pacientes "naive" así como pacientes tratados previamente y pacientes con criterios de falla terapéutica; y se elaboró una estadística actual sobre el estado que guardan las mutaciones a transcriptasa reversa y a inhibidor de proteasa dentro de esta población, las implicaciones clínico-epidemiológicas respectivas se establecen dentro del marco teórico. Las pruebas de genotipo fueron realizadas con apoyo de laboratorios farmacéuticos.

RESULTADOS: Fueron incluidos un total de 106 expedientes, 94% de pacientes del sexo masculino y 6% de pacientes del sexo femenino, con un promedio de evolución de la enfermedad de 9.6 años y un número de esquemas ARV previos de 5. La estadística demostró un periodo de tiempo promedio desde el diagnóstico hasta la realización de genotipo de 6 años. Las mutaciones más frecuentes en nuestra población coinciden con lo reportado en la literatura universal, ocupando los primeros lugares: las mutaciones L63P, M184V, L90M, D63N, K103N, T215Y, A71V, M41L, I54V, K70R, INST 69, V82A, L210W. los principales ARV a los cuales se encuentra resistencia en los genotipos de mutaciones de acuerdo al grupo farmacológico son: **ITRAN:** 3TC, AZT, d4T, ABC; **ITRNN:** EFV, NVP; **IP:** ATV, NFV, SQV, IDV; mientras que se observó mayor sensibilidad a los siguientes ARV: **ITRAN:** ddC, FTC, TDF, 3TC, ddI; **ITRNN:** ETR, DLV; e **IP:** APV, DRV, TPV, LOP, fAPV.

CONCLUSIONES: Actualmente los esquemas antirretrovirales deben instituirse contando con un genotipo al momento del diagnóstico, lo cual ha demostrado efectividad en la reducción de costos en el tratamiento, disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. En cuanto a multidrogoresistencia nuestra población se encuentra muy por arriba del 5% establecido por la literatura universal, ya que el 88% de los pacientes analizados mostraron resistencia a más de 3 fármacos, destacando que el grupo de pacientes de nuestras referencias bibliográficas en quienes se practico genotipo se realizó en pacientes "naive" y en nuestro grupo de estudio se realizó también a pacientes tratados previamente. Los resultados que indiquen la ausencia de mutaciones que generen resistencia o probable resistencia deben ser interpretados con cautela ante la posibilidad de mutaciones "ocultas" DRV, FTC y TDF son ARV muy útiles en los esquemas de tratamiento actual y se presentan como fármacos con baja resistencia se requerirán de estudios de seguimiento con nuevos genotipos para averiguar el desarrollo de mutaciones a estos ARV en el futuro. Este trabajo se enriquecería a futuro si se considerara el nivel sérico de los fármacos ya que los costos limitaron su realización en el actual.

ABSTRACT

Zenteno Fuentes Rodrigo. Curiel Hernández Octavio. Rosas Barrientos Jose Vicente.

"Mutations of HIV-1 that confers resistance to antiretroviral drugs in a patient population at OCTOBER 1st Hospital" ISSSTE, Mexico City. July 2010.

Key Words: HIV.1, Mutations, Drug Resistance, Genotype, Viral Load, Lymphocytes CD4, Antirretroviral Therapy, Therapeutic Failure.

INTRODUCTION: Infection with HIV-1 virus is a public health problem worldwide, in Mexico the HIV-1 infection has an incidence of 3 cases per 1000 people aged 15 to 49 years, Mexico has a ranking No. 42 worldwide in the frequency of HIV infections. HIV mortality in Mexico is the 15th leading cause of death in the general population. The biological underpinnings of disease transmission, natural history of disease, replication mechanisms and the emergence of mutations are complex. Antiretroviral therapy should be introduced by experts on HIV in order to avoid complications associated with inadequate prescription of ARV drugs. Currently the main instrument to establish initial treatment in patients with treatment failure should be based on the identification of mutations by genotype and its proper interpretation.

METHODOLOGY: We conducted a retrospective documentary research, transversal, descriptive and analytical records from clinical files, obtaining the genotypes of patients with treatment failure in patients over 13 years of the HIV clinic registered as of June 2010, of the 1st October Hospital, ISSSTE Mexico City, to detect mutations present in these patients; The population included patients "naive", previously treated patients and patients with treatment failure criteria, and produced a current statistics on the status of the reverse transcriptase mutations and protease inhibitors in this population, the respective clinical and epidemiological implications are set within the theoretical framework. Genotype tests were made with support from pharmaceutical companies.

RESULTS: We included a total of 106 cases, 94% of male patients and 6% of female patients, with an average disease progression of 9.6 years and a number of 5 previous ARV schemes. The statistics showed an average time from diagnosis until the completion of genotype of 6 years. The most frequent mutations in our population are consistent with those reported in the literature, occupying the top of the list the following mutations: L63P, M184V, L90M, D63N, K103N, T215Y, A71V, M41L, I54V, K70R, INST 69, V82A, L210W. major ARV resistance which is in the genotypes of mutations according to the drug group are: NRTIs: 3TC, AZT, d4T, ABC, NNRTIs: EFV, NVP; IP: ATV, NFV, SQV, IDV, while The highest sensitivity to the following ARVs were detected: NRTIs: ddC, FTC, TDF, 3TC, ddI, NNRTI: ETR, DLV, and IP: APV, DRV, TPV, LOP, fAPV.

CONCLUSIONS: Currently the ARV schemes should be instituted with a genotype since the time of diagnosis, which has demonstrated effectiveness in reducing treatment costs, decrease the rate of disease progression and improve quality of life for patients. As for multidrug resistance our population is above the 5% set by the literature, The study reveals that 88% of our patients tested showed resistance to more than three drugs, noting that our patient group in whom references practical genotyping was performed in patients "naive" and in our study group was also made in previously treated patients. The results indicating the absence of mutations that generate resistance or resistance likely to be interpreted with caution over the possibility of "hidden" mutations. DRV, FTC and TDF are spearheading the current treatment regimens are presented as drugs with low resistance, it will require follow-up studies with new genotypes to determine the development of ARV mutations in the future. This work will enhance in the future if they consider drug serum level, costs limited their implementation in the current.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Planteamiento del Problema:

Detección de las mutaciones del virus VIH-1 que ocasionan resistencia a retrovirales en los pacientes de la clínica de VIH del Hospital 1° de Octubre ISSSTE.

Hipotesis de Investigacion:

Hipotesis científica: las mutaciones del virus del VIH ocasionan resistencia a los fármacos antirretrovirales y falla del tratamiento antirretroviral.

Hipótesis alterna: la presencia previa o la aparición de novo de mutaciones del virus del VIH tiene repercusiones epidemiológicas que requieren de su detección para ajustar los esquemas de tratamiento antirretroviral en beneficio de los pacientes.

MARCO TEORICO:

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia de los retrovirus, subfamilia lentivirus. Estos virus tienen una serie de características específicas que son determinantes en la compleja patogenia de la infección por el VIH:

- Gran diversidad genética (virus ARN) y genoma muy complejo (lentivirus)
- En su ciclo vital hay 2 fases: virión infectante (ARN) y provirus (ADN). Esta fase intermedia de integración en el genoma huésped le permite prolongados periodos asintomáticos (latencia), a pesar de una viremia persistente.
- Se replica mediante un mecanismo inverso al habitual en los virus ARN. El papel fundamental lo juega una enzima llamada transcriptasa inversa (TI).
- Sus células huésped son los linfocitos CD4+, macrófagos, células nerviosas de la microglía y células dendríticas residentes en mucosas (células de Langerhans). (1)

EL SALTO INTERESPECIE

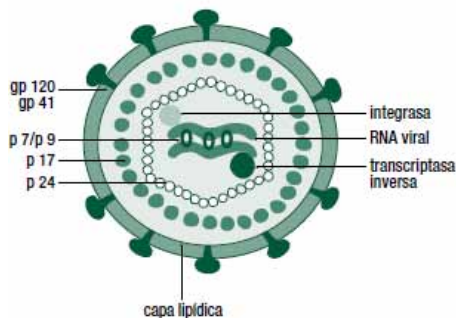
El VIH procede de los retrovirus que venían infectando milenariamente a los primates africanos y, aunque el primer caso documentado de infección por el VIH en humanos se sitúa en 1959, los estudios filogenéticos estiman que el salto a los seres humanos debió de producirse en algún momento entre el siglo XVII y la 3ª ó 4ª década del Siglo XX. El VIH-1 posiblemente lo hizo desde el chimpancé *Pan Troglodytes Troglodytes* en al menos 3 ocasiones diferentes. Y el VIH-2 desde el Mono de cara tiznada o Mangabeis, en al menos 4 ocasiones.

ESTRUCTURA y GENOMA (figura 1)

• **Envoltura externa:** capa lipídica que contiene 72 prolongaciones glucoproteicas (gp120 y gp41) que juegan un papel fundamental en la unión con la célula huésped.

• **Nucleocápside:** proteínas (p) y ácido nucleico estructurados de fuera a dentro como una matriz (p17), y un "core". Este último forma una cápside cónica (p24) en cuyo interior se encuentra el genoma viral (2 cadenas idénticas de ARN unidas por la p7) y proteínas con función enzimática (transcriptasa inversa, integrasa, proteasa) o reguladora. Esta estructura está codificada por un genoma muy complejo del que se conocen 3 genes estructurales: gag (matriz y cápside), pol (enzimas), env (envoltura) y 6 reguladores (vif, vpr, vpu, tat, rev, nef) de otras funciones entre las que destacan la infectividad y liberación de viriones.

Figura 1 . Estructura del VIH

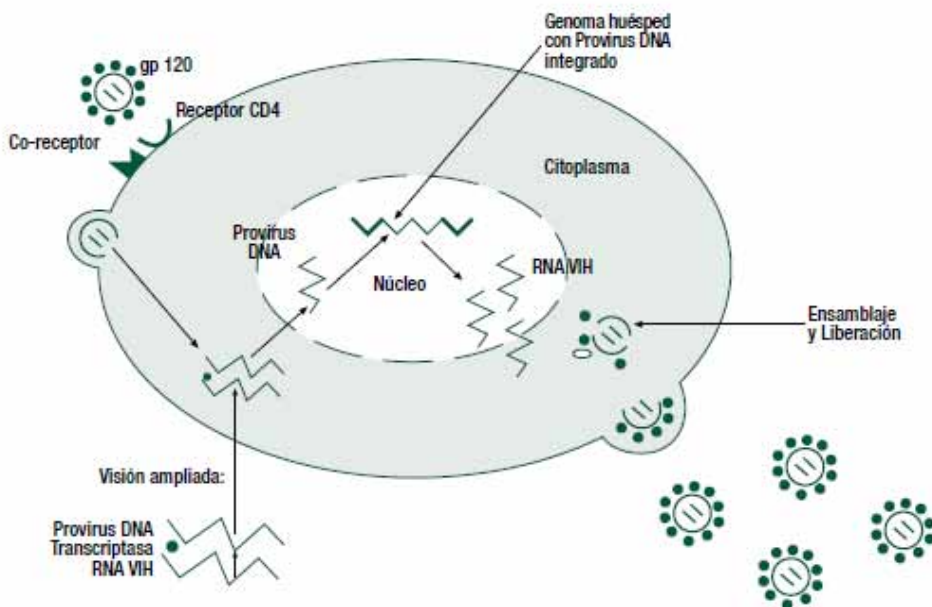


TOMADO DE PACHON DIAZ, PUJOL DE LA LLAVE, GUIA PRACTICA PARA LA INFECCION POR VIH
MINISTERIO DE SALUD ESPAÑA 2008

CICLO DE REPLICACIÓN (figura 2)

Unión de la gp120 del virión con el receptor CD4, presente en los linfocitos Th (CD4+), macrófagos y alguna otra célula. Se requiere la unión simultánea a un correceptor de quimiocinas que en los linfocitos es CXCR4 y en los macrófagos CCR5. Algunos virus podrían utilizar ambos correceptores. Actualmente se están investigando fármacos que inhiban la unión virión-huésped. A continuación se produce la fusión (gp41), penetración y desnudación de la cápside: el ARN queda libre. La transcriptasa inversa utiliza este molde y fabrica una doble cadena de ADN que emigra (translocación) hacia el núcleo de la célula donde queda integrado en su genoma. (2)

Figura 2. Replicación del VIH



TOMADO DE PACHON DIAZ, PUJOL DE LA LLAVE, GUIA PRACTICA PARA LA INFECCION POR VIH
MINISTERIO DE SALUD ESPAÑA 2008

Los dos grupos de fármacos inhibidores de la transcriptasa actúan a este nivel. Lo característico del VIH es que una vez integrado en el genoma de la célula huésped puede replicarse masivamente (viremias altas) tal como ocurre en la primoinfección y en los estadios finales,

hacerlo de forma controlada (viremias bajas persistentes) o permanecer latente (presencia del virus sin replicación: provirus). En la infección por el VIH ocurren estos tres hechos. Cuando existe replicación, el provirus ADN transcribe su molde a ARN. Este emigra hacia el citoplasma, "construye" nuevos viriones que se ensamblan y liberan. Los fármacos inhibidores de la proteasa actúan a este nivel.

VARIABILIDAD GENÉTICA


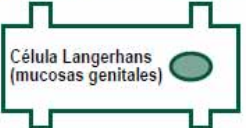
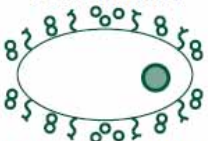
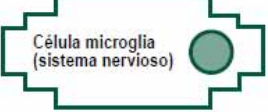

Como virus ARN que es, su genoma presenta muchas variantes (cuasiespecies). En relación con la envoltura (gen env) se conocen al menos 9 genotipos con una clara distribución geográfica: en Occidente predomina el B, en Africa subsahariana el A y C, y en el Sureste asiático el C, B y E. En relación con el gen gag se conocen 7 subtipos. Aunque En Africa subsahariana y sudeste asiático, donde habitan el 90% de los afectados por el VIH la transmisión es heterosexual en el 90%, mientras en Occidente es fundamentalmente homosexual y parenteral. El tropismo que manifiestan los diferentes subtipos por las células de Langerhans del epitelio femenino es muy alto, al menos para el subtipo E, y muy bajo para el subtipo B.

Los retrovirus tienen capacidad de recombinación (forma de reproducción "sexual" primitiva) derivada de poseer 2 filamentos de ARN. Si en una célula huésped existen dos provirus diferentes, a la hora de la replicación, uno de los filamentos de un provirus puede recombinarse con el del otro dando lugar a una progenie heterocigota con las características de ambos (tropismo, resistencias a antirretrovirales).

Las probabilidades de "equivocación" de la transcriptasa en la lectura del molde son similares a las de otros virus ARN. Sin embargo, sus elevadísimas tasas de replicación amplifican extraordinariamente el número de mutaciones. Aunque muchas son defectivas, otras pueden originar en muy corto espacio de tiempo cambios biológicos de suma importancia, por ej.: resistencia a antirretrovirales.

COMPARTIMENTOS Y CINÉTICA DE REPLICACIÓN (figuras 3 y 4)

Figura 3. Cinética de replicación: Papel de las principales células implicadas

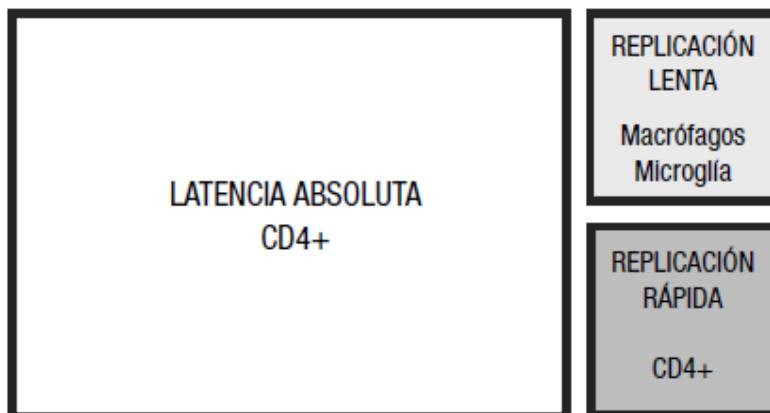
GANGLIO LINFÁTICO Y ORGANOS LINFÓIDES	OTRAS CELULAS DE ESTIRPE MACROFÁGICA
<p data-bbox="516 1213 651 1241">Linfocito T CD4</p>  <p data-bbox="423 1360 716 1444">Es el principal reservorio: el 40 % de los linfocitos están infectados: - 99%: infección latente. - 1%: cinética de replicación muy rápida.</p>	<p data-bbox="792 1163 1052 1205">OTRAS CELULAS DE ESTIRPE MACROFÁGICA</p> <p data-bbox="813 1255 976 1297">Célula Langerhans (mucosas genitales)</p>  <p data-bbox="764 1339 1073 1444">En la transmisión sexual es la primera célula que contacta con el VIH. Emigra hacia el ganglio linfático con el virus en la superficie (transporte pasivo) o en su interior (infección).</p>
<p data-bbox="505 1451 662 1472">Célula dendrítica</p>  <p data-bbox="423 1619 743 1717">Célula en estrecho contacto con los linfocitos. Aunque no infectada, está rodeada de viriones. Predomina en la fase crónica de la infección y facilita el reclutamiento e infección de linfocitos activados.</p>	<p data-bbox="813 1499 976 1541">Célula microglia (sistema nervioso)</p>  <p data-bbox="764 1604 1040 1667">Importante reservorio del virus en SNC. "Santuario". Cinética de replicación muy lenta.</p>
<p data-bbox="704 1759 829 1801">Monocito Macrófago</p>  <p data-bbox="428 1835 1073 1881">El porcentaje de infección de las células del sistema monocito /macrófago es bajo: 1/15.000 en ganglio linfático y 1/100.000 en bazo. Su cinética de replicación es muy lenta.</p>	

La sangre periférica contiene alrededor del 1% de los linfocitos totales del organismo. Entre el 1-10 % están infectados. A pesar de que puedan existir cargas virales bajas (fase de latencia clínica) o indetectables (efecto de los antirretrovirales), en los órganos linfoides está ocurriendo algo cuantitativamente más importante.

Se estima que hasta un 40% de los linfocitos CD4+ del ganglio linfático están infectados: el 99 % de forma latente y el 1% en replicación activa (linfocitos activados). A pesar de esta baja proporción, su cinética de replicación es extraordinaria: se producen diariamente 10^9 viriones que llevan a la destrucción de 10^7 linfocitos CD4+/día por efecto citopático directo; es decir el 1% de los linfocitos totales del organismo. Esto llevaría a una rapidísima destrucción del sistema inmune. Sin embargo no es así, lo que significa que éste es capaz de reponer durante largo tiempo los linfocitos destruidos hasta llegar al agotamiento y a la fase de inmunodeficiencia avanzada.(3)

Las células de estirpe macrófagica juegan un papel importante en el sistema inmunológico (presentación de antígenos, liberación de quimiocinas, etc). En relación con la cinética del VIH, si bien su importancia cuantitativa es limitada, el hecho de que en ellas el virión se replique muy lentamente, hace que constituyan a largo plazo importantes reservorios que perpetúan la infección y donde ocurren hechos de gran trascendencia biológica (diversidad viral, resistencias). Las células de la microglía son verdaderos reservorios, prácticamente inaccesibles a los mecanismos defensivos.

Figura 4. *Compartimentos*



TOMADO DE PACHON DIAZ, PUJOL DE LA LLAVE, GUIA PRACTICA PARA LA INFECCION POR VIH
MINISTERIO DE SALUD ESPAÑA 2008

Se ha observado que los virus del compartimento genital, causantes de la transmisión sexual, tienen una evolución diferente a los del compartimento sanguíneo de un mismo paciente. Si bien no se han encontrado secuencias diferenciales específicas, esta diferente evolución puede tener importancia a la hora de seleccionar las secuencias a utilizar en una potencial vacuna.

INMUNOPATOLOGÍA DEL SIDA

El SIDA es la expresión patológica última de la infección por el VIH. El virus destruye el sistema inmunológico lo que facilita la aparición de infecciones oportunistas que causan la muerte del enfermo.

- **Inmunidad humoral.** Se producen anticuerpos frente a casi la totalidad de las proteínas estructurales y reguladoras del VIH. Los más "protectores" son los anticuerpos neutralizantes frente a la gp41 y el dominio hipervariable V3 de la gp120, aunque existen datos discordantes sobre el papel de los anticuerpos en la evolución de la enfermedad. La interacción de la gp120 con los receptores de los linfocitos CD4+ induce cambios conformacionales en la envuelta del virus facilitando la exposición del dominio V3 para su interacción con las quimiocinas. Estos dominios están ocultos en la conformación nativa de gp160 lo que les hace inaccesibles a la

acción de los anticuerpos neutralizantes. Algunos postulan que los anticuerpos neutralizantes pueden facilitar la infección al actuar como opsoninas que recubren las partículas virales facilitando su fagocitosis por monocitos-macrófagos que serían de esta forma infectados. El VIH produce disfunción de la respuesta de las células B caracterizada por activación policlonal, hipergammaglobulinemia y ausencia de respuesta específica.

- **Inmunidad celular.** En pacientes seropositivos existe una expansión clonal de linfocitos CD8+ con actividad citotóxica (CTL) dirigidos frente a diferentes proteínas estructurales y reguladoras del virus. Esta respuesta es intensa y completa y actúa como filtro en la selección de variantes víricas. De hecho, los mecanismos de variabilidad genética del VIH actúan bajo la presión selectiva de la actividad CTL. Además de esta respuesta específica, existe una respuesta inespecífica (no restringida por el sistema HLA) de tipo ADCC (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos) y una actividad citotóxica natural por las células NK. La actividad antivírica de todas estas células es más intensa en los estadios asintomáticos de la infección, por lo que su mantenimiento se considera un factor de buen pronóstico. Por último, los linfocitos CD8+ liberan factores que inhiben la replicación viral. Estos factores parecen ser diferentes quimiocinas que competirían con el virus para ocupar los correceptores de los linfocitos CD4+. Se ha relacionado la resistencia a la infección por el VIH con la producción de niveles elevados de una de estas quimiocinas (RANTES). (4)

ESTRATEGIA VÍRICA FRENTE A LA RESPUESTA INMUNE

Los mecanismos que utiliza el VIH para evadir la respuesta inmune están basados en la posibilidad de permanecer en fase de latencia en reservorios infectados y en su gran variabilidad antigénica debido a la importante tasa de error de la retrotranscriptasa inversa viral. Cuando una célula se infecta de manera latente, no es destruida por los mecanismos de defensa, pues no expresa los antígenos virales en la superficie celular. La activación de las células latentes ocurre de manera masiva, evitándose la destrucción celular antes de la liberación de viriones maduros. El proceso de latencia-activación acontece en los centros germinales de los órganos linfoides donde los anticuerpos llegan con dificultad y donde existe gran cantidad de linfocitos activados susceptibles de infección.

MECANISMOS DE INMUNOSUPRESIÓN MEDIADA POR EL VIH

Existen modelos matemáticos que demuestran que el VIH destruye alrededor de 108 linfocitos CD4+ al día, lo que corresponde al 1% del total de linfocitos T del organismo. Sin embargo, la destrucción del sistema inmune es mucho más lenta debido a la gran capacidad de regeneración del mismo. Se ha observado que el tratamiento antirretroviral permite un aumento de los niveles de linfocitos CD4+, pero este aumento pertenecería a clones restringidos frente a determinados antígenos, pero no frente a otros. Otra posibilidad es que la replicación vírica y la destrucción de linfocitos permanezcan en niveles elevados en los ganglios linfáticos, a pesar de que existan en sangre periférica en niveles indetectables.

Además de la destrucción directa de los linfocitos, existen diversos mecanismos de destrucción indirecta de los linfocitos CD4+ por el VIH. Una activación incompleta de los receptores CD4 por parte del VIH o de alguna de sus proteínas estructurales o reguladoras pueden inducir un fenómeno de apoptosis o muerte celular programada de los linfocitos CD4+. Se ha observado que en los ganglios linfáticos existe una mayoría de linfocitos que presentan signos de apoptosis frente al número de linfocitos activamente infectados. También se ha postulado la importancia de fenómenos de autoinmunidad como causante de destrucción de los linfocitos CD4+ mediante reacciones tipo ADCC o citotóxicas.

La gp120 y la proteína Tat son capaces de inducir fenómenos de anergia o falta de activación de linfocitos CD4+. Este fenómeno podría ser otra forma de apoptosis linfocitaria. Existen dos subpoblaciones linfocitarias CD4+, vírgenes o "naive" y de memoria. En un principio se postuló que el VIH afectaba principalmente a los linfocitos de memoria, si bien nunca se ha demostrado,

al ser extraordinariamente difícil separar ambas subpoblaciones. Aunque tienen marcadores diferentes, existe una transición de los primeros a los segundos que dificulta su identificación. También se han descrito dos tipos de respuesta linfocitarias, TH1 y TH2, ejercida por dos clones diferentes de células CD4+. Los linfocitos TH1 producen interferón gamma, factor de necrosis tumoral e IL-2, mientras que los linfocitos TH2 producen IL-4, IL-5 e IL-10. La respuesta TH1 se asocia con una fuerte inducción de respuesta citotóxica CD8, mientras que la respuesta TH2 no activa estos mecanismos. Algunos autores postulaban que la inmunosupresión por el VIH se debía a un desequilibrio entre las subpoblaciones TH1/TH2 a favor de las últimas, con aumento de IL-4 e IL-5 y disminución de los efectores TH1. El VIH infectaría principalmente los linfocitos TH1, lo que induce una disminución de la actividad citotóxica y aumento de la replicación viral. Habría además una inmunosupresión secundaria a un aumento de respuesta TH2. Esta hipótesis no ha sido demostrada hasta el momento. La principal causa de la evasión o escape de la actividad CTL mediada por el VIH se debe posiblemente a las mutaciones que sufre el virus que altera o impide el reconocimiento por los linfocitos CD8+.

ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNE POR EL VIH

La infección por el VIH produce el efecto paradójico de que asociado a la destrucción de los linfocitos CD4+ se produce una activación linfocitaria importante. Se produce una hipergammaglobulinemia asociada a la activación policlonal de los linfocitos B. Su causa, aunque desconocida, se asocia a la producción de determinadas citocinas o al papel estimulador de los antígenos víricos. También se produce una intensa activación de las células CD8+ debido fundamentalmente a la sobrecarga de antígenos virales. Finalmente, se ha descrito en estadios avanzados de la enfermedad un aumento importante de citocinas, originadas directamente por el virus o por alguno de los patógenos oportunistas. (5)

Situación Epidemiológica en México Morbilidad SIDA

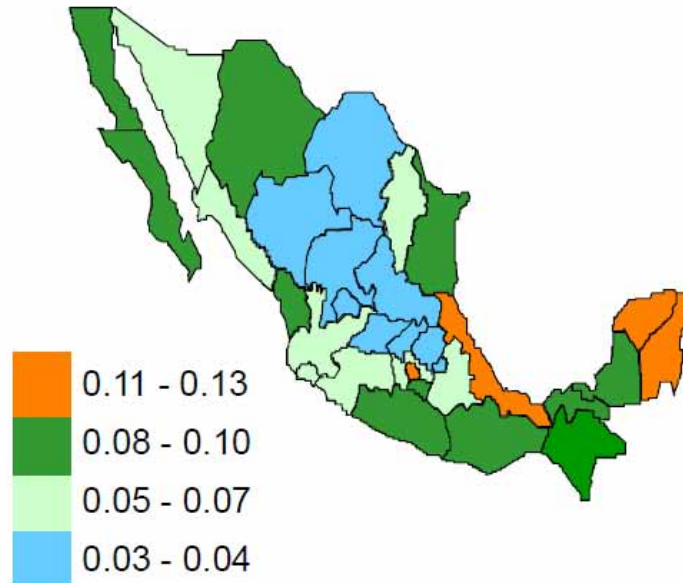
Con una prevalencia de 3 casos por cada 1000 personas de 15 a 49 años, México ocupa 16º lugar en prevalencia de VIH/SIDA en adultos en América Latina y el Caribe y el 42º lugar en el mundo. El Registro Nacional de Casos de SIDA de México data de 1983. Desde entonces hasta el 17 de noviembre del 2009, se han notificado 135,003 casos de SIDA. De estos, 111,090 (82.3%) son hombres y 23,913 (17.7%) son mujeres. La relación hombre/mujer en los casos acumulados de SIDA hasta el año 2009 es de 5:1. La incidencia anual acumulada de SIDA para el 2000 fue de 8.6 casos por 100,000 habitantes, para el año 2005 de 7.0 y para el año 2008 de 5.2 casos por 100,000 habitantes. Las entidades federativas con mayor número de casos de SIDA son: Distrito Federal 22,470 (16.6%), México 14,966 (11.1%), Veracruz 12,229 (9.1%), Jalisco 10,526 (7.8%), Puebla 6,434 (4.8%), Baja California 6,334 (4.7%), Guerrero 5,509 (4.1%), Chiapas 5,169 (3.8%), Oaxaca 4,589 (3.4%) y Nuevo León 3,706 (2.7%). (6)

Las entidades con mayor prevalencia de VIH/SIDA son: Distrito Federal con 130 casos por 100,000 habitantes, Yucatán 130, Quintana Roo 130, Veracruz 120, Guerrero 100, Campeche 90, Baja California 90, Morelos 90, Baja California Sur 80 y Tabasco 80 casos por 100,000 habitantes. El grupo de edad de 25 a 44 años concentra el 66% (88,960) de los casos registrados. En el grupo de 15 a 24 años se observa un incremento del número de casos, en 1990 la incidencia de SIDA fue de 2.2 por 100,000 habitantes del grupo de edad, en el año 2000 de 4.9 y en el 2008 de 3.8. Esto representa un incremento del 123% entre el año 1990 y el 2000 y de 73% entre 1990 y el 2008. (7)

De los casos de SIDA registrados entre 1983 y 17 de noviembre del 2009, 46,356 (34.3%) están vivos, 77,121 (57.2%) han fallecido y de 11,526 (8.5%) se ignora su evolución. En 84,487 (93.2%) de los casos de SIDA, la vía de transmisión de VIH fue sexual, 4,041 (4.5%) se infectaron por vía sanguínea (incluye transfusionales, usuarios de drogas intravenosas y exposición ocupacional) y 2,069 (2.3%) por vía perinatal. En los últimos cinco años (2004- 2008) se han registrado en promedio 200 casos de VIH/SIDA perinatales por año. (8) Los dos casos más recientes de infección postransfusional ocurrieron en 2008, en dos menores derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social quienes se mantienen asintomáticos hasta la fecha actual. Del total de casos de SIDA registrados 78,143 (58%) corresponden a la

SSA, 39,177 (29%) al IMSS, 6,427 (4.8%) al ISSSTE, 452 (0.3%) a SEDENA, 337 (0.2%) a IMSSOportunidades, 215 (0.2%) a PEMEX, 998 (0.7%) a Privados, 9,215 (6.8%) a Otras y 39 casos a SEMAR. En lo que respecta a factores sociodemográficos, 67.4% (77,815) de los casos en que se conoce el nivel de escolaridad tienen secundaria completa o menos y el 56.8% (69,749) son personas solteras. (9)

Prevalencia de VIH/SIDA según Estado de Residencia, México 1983-2009*

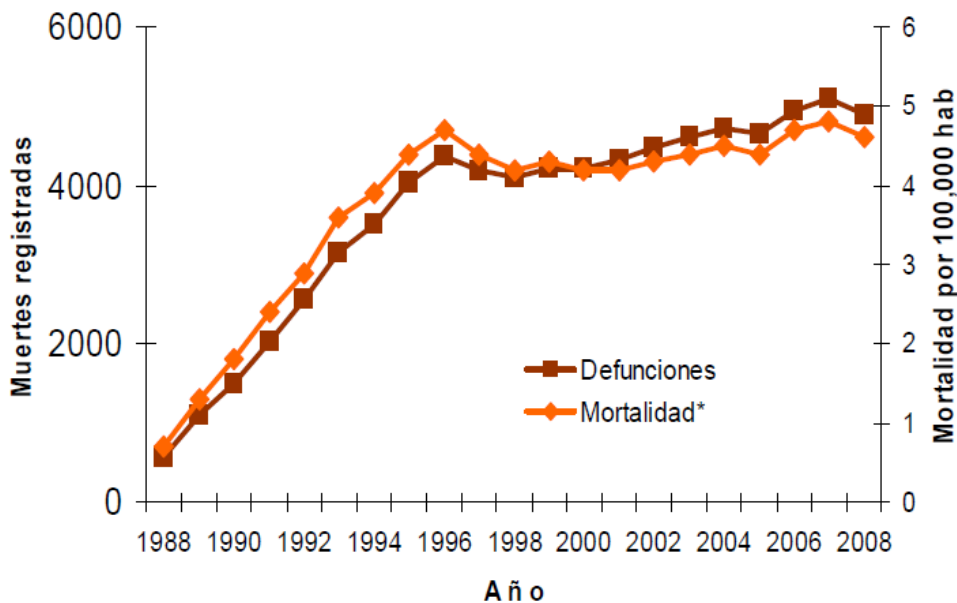


Por 100 habitantes.
 * Información preliminar hasta el 17 de noviembre del 2009.
 Fuente: Registro Nacional de VIH/SIDA, DGAE/CENAVECE/SS.
 Nota: La prevalencia se obtuvo dividiendo los casos vivos de VIH-SIDA registrados entre la población del 2009.

Mortalidad SIDA

En el 2007 (última cifra oficial de INEGI), el SIDA ocupó el lugar 15° como causa de muerte en la población general con 5,099 defunciones registradas y una tasa de mortalidad de 4.8 por 100,000 habitantes. En el grupo de edad de 25 a 44 años, se registraron 3,298 defunciones con una tasa de mortalidad de 10.3 por 100,000 habitantes del grupo de edad. 4,170 defunciones ocurrieron en hombres con una tasa de mortalidad de 8.0 por cada 100 mil hombres y en mujeres ocurrieron 929 defunciones con una tasa de mortalidad de 1.7 por cada 100,000 mujeres. La razón hombre/mujer fue de 4 defunciones en hombres por cada mujer. En el año 2008 se tienen registradas de forma preliminar en el Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones (SEED), 4,907 defunciones por SIDA, con una tasa de mortalidad de 4.6 por 100,000 habitantes y en el año 2009, 2,499 defunciones registradas. (10)

Mortalidad por SIDA, México 1988-2008**



Fuente de 1988-2007 Base de Datos de Defunciones INEGI/SS.
** 2008, Información preliminar del Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones DGAE/CENAVECE/SS.

FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS DE LA TRANSMISIÓN

El VIH (aún no sabemos bien si como virus libre o como virus intracelular) puede atravesar la barrera mucosa intacta por diversos mecanismos potenciales (por infección directa de las células epiteliales o de las células de Langerhans intraepiteliales, por transcitosis o por trans migración de células infectadas), si bien el paso directo a través de abrasiones o ulceraciones facilita mucho la infección. Y en tan sólo 30-60 minutos puede haber atravesado el epitelio e infectado a las células diana, que fundamentalmente son las que expresan los receptores CD4, CCR5 y DC-SIGN (células dendríticas mieloides, macrófagos, linfocitos CD4+ "quiescentes" y posiblemente las células dendríticas genitales) (11) Es posible que las primeras células infectadas sean los linfocitos y que luego las células dendríticas sean las encargadas de diseminarla hasta los ganglios linfáticos en unas horas. Finalmente, la infección local terminaría diseminándose por el compartimento plasmático a partir de las primeras 24-72 horas.(12)

PRINCIPIOS EPIDEMIOLÓGICOS BÁSICOS

El VIH, en los pacientes no tratados, se puede encontrar de forma permanente en la sangre, en los líquidos biológicos más relacionados o contaminados con el compartimento plasmático, y en las secreciones genitales. La piel es una buena barrera frente al VIH, y está bien comprobado epidemiológicamente que éste sólo se transmite como consecuencia de exposiciones significativas a líquidos biológicos suficientemente contaminados,(13) bien por inoculación percutánea (transfusiones, adicción a drogas por vía parenteral), por vía transplacentaria (transmisión materno-fetal) o a través de las mucosas (relaciones sexuales), cuyo efecto barrera es peor que el de la piel. Probablemente más del 90% de los casos en el mundo se han adquirido por vía sexual, por lo que, básicamente, la infección por el VIH puede considerarse una enfermedad de transmisión sexual (ETS) (14) que puede también transmitirse por vía parenteral. Uno de los elementos más genuinos, y de mayor impacto sociológico, de la transmisión de esta infección es el hecho de que puede producirse en cualquier momento de la enfermedad, incluyendo ese largo período en el que el paciente se mantiene asintomático y activo social y sexualmente, de tal manera que puede ser transmitida por muchos pacientes que no saben que están infectados, o que lo saben, pero pueden ocultarlo. (15)

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH-1 EN EL ADULTO

En ausencia de tratamiento antirretroviral (TAR) el VIH se replica de forma continua y muy intensa desde el momento de la inoculación hasta la muerte del paciente. La historia natural de la infección por este retrovirus es en realidad la de un largo enfrentamiento entre dos poderosos enemigos. A un lado tenemos al VIH, poseedor de una serie de armas muy eficaces entre las que destacan su rápida diseminación por el organismo humano, su elevada capacidad para destruir los efectores más importantes del brazo celular de la inmunidad y los ingeniosos sistemas de camuflaje y ocultamiento que le permiten sobrevivir holgadamente a la respuesta defensiva del huésped. (16) Al otro, encontramos a la persona infectada, dotada de un sistema inmunitario complejo y potente, capaz de ganar las primeras batallas y de resistir posteriormente durante muchos años el implacable ataque del virus. Por desgracia, el desenlace final de esta guerra está determinado previamente por la dotación genética de los contendientes y consiste en la muerte del sujeto infectado tras la destrucción prácticamente completa de su inmunidad celular. Pero si esto es así a escala individual, cuando consideramos el enfrentamiento entre las respectivas especies, la nuestra posee dos recursos de alto valor, la inteligencia y la capacidad tecnológica, que al ser aplicados en la lucha contra el VIH han permitido modificar profundamente la historia natural de la infección mediante el desarrollo y aplicación de pautas de TAR progresivamente más eficaces y adaptables a la situación de cada paciente. Desde un punto de vista clínico-virológico pueden distinguirse las siguientes fases evolutivas en la historia natural de la infección (17)

1. Fase precoz o aguda

A partir del momento del contagio el virus se disemina rápidamente a través del organismo invadiendo múltiples órganos, principalmente los sistemas linfático y nervioso. Tanto en modelos animales como en pacientes primoinfectados por vía sexual se ha comprobado que en unas horas se produce la infección de las células linfoides de la submucosa vaginal o rectal y en siete días el VIH se ha propagado a los ganglios sistémicos, en los que alcanza un nivel de carga viral y proviral similar al de la infección crónica. A las 2-6 semanas de la inoculación la mayoría de los pacientes tienen una carga viral muy elevada en el plasma, encontrándose infectados una gran proporción de los linfocitos CD4+. (18) En más del 50% de los casos aparecen en este momento los signos y síntomas del denominado síndrome retroviral agudo, cuyas manifestaciones son similares a las de la mononucleosis infecciosa, con o sin meningoencefalitis asociada. Este cuadro, que rara vez es reconocido en la práctica como expresión de la primoinfección por el VIH, desaparece espontáneamente en el plazo de dos o tres semanas, quedando posteriormente el paciente asintomático durante varios años. Se ha descrito que los pacientes que presentan una clínica más intensa y duradera durante la seroconversión, evolucionan luego a SIDA más rápidamente. La linfopenia transitoria que se observa en este período determina ocasionalmente la aparición de infecciones oportunistas. Entre las 4 y las 12 semanas desde la inoculación aparecen los diferentes tipos de anticuerpos contra el VIH (con dudosa actividad neutralizante frente al mismo) y se pone en marcha la correspondiente respuesta inmune celular específica (que es, por el contrario, altamente eficaz para limitar la replicación vírica) Esta última reacción es la principal causa del descenso de la carga viral y del correspondiente aumento del recuento de linfocitos CD4+ que se observan a continuación. Entre los 6 y los 12 meses posteriores a la infección se alcanza y se mantiene un equilibrio dinámico entre la enorme cantidad de viriones que son producidos y eliminados cada día y el gran número de linfocitos que son destruidos y generados en el mismo período. La carga viral del VIH presente en este momento en la sangre suele denominarse *set point* y su cuantía, que depende de factores relativos al huésped y al inóculo vírico, constituye el principal factor pronóstico respecto a la probabilidad de progresión a SIDA a lo largo de los años siguientes.(19)

2. Fase intermedia o crónica

Durante esta etapa persiste una elevada actividad replicativa viral que es contrarrestada por la impresionante capacidad de regeneración de los linfocitos CD4+. Mediante modelos matemáticos se ha estimado que diariamente son producidas en un sujeto infectado entre 109 y

1010 partículas virales, mientras que alrededor de 108 linfocitos CD4+ son destruidos en el mismo período. Sorprendentemente, los pacientes no suelen tener síntomas en este período, aunque pueden presentar trombopenia y adenopatías. A pesar de esta escasa expresividad clínica, dada la feroz batalla que continuamente se libra entre el VIH y el sistema inmunológico del huésped durante todo este tiempo, no puede considerarse que se trate en realidad de un estado de latencia. (20) La carga viral en los órganos linfoides supera en 10-10.000 veces la circulante, con tendencia final a igualarse en ambos compartimentos. Afortunadamente, este equilibrio inestable puede desplazarse a favor del paciente mediante el uso adecuado de los fármacos antirretrovirales que, merced a la inhibición sostenida de la replicación viral, hacen posible la reconstitución del sistema inmune, incluso en fases avanzadas de la enfermedad. Como consecuencia, prolongan la duración del período intermedio, retrasan o impiden la aparición de los síntomas de inmunodeficiencia y aumentan la supervivencia. De todas maneras, incluso sin TAR, la duración de la fase intermedia es altamente variable, distinguiéndose tres patrones evolutivos.

La mayoría de los pacientes (80%-90%) progresan a SIDA a partir de los 5 años de la inoculación (la mediana del tiempo de progresión es de 10 años) y son denominados progresores típicos. Entre un 5% y un 10% de las personas infectadas desarrollan SIDA entre 1 y 5 años tras la infección constituyendo los llamados progresores rápidos. En el extremo opuesto del espectro se encuentran los sujetos restantes (5%-10%), que se encuentran asintomáticos tras más de 10 años de seguimiento y mantienen un recuento de linfocitos CD4+ mayor de 500 cel/ μ L, todo ello sin haber recibido TAR, por lo que son llamados no progresores.(21)

La variabilidad interindividual observada en la progresión a SIDA está relacionada con la existencia de numerosos factores que, afectando a la compleja relación que se establece entre el VIH y el ser humano, son capaces de modificarla, ya sea aumentando o disminuyendo la tasa de replicación viral, ya sea potenciando o reduciendo la respuesta inmunitaria del huésped, particularmente la actividad celular citotóxica.

Los factores que influyen en la rapidez de progresión de la infección por el VIH pueden clasificarse (tabla 1) en externos o ambientales, relativos a la cepa viral y característicos del huésped. En el primer grupo destaca la importancia de los agentes infecciosos. Algunos (VHC, VHS-2, citomegalovirus, micobacterias, micoplasmas) aceleran la progresión de la inmunodeficiencia mientras que otros, como el virus de la hepatitis G, parecen retrasarla.

Dentro de los factores relativos al virus, la exposición a un inóculo más elevado, como acontece en las transfusiones de sangre de donantes seropositivos, condiciona una evolución más rápida de la infección, lo mismo que la detección de cepas del VIH inductoras de sincitios en la línea celular de laboratorio MT-2, mientras que la presencia de ciertas mutaciones de resistencia a antirretrovirales reducen la capacidad replicativa del virus.(22)

Se han identificado una serie de rasgos heredados que influyen en la velocidad de la progresión de la inmunodeficiencia producida por la infección por el VIH. Ciertos fenotipos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA se han relacionado con evolución más rápida (B27, B57) o más lenta (B35, Cw4). Diversas alteraciones en ciertos receptores de citocinas que el VIH utiliza como coreceptores facilitadores de su penetración en la célula (CCR5, CCR2, CX3CR1, SDF-1...) se asocian a progresión más lenta de la enfermedad, al igual que la respuesta inmune de tipo TH1. Recientemente se ha comunicado el papel que las defensinas juegan en el control de la infección por el VIH, demostrándose una producción más elevada de estas sustancias en pacientes no progresores a largo plazo.(23)

TABLA 1 Factores que influyen en la rapidez de progresión de la enfermedad por VIH-1

Factores ambientales	Propiedades del virus	Características del Huésped
Agentes infecciosos	Inoculo viral	Serotipos HLA
Fármacos y tóxicos	Vía de contagio	Edad
Agentes Físicos	Inducción de sincitios	Ejercicio y estrés
	Tasa de replicación	Estado Nutricional
	Mutaciones de resistencia	Respuesta inmune T
	Variabilidad Genética	Receptores de citocinas
		Producción de defensinas α

3. Fase final o de crisis

En esta etapa se produce un incremento de la actividad replicativa del virus. Es probable que el sistema inmunológico sea ya incapaz de reponer los linfocitos CD4+ destruidos y, por lo tanto, que su capacidad para limitar la multiplicación del VIH se reduzca progresivamente. Este momento de la infección coincide con la desaparición de los cambios reactivos que previamente se observaban en los ganglios linfáticos, cuya arquitectura funcional resulta finalmente destruida por completo. Se asiste a una marcada depleción de linfocitos CD4+, a un aumento de la tasa de replicación viral y a un descenso importante de la actividad citotóxica anti-VIH. Clínicamente, los pacientes suelen presentar una grave alteración del estado general, así como infecciones oportunistas, determinadas neoplasias y ciertos trastornos neurológicos característicos. Es a partir de este momento cuando el individuo infectado es considerado como enfermo de SIDA. La evolución natural de los pacientes cuando alcanzan esta fase es desfavorable, con una supervivencia inferior al 15%-30% a los 3 años. No obstante, incluso en este período, el TAR de alta eficacia es capaz de modificar radicalmente la historia natural de la enfermedad. En amplios estudios de cohortes se ha comprobado que reduce de forma espectacular la mortalidad y la necesidad de ingreso hospitalario de los pacientes, así como la incidencia de infecciones oportunistas y de sarcoma de Kaposi, si bien esta tendencia no ha sido demostrada en el caso de los linfomas no Hodgkin. El efecto beneficioso del TAR de alta eficacia sobre la evolución de la infección por el VIH es relativamente independiente de la carga viral que tuviera el paciente en el momento de iniciarlo, como se ha puesto de manifiesto recientemente al analizar datos de 12.574 infectados incluidos en 13 estudios de cohorte americanos y europeos. En este trabajo, la probabilidad de progresar a SIDA o fallecer se relacionó fuertemente con el recuento de linfocitos CD4+ y la edad al empezar el tratamiento, mientras que la cuantía de la carga viral solo influyó negativamente cuando era superior a 100.000 copias/ml.(24)

El Dr. David Ho en un artículo editorial, ilustra magistralmente la historia natural de la infección por el VIH así como el significado de las determinaciones de la carga viral y del recuento de linfocitos CD4+. En ella, compara la evolución de los pacientes con un tren que se dirige hacia un obstáculo o catástrofe que consiste en el desarrollo de SIDA y el posterior fallecimiento. Una determinación aislada del número de linfocitos CD4+ en cualquier momento de la evolución de la infección representa la distancia que resta hasta la catástrofe. Por su parte, la carga viral indica la velocidad con la que está avanzando el tren. Algunos factores que influyen de manera determinante en la historia natural de la enfermedad y que hemos citado anteriormente (situación de partida al salir de la primoinfección, aparición de cepas virales más agresivas, activación linfocitaria por infecciones intercurrentes, efecto favorable del TAR) pueden integrarse fácilmente en este esquema, reafirmando la coherencia de tan acertada comparación.

CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SIDA EN EL ADULTO

La clasificación vigente de la infección por el VIH es la formulada por los Centers for Disease Control (CDC) en 1993. Se trata de un sistema clínico-inmunológico por el que los infectados se

clasifican en función de su eventual sintomatología y de su recuento de linfocitos CD4+ (tabla 2). (25)

Tabla 2 Clasificación de la infección por VIH y criterios de definición del SIDA para adultos y adolescentes mayores de 13 años (CDC 1993)

CATEGORIAS CLINICAS			
CATEGORIAS SEGÚN LA CIFRA DE CD4	A	B	C
MAYOR DE 500	A1	A2	A3
200-499	B1	B2	B3
MENOR DE 200	C1	C2	C3

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

El diagnóstico definitivo de la infección por el VIH sólo puede establecerse por métodos de laboratorio, ya que en ningún caso las manifestaciones clínicas son lo suficientemente específicas. (26) Los métodos directos detectan al propio virus o alguno de sus componentes, como proteínas o ácidos nucleicos, mientras que los indirectos reconocen los anticuerpos específicos producidos por el sistema inmunitario como respuesta a la infección vírica. La detección por métodos directos o indirectos del VIH ha permitido no solo reconocer a las personas infectadas y establecer medidas preventivas adecuadas, sino que además constituye una ayuda esencial en el seguimiento de los pacientes para conocer el pronóstico de la enfermedad y la eficacia del tratamiento utilizado. (27)

MÉTODOS INDIRECTOS

La detección de anticuerpos específicos anti-VIH es la forma habitual de diagnosticar una infección por VIH. Los métodos se dividen en: a) pruebas de screening, diseñadas con un máximo de sensibilidad para detectar todas las muestras positivas, y b) pruebas confirmatorias, caracterizadas por su especificidad y que permiten asegurar la positividad de una muestra previamente reactiva con un test de screening. Ambos ensayos realizados de forma secuencial obtienen resultados excelentes en cuanto a exactitud y reproducibilidad y tienen más del 99% y 95% de sensibilidad y especificidad respectivamente. (28)

Pruebas de screening

Las técnicas inmunoenzimáticas (EIA) son las más empleadas debido a su metodología relativamente simple, alta sensibilidad, nivel de automatización y diseño para realizar un gran número de tests de forma simultánea. En principio se basaron en la utilización de lisados víricos (ensayos de primera generación), y fueron de enorme utilidad para conocer el alcance de la epidemia de SIDA en los primeros años y establecer las primeras medidas preventivas. Posteriormente fueron sustituidas por EIA que utilizaban antígenos más específicos obtenidos por recombinación genética o mediante síntesis (ensayos de segunda generación) utilizando EIA indirectos o competitivos. (29)

Estas técnicas tenían una mejor especificidad pero planteaban problemas de sensibilidad en el diagnóstico de la infección aguda, debido a que detectaban la seroconversión de seis a doce semanas después de producirse la infección. Para resolver esta cuestión se han diseñado técnicas que detectan en una misma prueba anticuerpos de distinta clase (IgG, IgM ó IgA) mediante un diseño de tipo sándwich o de inmunocaptura, utilizando como antígenos proteínas recombinantes o péptidos sintéticos específicos del VIH-1 (a veces asociados con otros específicos del VIH-2). De este modo se consigue reducir el periodo ventana a tres semanas (ensayos de tercera generación). (30)

Los EIA de cuarta generación permiten la detección simultánea de antígeno y anticuerpos. Tienen como ventaja reducir en una semana el periodo ventana, estableciéndolo en dos semanas desde el inicio de la infección. Aunque estos ensayos tienen una excelente sensibilidad para la detección de casos de infección aguda, pierden algo de sensibilidad analítica en cada uno de sus componentes, de modo que el umbral de detección de antígeno es mayor, y lo mismo ocurre con los anticuerpos, observándose una reducción en la señal de reactividad en las muestras en las que el antígeno desciende o desaparece. De cualquier modo en la comparación con EIA de tercera generación en paneles de seroconversión demuestra una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,7-100%.

Existen otras pruebas de screening caracterizadas por la obtención de resultados en menos de 30 minutos. Son muy útiles aplicados en situaciones que requieren un resultado inmediato, como trasplantes, accidentes laborales o antes del parto en una embarazada que no ha sido controlada con respecto a la infección por el VIH. Suele tratarse de técnicas en *dot blot* que, realizadas correctamente, ofrecen una gran seguridad en el resultado. En el caso de las técnicas inmunocromatográficas se requiere simplemente la adición de la muestra que reaccionará con los distintos reactivos al ser arrastrada por una solución tamponada en una tira de papel. Aunque estas técnicas son simples de ejecución y no requieren instrumentación, su coste no es adecuado para países en desarrollo y en estos casos resulta más convenientes utilizar técnicas simples como la aglutinación (31) (con hemáties, látex o partículas de gelatina) que muestran también una excelente sensibilidad y especificidad.

Los tests de screening también pueden ser realizados a partir de muestras de saliva y orina, para lo cual existen métodos adaptados, con la ventaja que supone sobre la muestra de suero en cuanto a facilidad en la obtención, menor riesgo de contagio accidental y coste económico.

Pruebas de confirmación

Las muestras positivas en la prueba de screening requieren ser confirmadas con un test muy específico, empleándose el *Western blot* (WB), la inmunofluorescencia indirecta (IFI) o la radioinmunoprecipitación (RIPA). El WB es el método recomendado y permite discriminar, por la aparición de bandas reactivas, frente a qué antígenos víricos se dirigen los anticuerpos presentes en la muestra. La interpretación del WB se puede realizar según diversos criterios aunque el más aceptado es el de la OMS que exige la presencia de al menos dos bandas de la envoltura. La muestra negativa implica una ausencia de bandas reactivas y cualquier situación intermedia se interpreta como reacción indeterminada. (32)

La reactividad indeterminada del WB puede ocurrir en determinadas situaciones relacionadas con la infección por el VIH. En casos de seroconversión reciente en las que aún no han aparecido todas las bandas, en recién nacidos de madres seropositivas, estén infectados o no, y en pacientes con enfermedad avanzada y grave deterioro inmunológico. También hay que valorar la posibilidad de presentar una infección por el VIH-2 (algunos tests llevan adherida una banda de antígeno específico del VIH-2) o por un subtipo del VIH-1 distinto al habitual. La hipergammaglobulinemia frecuente en individuos africanos, por estimulación antigénica inespecífica, es causa de patrones indeterminados en WB no relacionados con infección por VIH, así como también es posible la reactividad cruzada en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, embarazadas y en algunos donantes de sangre. Un resultado indeterminado en WB obliga a un control del paciente y a la repetición de la determinación a los 3-6 meses siendo recomendable utilizar métodos de diagnóstico directo para resolver el problema. Una alternativa al WB es el inmunoensayo lineal, consistente en pegar a una tira de nitrocelulosa diversos antígenos del VIH. Su sensibilidad es similar al WB y presenta menos reacciones cruzadas por la presencia de productos celulares propios del proceso de fabricación de WB. Las técnicas de IFI y RIPA, debido a su subjetividad y complejidad técnica, respectivamente, no se consideran adecuadas para el uso rutinario como método confirmatorio.

MÉTODOS DIRECTOS

Están basados en la detección del virus o alguno de sus componentes. Incluye el cultivo vírico, la determinación de antígeno p24 en plasma o suero y la demostración de genoma vírico mediante técnicas moleculares.

Cultivo celular

Aunque es la técnica más específica para el diagnóstico de la infección su utilización suele reservarse para estudios básicos de variabilidad genética, epidemiología molecular, patogénesis vírica o resistencia a fármacos, debido a la complejidad y riesgo que supone su realización. El método consiste en un co-cultivo de células mononucleares de sangre periférica del paciente junto a otras del mismo tipo procedentes de donantes. El cultivo se considera positivo por la demostración del efecto citopático o la detección de productos víricos como el antígeno p24 o la transcriptasa inversa.

Antigenemia de p24

El antígeno p24 de la cápside del VIH (core), detectado en suero o plasma mediante una reacción de EIA, es un marcador precoz de infección aguda por VIH. A lo largo de la infección su detección es variable debido al incremento de anticuerpos anti-p24 neutralizantes o a la escasa replicación del virus. Las técnicas que rompen los inmunocomplejos formados por el antígeno p24 y su anticuerpo aumentan la sensibilidad de la determinación y ha sido propuesto para monitorizar el tratamiento antirretroviral en países en desarrollo. La detección de antígeno p24 puede ser de utilidad en el screening de donantes, combinado con la detección de anticuerpos (ensayos de cuarta generación), diagnóstico de la infección aguda y del recién nacido, monitorización de la terapia (especialmente en infecciones por subtipos no-B del VIH-1) y como confirmación del crecimiento del virus en los cultivos celulares. (33)

Técnicas moleculares

Aunque el diagnóstico de la infección por el VIH debe establecerse mediante la detección de anticuerpos específicos del virus, puede ser conveniente la utilización de técnicas moleculares basadas en el reconocimiento de fragmentos del genoma del virus. (34) Estas situaciones especiales se producen en casos de hipogammaglobulinemia, infección perinatal, infección silente o infección por variantes del virus que pueden escapar a la detección con las técnicas habituales serológicas, como son el VIH-2 y el subtipo O del VIH-1. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es el método de elección para el diagnóstico molecular de la infección por el VIH. Puede aplicarse directamente a la detección de ADN provírico a partir de células del paciente, o bien mediante una reacción de retrotranscripción previa (RT-PCR), realizada habitualmente en plasma, cuando la diana que se pretende localizar son las partículas de ARN vírico. Su utilización es imprescindible para el diagnóstico de VIH en los niños recién nacidos de madres seropositivas y en los pacientes con patrones serológicos atípicos. La conveniencia de utilizar técnicas moleculares en el screening de donantes es discutida aunque es indudable que reduce aun más el periodo ventana previo a la seroconversión, de forma que podría diagnosticarse a un paciente infectado tan solo una semana después de su contacto con el virus. (35) Con una aplicación diagnóstica enfocada a bancos de sangre se ha desarrollado recientemente un método basado en amplificación mediada por transcripción (TMA) que detecta de forma simultánea desde 100 copias/ml de VIH-1 y virus de la hepatitis C, con una sensibilidad y especificidad >99,5%. Para obtener los resultados más fiables y reproducibles las muestras de sangre deben ser recogidas preferentemente en tubos con EDTA mejor que en citrato y no deben utilizarse tubos con heparina, que es un potente inhibidor de la PCR. La separación del plasma debe realizarse antes de 6 horas, si bien pueden utilizarse tubos separadores de plasma, una vez centrifugados, mantienen estable el ARN vírico al menos 30 horas a 4°C. (36)

La cuantificación de la viremia plasmática, más conocida como carga viral, es una prueba esencial aplicada al seguimiento de los pacientes más que al diagnóstico de los mismos, ya que al medir el nivel de replicación del virus permite evaluar la eficacia del tratamiento antirretroviral, constituyendo un marcador predictivo de la infección de inestimable ayuda. Existen diversas

técnicas con rendimiento similares pero fundamentos diversos, de modo que encontramos técnicas de amplificación de secuencia, como la anteriormente referida PCR y el NASBA, y técnicas de amplificación de señal. El nivel inferior de detección es de 50 copias utilizando procedimientos ultrasensibles. (37)

TABLA 3 Técnicas de laboratorio para el diagnóstico e Infección por VIH

1.- METODOS INDIRECTOS

a. Pruebas Screening serológicas

I.- TECNICAS INMUNOENZIMATICAS

EIA indirecto con antígeno obtenido de lisado vírico (1era generación)

EIA indirecto o competitivo con antígeno obtenido de proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos (2da generación)

EIA tipo sándwich o de inmunocaptura, con antígeno obtenido de proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos y detección Conjunta de anticuerpos específicos de clase IgG IgM IgA (tercera generación)

Detección combinada de anticuerpos específicos y antígeno de VIH (cuarta generación)

II.- OTRAS TECNICAS

Agglutinación

Dot Blot

Inmunocromatografía

b. Pruebas Confirmatorias

I.- WESTERN BLOT

II.- INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA (IFI)

III.- RADIOINMUNOPRECIPITACION (RIPA)

IV.- INMUNOENSAYO LINEAL (LIA)

2.- METODOS DIRECTOS

a.- Cultivo Viral

b.- Detección de antigenemia p24

c.- Detección molecular de ADN proviral y ARN viral

I.- Reacción en cadena de la polimerasa

II.- ADN Ramificado

III.- Amplificación basada en la transcripción

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

En 1987 se publicó el primer ensayo clínico de terapia antirretroviral, que demostró que el tratamiento con zidovudina conseguía reducir la mortalidad de pacientes con infección VIH muy avanzada aunque el beneficio clínico declinaba con el tiempo. (38) El uso simultáneo de dos inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de los nucleosidos (ITRAN) demostró un mayor beneficio clínico e inmunológico aunque no conseguía reducir de forma sostenida la viremia plasmática hasta cifras indetectables, con lo que la progresión clínica no se detenía. A finales de 1995 se demostró que la asociación de un inhibidor de Proteasa (IP) y dos ITRAN (39) controlaba de forma sostenida la replicación viral, consiguiendo evitar o revertir el deterioro inmunológico ocasionado por el VIH y con ello disminuir de forma significativa de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por el retrovirus. Este tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA), (40) fue denominado en la literatura anglosajona con las siglas HAART (highly active antiretroviral therapy). En la actualidad se encuentra suficientemente demostrado que el TARGA tiene una relación costo beneficio positiva, disminuyendo de forma significativa no solo la mortalidad de los pacientes sino también los costes sanitarios globales que ocasiona su atención en ausencia de tratamiento. (41)

En toda enfermedad infecciosa el objetivo ideal del tratamiento es la completa erradicación del patógeno responsable. Esto, en la actualidad, es un objetivo inalcanzable en el caso de la infección por el VIH, debido a la persistencia de reservorios latentes del VIH, incluso en aquellos pacientes en los que la terapia antirretroviral ha conseguido una supresión completa y prolongada de la replicación viral. (42) Se ha calculado que el tiempo necesario de TARGA para conseguir la erradicación del VIH sería de 7-10 años con respuesta viral sostenida, e incluso otros estudios sugieren que el tiempo de respuesta virológica necesario para conseguir la erradicación sería superior a los 60 años. Es por ello por lo que el objetivo principal del TARGA,

(43) en el momento actual, no puede ser conseguir la erradicación del virus, sino conseguir una respuesta viral sostenida que impida o revierta el deterioro inmunitario de los pacientes y, con ello, el desarrollo de infecciones o tumores oportunistas, la progresión a SIDA y la muerte. (44)

Para controlar la Infección VIH y evitar los efectos de la replicación viral sobre el sistema inmunitario y por ende sobre la progresión de la enfermedad, es necesario que la terapia consiga una supresión viral sostenida y máxima, con viremia plasmática indetectable utilizando técnicas que permitan detectar más de 50 copias de VIH-RNA/ml. (45) La viremia plasmática es un marcador independiente de progresión a SIDA. Por ello el régimen terapéutico que se elija debe ser suficientemente potente para conseguir a los 6 meses de iniciada la terapia que la viremia plasmática sea indetectable < 400 copias/ml, < 50 copias/ml con técnicas ultrasensibles. Este objetivo se consigue en pacientes no tratados previamente ("naives") participantes en ensayos clínicos hasta en más del 80 % de los casos, (46) pero en la práctica clínica esta cifra baja a 50 %. De estos pacientes que consiguen alcanzar una carga viral indetectable el 20% vuelve a presentar viremia detectable a los dos años. Conseguir y mantener la supresión viral se acompaña de la restauración del sistema inmune expresada tanto con la elevación de las cifras de linfocitos CD4+ como mediante la mejoría de la respuesta funcional inmune (47). Todo ello va a tener como consecuencia la mejoría de la calidad de vida de los pacientes y la reducción de la morbimortalidad del VIH. Durante los primeros meses de TARGA el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas es alto, y por tanto estos pacientes deben ser vigilados estrechamente. El riesgo es especialmente alto en los pacientes con linfocitos CD4+ basales < 50 cel/ μ L y se reduce si los pacientes elevan en los 6 primeros meses de terapia los linfocitos CD4+ en al menos 50 cel/ μ L (48) y alcanzan viremia indetectable.

En algunos pacientes se observan discrepancias entre la carga viral y la respuesta de linfocitos CD4+, (49) con caída progresiva de éstos pese a tener carga viral indetectable. Ello es debido a la presencia de replicación viral residual de bajo grado. En otros casos se observa una buena respuesta de linfocitos CD4+ (50) pese a que no se consiga una supresión viral completa. Aunque ello no sea el objetivo terapéutico ideal, esta situación puede tener beneficio clínico, virológico e inmunológico. Se han podido identificar una serie de factores asociados a la supresión virológica (51)

- Viremia plasmática basal baja
- Linfocitos CD4+ basal elevados
- Caída rápida de la viremia plasmática
- Descenso de la viremia por debajo de 50 copias/ml
- Adherencia al tratamiento

Un objetivo adicional importante del tratamiento es elegir un régimen terapéutico que preserve futuras opciones terapéuticas en caso de fracaso. (52)

INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS.

La decisión de iniciar tratamiento antirretroviral en un paciente asintomático debe estar basada en el riesgo que tenga ese paciente de progresar a SIDA. Ello se puede estimar en función de la viremia plasmática y la cifra basal de linfocitos CD4+. Otros aspectos que deben ser considerados a la hora de tomar la decisión de iniciar el TARGA (53) son, según los datos obtenidos del Multicenter AIDS Cohort Study, la pendiente de caída de los linfocitos CD4+, la motivación del paciente para comenzar el tratamiento, los potenciales beneficios y riesgos del tratamiento y la adherencia al régimen terapéutico prescrito.(54)

En años recientes la decisión de iniciar tratamiento se basaba básicamente en la situación virológica del paciente, independiente de las cifras de linfocitos CD4+, ello provocaba un inicio más temprano del TAR. Las enseñanzas de estos últimos años han llevado a todos los grupos de expertos a recomendar un inicio más tardío del TAR basándose en criterios clínicos e inmunológicos más que virológicos. Los hechos que apoyan este "retraso" (55) en el inicio del tratamiento son la posibilidad de reconstitución inmune incluso en fases muy avanzadas de la

enfermedad, la dificultad de mantener una buena adherencia al TAR y los frecuentes efectos secundarios de éstos. Por ello, en la actualidad se deben plantear un inicio del tratamiento más tardío con una mayor individualización de las decisiones y la opción de ofrecer alternativas terapéuticas que incluyan terapia diferida, terapia de inducción y mantenimiento, regímenes sin IP, (56) interrupción planificada de tratamiento, intensificación de tratamiento, terapia inmune y autoinmunización. Varios ensayos clínicos randomizados evidencian el beneficio de tratar a los pacientes que tienen $CD4+ < 200 \text{ cel}/\mu\text{L}$, pero el momento óptimo para iniciar el TAR en aquellos pacientes que tienen $CD4+ > 200 \text{ cel}/\mu\text{L}$ está sometido aún a controversias. (57) En una evaluación de 231 pacientes con $CD4+$ entre 201-350 $\text{cel}/\mu\text{L}$ el riesgo de progresión a SIDA a los 3 años fue de 4,1% para los pacientes con RNA < 20.000 ; 36,4% en los que tenían RNA 20.001-55.000 copias/ml; y 64,4% para los que tenían RNA > 55.000 copias/ml. Estos datos indican que cierto grupo de pacientes con $CD4+ > 200 \text{ cel}/\mu\text{L}$ tienen un riesgo de progresión a SIDA a 3 años importante. (58)

En diversos estudios de cohortes se evidencia que una cifra de linfocitos $CD4+$ baja y una viremia plasmática elevada no se asocian a una mala respuesta virológica, aunque en los pacientes con carga viral > 100.000 copias/ml la supresión virológica se alcanza más lentamente. (59) En otros estudios poblacionales se evidencia que los pacientes que iniciaban el TAR con una cifra de linfocitos $CD4+ > 200 \text{ cel}/\mu\text{L}$ tenían bajos índices de progresión y muerte, mientras que los pacientes que iniciaban el TAR con cifras inferiores a 199 $\text{cel}/\mu\text{L}$ tenían una mayor mortalidad y progresión que se acentuaba aún más en el subgrupo con cifras menores de 50 $\text{cel}/\mu\text{L}$.

RÉGIMEN TERAPÉUTICO INICIAL

Una vez adoptada entre el paciente y su médico la decisión de iniciar la terapia antirretroviral, la elección del régimen terapéutico debe individualizarse basándose en la potencia demostrada en los distintos ensayos clínicos de las diversas combinaciones de fármacos, (60) la tolerabilidad, los efectos adversos, las interacciones farmacológicas, la preservación de opciones terapéuticas futuras y los resultados de estudios de resistencia si se han realizado.

La opción de tratamiento con IP potenciados con dosis bajas de ritonavir es una excelente alternativa terapéutica que aprovecha de forma beneficiosa el efecto inhibitorio que el ritonavir tiene sobre el citocromo P450, consiguiéndose así aumentar la exposición al IP que se potencia (61), incrementando el intervalo entre dosis. Las recomendaciones de la guía de expertos más conocidas y difundidas, las del Departamento de Salud de USA, revisadas en Julio de 2008, establecen recomendaciones precisas para los tres tipos de regímenes terapéuticos que pueden diseñarse actualmente con los fármacos disponibles: regímenes basados en No Análogos (ITRNN), regímenes basados en IP y regímenes basados en triple análogos (ITRAN). (62)

Regímenes basados en No Análogos (ITRNN)

Los expertos recomiendan como primera opción un régimen con la combinación de efavirenz + lamivudina + (zidovudina o tenofovir o estavudina), con excepción de la mujer embarazada. (63)

Alternativamente puede utilizarse un régimen con efavirenz + didanosina + lamivudina o un régimen con nevirapina + lamivudina + (zidovudina o tenofovir). Efavirenz ha sido comparado con regímenes con IP demostrando una potencia de supresión virológica mayor que los regímenes con IP y una mejor tolerancia. (64) En el estudio Combine se comparó un régimen con nevirapina frente a otro con IP, y aunque el número de pacientes fue pequeño, el régimen con nevirapina demostró mejores resultados.

Regímenes basados en IP

El panel recomienda como primera opción un régimen con lopinavir/ritonavir + lamivudina + (zidovudina) (65) y otros regímenes con IP alternativos. La eficacia clínica de los regímenes con triple terapia basado en IP es bien conocida y demostrada, pero hay pocos estudios que

comparen varios de estos regímenes. Aunque los expertos que han redactado estas recomendaciones reconocen que los datos para comparar los diversos regímenes con IP son limitados, consideran que en base a la potencia virológica alcanzada en la semana 48, la tolerancia y el número de pastillas lopinavir/ritonavir es el régimen de elección cuando se decide hacer un tratamiento basado en IP.(66)

Régimen triple ITRAN

Un régimen con 3 análogos basado en abacavir + lamivudina + (zidovudina o estavudina) puede ser usado como alternativa a los regímenes con No Análogos o IP, pero no debe utilizarse en pacientes con viremia plasmática basal > 100.000 copias/ml. Un régimen con 3 análogos de nucleósidos compuesto por abacavir, zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC) (67) ha demostrado ser eficaz desde un punto de vista virológico, inmunológico y clínico y puede conseguir una buena adherencia al tratamiento por su sencillez. Sin embargo, el análisis preliminar de un estudio reciente (ACTG-5095) en el que se comparaban 3 opciones de tratamiento antirretroviral (A: abacavir más AZT y 3TC; B: abacavir, AZT, 3TC y efavirenz y C: AZT, 3TC y efavirenz), (68) obligó a interrumpir el brazo de abacavir/zidovudina/lamivudina por mayor probabilidad de fracaso virológico. Por último los excelentes resultados obtenidos por tenofovir en combinación con 3TC y efavirenz en pacientes *naïve* han permitido a las autoridades sanitarias autorizar su uso como fármaco de primera línea.(69)

Elección de los análogos de nucleósidos como parte del régimen de combinación

Lamivudina + zidovudina es la combinación de elección como parte de un régimen que contenga dos ITRAN, según las recomendaciones del DHHS de 2010. Esta combinación es elegida por su perfil de seguridad y amplia experiencia clínica en su uso. La combinación de lamivudina + tenofovir debe considerarse como alternativa a la anterior. La combinación de lamivudina + estavudina (70) ha sido ampliamente utilizada pero se asocia a dislipemia, lipodistrofia y toxicidad mitocondrial. Lamivudina + tenofovir se han utilizado combinados con efavirenz con buenos resultados y pocos efectos adversos. La asociación de lamivudina + tenofovir en combinación con un IP no ha sido estudiada por lo que no se recomienda.

Regímenes con toma única diaria

Se recomienda con drogas cuyo perfil farmacocinético justifique una única dosis diaria (didanosina, lamivudina, tenofovir y efavirenz). (71) Otras opciones alternativas son saquinavir/ritonavir, amprenavir/ritonavir y nevirapina. El objetivo de estos regímenes de toma única es mejorar y facilitar la adherencia al TAR con regímenes terapéuticos que sin perder su potencia terapéutica, se administren y faciliten su cumplimentación: (72) tratamientos con toma única, en horario adaptado a las necesidades del paciente y con un número muy reducido de comprimidos. Los regímenes que pueden ser usados en régimen de una sola toma al día con escaso número de comprimidos, actualmente disponibles son la combinación de efavirenz + lamivudina + tenofovir; efavirenz + tenofovir + didanosina (con reducción de dosis); efavirenz + lamivudina + didanosina.

Regímenes con saquinavir/ritonavir o amprenavir/ritonavir una vez al día están en fase de estudio y se necesitan datos a más largo plazo para su uso rutinario. En un futuro próximo se podrá disponer de un inhibidor de la proteasa (atazanavir) que conjuga los dos requerimientos para facilitar el cumplimiento terapéutico, es decir, escaso número de comprimidos (2 comprimidos) (73) y una sola toma al día. Existen diversas combinaciones posibles de fármacos al elegir un régimen terapéutico inicial. En pacientes con alto riesgo de progresión clínica (viremia plasmática > 100.000 copias/ml y linfocitos CD4+ < 100 cel/μL) podría considerarse un régimen inicial de inducción con cuatro drogas: 2 ITRAN + 1 IP + 1 ITRNN; 3 ITRAN + 1 IP; ó 3 ITRAN + 1 ITRNN. Si bien con ello se conseguiría aumentar la potencia del tratamiento, aumentan los riesgos de efectos adversos y se dan mayor número de interacciones farmacológicas.

INTERRUPCIONES PROGRAMADAS DEL TRATAMIENTO

Las Interrupciones Programadas, estructuradas o supervisadas del Tratamiento pueden realizarse en el seno de tres planteamientos estratégicos diferentes: 1) como parte de una

terapia salvaje de rescate 2) para conseguir una autoinmunización y mejorar el control inmune del VIH 3) en pacientes con respuesta favorable, linfocitos CD4+ elevados > 350 cel/ μ L y viremia plasmática suprimida. (74)

Los riesgos de esta estrategia son una caída importante de linfocitos CD4+, el desarrollo de resistencias, un rebote de la viremia plasmática e incremento del riesgo de transmisión del VIH. No existen aún en la literatura evidencias suficientes que sustenten este proceder, por lo que no está recomendada en la práctica clínica general y solo estaría justificada dentro de ensayos clínicos, situaciones individuales especiales o estudios de cohorte. (75)

En aquellos pacientes en que la indicación de inicio de tratamiento se realizó de acuerdo a pautas que preconizaban un comienzo temprano y que con los criterios actuales no serían tratados, si mantienen una cifra de linfocitos CD4+ estable y > 350 cel/ μ L y viremia plasmática suprimida parece segura la interrupción programada del tratamiento. En estos casos es necesario monitorizar de manera estrecha las cifras de linfocitos CD4+. Las interrupciones cortas y ocasionales de tratamiento durante periodos inferiores a 3 meses no influyen negativamente en la evolución de la enfermedad en un periodo de seguimiento de 3 a 4 años. (76)

MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

A las 8 semanas de iniciado un tratamiento antirretroviral potente debe existir ya una reducción de la carga viral de al menos 1 log₁₀ y a los 4-6 meses debe existir una supresión viral completa en límites de cuantificación sensibles (< 400 copias/ml) y ultrasensibles (< 50 copias/ml). En pacientes con carga viral basal muy elevada (> 100.000 copias/ml) la supresión viral puede ser más tardía. Esta supresión viral debe acompañarse de elevación de los linfocitos CD4+, (77) existiendo una gran variabilidad individual en esta respuesta y puede prolongarse el incremento durante varios años. Se han identificado una serie de marcadores que predicen la respuesta al tratamiento. Una carga viral basal elevada, una escasa reducción de la carga viral en los primeros meses de tratamiento y un mayor tiempo en conseguir que la carga viral sea indetectable se asocia a una peor respuesta al tratamiento al cabo de 48 meses. Una carga viral basal baja y una supresión viral máxima rápida son factores que se asocian con la duración de la respuesta virológica. Los incrementos transitorios en la viremia plasmática, en rangos de 50-400 copias/ml ("blips"), son frecuentes, presentándose hasta en el 27 % de los casos en algunos estudios, ello no significa fracaso virológico y en la mayor parte de los casos se observa un retorno a cifras < 50 copias/ml en las determinaciones posteriores.

El éxito del tratamiento se relaciona con una adherencia del 90-95 %. La adherencia al tratamiento debe estar protocolizada y revisada en cada visita. Los factores que limitan la adherencia son múltiples y complejos y pueden incluir factores tales como el número de comprimidos, el tamaño de los mismos, las restricciones dietéticas, el esquema horario, los efectos adversos y la falta de educación del paciente sobre temas de adherencia. Los pacientes deben recibir detallada información de todos los aspectos relacionados con la toma de la medicación: horario, relación con las comidas, número de comprimidos, efectos secundarios.

NIVELES PLASMÁTICOS DE LOS FÁRMACOS

La monitorización de los niveles de fármacos antirretrovirales puede ser útil en la práctica clínica. Si embargo, en el momento actual la monitorización de fármacos tiene diversas limitaciones: la determinación de niveles plasmáticos esta limitada a IP e ITRNN; existen importantes variaciones individuales motivadas por diversos factores (interacciones con otros fármacos, isoformas del citocromo P450) que hacen difícil estandarizar la técnica y actualmente es una técnica restringida a pocos laboratorios a nivel nacional. Recientemente se han comunicado resultados que comparan el control de la terapia antirretroviral convencional con el guiado por la monitorización de niveles de fármacos, demostrándose en este grupo una mejor respuesta virológica, más temprana y con riesgo menor de rebote de la viremia plasmática. Es muy destacable que en el grupo que se monitorizaron los fármacos se necesitaron ajustes de dosis muy importantes (incremento del 41 % de AZT, de 31 % de 3TC y de 81 % de IDV). (78) Pueden ser, también, de gran utilidad para predecir la respuesta al TAR la combinación de estudios farmacocinéticos y de resistencias. El Cociente Inhibitorio es la variable que asocia la concentración de la droga (C_{min}) a la sensibilidad viral y se suele expresar como el cociente

Cmin/CI50. Su conocimiento puede ayudar a individualizar los tratamientos. Es una técnica compleja y costosa, por lo cual aún no forma parte de la práctica clínica habitual.

SIMPLIFICACIÓN DE TRATAMIENTO

En los pacientes en los que se ha conseguido el objetivo de la supresión viral < 50 copias/ml al menos durante 6 meses de tratamiento con un IP y 2 análogos de los nucleósidos, puede plantearse una simplificación de tratamiento con el objetivo de evitar la toxicidad ligada a los IP y/o facilitar la adherencia. La sustitución del IP por un inhibidor de la retrotranscriptasa no análogo de los nucleósidos (efavirenz o nevirapina) permite la administración de un menor número de comprimidos sin merma en la eficacia del tratamiento, menor número de tomas, disminución de efectos tóxicos, disminución de la lipodistrofia. En un estudio reciente (NEFA) (79) la sustitución del IP por nevirapina, efavirenz, se acompañó de una alta proporción de pacientes que no fracasan a los 12 meses (77%, 74% y 77% respectivamente) demostrando los tres fármacos una eficacia global similar, con escasos efectos adversos. En este estudio se comprobó una mayor frecuencia de fracasos virológicos en pacientes que habían recibido tratamientos subóptimos previos al TARGA (análogos de los nucleosidos en mono o biterapia) muy especialmente en el grupo de pacientes en los que se realizó simplificación a 3 análogos. Por este motivo, en pacientes que hayan recibido terapias subóptimas previas al TARGA en los que se considere realizar una simplificación del tratamiento, se considerará electiva la sustitución del IP por un inhibidor de la retrotranscriptasa no análogo de los nucleósidos, y la simplificación a abacavir deberá ser considerada como alternativa. (80)

INICIO DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH AVANZADA

Todos los pacientes con Infección VIH avanzada, definida por un recuento de linfocitos CD4+ menor de 200 cel/μL, deben recibir TARGA lo antes posible, (81) independientemente de la viremia plasmática. Asimismo, deben recibir tratamiento todos los pacientes con síntomas del grupo C de la definición de SIDA del CDC 1993 ó con síntomas tales como muguet oral, fiebre inexplicada o pérdida de peso. El TARGA ha demostrado en pacientes con infección VIH avanzada y gran deterioro inmunológico reducir significativamente la mortalidad y los eventos oportunistas. En pacientes con infección VIH avanzada la existencia de situaciones como infecciones oportunistas, (82) demencia, *wasting*, supresión de la medula ósea por el VIH, diarrea, hepatopatía crónica, tratamientos de infecciones oportunistas concomitantes, etc, que deberán ser cuidadosamente valorados en la elección del régimen terapéutico, con objeto de elegir el tratamiento que mejor se adapte a las circunstancias del paciente y evitar interacciones farmacológicas.

El tratamiento antirretroviral va acompañado de restauración del sistema inmune. En los pacientes con grave deterioro inmunológico infecciones subclínicas, como CMV o MAI, pueden recaer al iniciar el TARGA sin que ello suponga un fracaso terapéutico. (83).

INTERRUPCIÓN TEMPORAL DE TRATAMIENTO

La interrupción temporal del tratamiento puede hacerse por diversas razones: efectos adversos mayores, interacciones medicamentosas, primer trimestre del embarazo, no disponibilidad de la droga. En general, en caso de interrupción temporal debe aconsejarse suspender el tratamiento completo, para evitar la aparición de resistencias. (84)

CAMBIO DE TRATAMIENTO

Al igual que el inicio del tratamiento antirretroviral, requiere una minuciosa valoración clínica, virológica, inmunológica y psicosocial del paciente. La decisión de realizar un cambio de tratamiento debe efectuarse después de un exhaustivo análisis del paciente, de su historia farmacológica y del grado de adherencia al tratamiento. El fracaso de un tratamiento puede ser debido a los siguientes motivos (85)

- Mala adherencia al tratamiento
- Insuficiente potencia del régimen terapéutico elegido

- Interacciones farmacocinéticas entre los diversos fármacos que modifican negativamente los niveles farmacológicos
- Resistencia viral inicial a uno ó más fármacos

Los criterios para realizar un cambio de tratamiento son:

1) Fracaso terapéutico:

a) *Fracaso virológico:* (86) Definido como una carga viral detectable a los 6 meses de iniciado el tratamiento, utilizando técnicas ultrasensibles de PCR con límite de detección de < 50 copias/ml. Hay que valorar la carga viral basal, pues si ésta era muy elevada, por ejemplo, 6 log₁₀, una caída muy marcada de la misma pero que no llegue a ser indetectable (> 50 pero < 10,000 copias/ml puede no considerarse como un fracaso. El rebote de la carga viral después de haberse conseguido la supresión debe considerarse también un fracaso virológico. Sin embargo, a la hora de decidir el cambio de tratamiento pequeños rebotes en la carga viral > 50 pero < 1000 copias/ml pueden no ser suficientes para cambiar de régimen, a estos periodos durante la evolución clínica se le conocen como “blips” aunque sabemos que niveles bajos de carga viral se asocian a mayor aparición de resistencias que niveles indetectables.

b) *Fracaso inmunológico:* (87) Descenso persistente y marcado de linfocitos CD4+, en al menos dos determinaciones.

c) *Deterioro clínico:* La aparición de una infección oportunista después de iniciar el tratamiento puede suponer un fallo terapéutico. Sin embargo hay que tener en cuenta que aquellos pacientes con inmunodepresión grave la aparición de infecciones oportunistas no refleja siempre un fallo terapéutico y puede ser la expresión de una síndrome de reconstitución inmune. Se han identificado una serie de factores que son predictores del fracaso terapéutico: la cifra basal de linfocitos CD4+; la carga viral basal, el patrón de resistencia del virus y la exposición inadecuada del virus a los fármacos, por mala adherencia, malabsorción intestinal o interacciones farmacocinéticas. (88)

2) Efectos adversos de las drogas.

Los efectos tóxicos específicos de los diversos fármacos antirretrovirales obligan en muchos casos a su sustitución. En general el tratamiento debe suspenderse completamente durante el episodio agudo tóxico, esperar la mejoría clínica y buscar alternativas terapéuticas.

3) Mala adherencia al tratamiento.

Una mala adherencia al tratamiento es posiblemente la primera causa de fracaso terapéutico, por encima del fracaso virológico. Por ello es necesario desarrollar programas activos de mejora de la adherencia y no iniciar nunca un régimen terapéutico si no hay garantías suficientes de una correcta cumplimentación, La cual se considera adecuada si es mayor al 95% y mala si es inferior al 75% (89)

OPCIONES CUANDO SE REALIZA EL CAMBIO TERAPÉUTICO

Cambio en caso de toxicidad o intolerancia. Si el régimen terapéutico utilizado consiguió supresión viral, la presencia de toxicidad ligada a una fármaco debe resolverse cambiando el fármaco causante de toxicidad por otro de la misma potencia y de la misma clase, si es posible. (90) Cambio en caso de mala adherencia: En pacientes en que se ha conseguido la supresión viral pero el régimen terapéutico por su complejidad plantea problemas serios de adherencia hay que cambiar el régimen por otro de igual potencia pero simplificado, modificando la droga responsable de la mala adherencia o todo el régimen si la mala adherencia es a todo el régimen.

CAMBIO DE TRATAMIENTO EN CASO DE FRACASO VIROLÓGICO: TERAPIA DE RESCATE La terapia de rescate debe diseñarse después de conocer detalladamente la historia farmacológica del paciente y si fuese posible, sobre todo en los pacientes multitratados, con el

estudio genotípico y/o fenotípico de resistencias. Los estudios VIRADAPT, GART y Havana demuestran que cuando la elección terapéutica se hace teniendo en cuenta los estudios genotípicos de resistencias, la respuesta al tratamiento es mejor que si se hace solo con los datos clínicos. Recientemente se han publicado los datos del ensayo Narval en el que se comparan el estudio de resistencia fenotípica o genotípica frente al tratamiento estándar para la elección del tratamiento antirretroviral tras un fracaso terapéutico. (91) No se obtuvieron mejores resultados cuando se emplearon los test de resistencia que cuando se hizo por elección clínica, pero la utilización de los test de resistencia facilitó el utilizar menos fármacos y por tanto reservar opciones terapéuticas para el futuro. Otro resultado importante de este ensayo es que los test fenotípicos no mostraron ventaja frente a los genotípicos. Los tratamientos de rescate tienen un porcentaje de fracaso mucho mayor que el tratamiento de inicio en los pacientes naïve y es frecuente que solo se consiga una supresión parcial y la elevación de linfocitos CD4+ suele también ser menor. En general no deben hacerse cambios parciales de tratamiento sino diseñar un nuevo régimen con todos los fármacos nuevos. Si esto no es posible, se debe intentar introducir al menos dos drogas nuevas. (92)

RESCATE EN PACIENTES MULTITRATADOS

En pacientes con varios fracasos terapéuticos, viremia plasmática elevada y con cepas virales resistentes a todos los posibles fármacos a utilizar, el mantener el TAR es más eficaz que suspenderlo. Si se opta por cambiar de tratamiento, hay que hacerlo guiado por las pruebas de resistencia. En pacientes que han tenido varios fracasos terapéuticos y tienen un amplio historial de uso de antirretrovirales, con desarrollo de múltiples resistencias, y en situación de fracaso virológico actual puede intentarse un rescate utilizando el mayor número de fármacos posibles. Este régimen se conoce como mega-TARGA y se utilizan de 6 a 8 antirretrovirales en una fase de inducción para hacer luego un tratamiento de mantenimiento con 4-6 fármacos. En general pese que se trata de pacientes con viremia plasmática muy elevadas se han señalado reducciones significativas de dicha viremia y aumento de linfocitos CD4+. (93) La elevada toxicidad de este tipo de régimen y su difícil cumplimentación son sus mayores limitaciones. Este tipo de rescate salvaje debe plantearse en pacientes que pese a múltiples fracasos previos mantengan una aceptable calidad de vida que les permita asumir la complejidad de esta alternativa terapéutica. Otra opción, es realizar una interrupción programada de tratamiento durante 1 mes para que las cepas salvajes sustituyan a las resistentes y reintroducir posteriormente el mega TAR, consiguiéndose una buena respuesta en un número importante de casos.

OTROS TRATAMIENTOS

T-20

Pertenece a la familia de inhibidores de la fusión, es un péptido de 36 aminoácidos que se une a una región de gp41 llamada HR1 previniendo la fusión con la región HR2 y evitando así la fusión de las membranas del VIH y de la célula. En el ensayo T20-205 se utilizó el fármaco a dosis de 50 mg dos veces al día por vía subcutánea junto al TARGA, en pacientes con infección VIH muy avanzada, mediana de linfocitos CD4+ de 90 cel/μL y viremia plasmática muy elevada consiguiéndose que el 33 % de los pacientes redujera en más de 1 log10 y que un pequeño porcentaje, el 13 %, tuvieran carga viral indetectable. En otro estudio, el T20-206, los mejores resultados se obtuvieron utilizando una dosis de 100 mg dos veces al día. Actualmente puede utilizarse en el marco de ensayos clínicos y como uso compasivo en pacientes con fracasos terapéuticos múltiples con resistencia a la mayoría de los fármacos. (94)

Interleucina-2 (IL-2)

La administración subcutánea e intermitente de IL-2 en combinación con el TAR ha demostrado un incremento en la cifra de linfocitos CD4+ y se asocia con una mejor control de la replicación viral. El papel de la IL-2 en la reducción de la progresión de la enfermedad a largo plazo es motivo de análisis en dos estudios a gran escala, el SILCAAT y el ESPRIT. En un estudio muy reciente se ha corroborado que la adición al TARGA de IL-2 incrementa los linfocitos CD4+ más que en los pacientes que solo reciben TARGA pero no es capaz de controlar la replicación en los reservorios linfáticos. Actualmente solo esta disponible en uso compasivo y su uso podría plantearse en aquellos pacientes que presentan una respuesta discordante, con viremia

plasmática indetectable pero cifras de linfocitos CD4+ persistentemente menores de 100-200 cel/ μ L, una vez descartada la posibilidad de linfopenia asociada a hiperesplenismo secundario a hepatopatía crónica. (95)

TABLA 4 Objetivos del tratamiento antirretroviral

CLINICOS	VIROLOGICOS E INMUNOLOGICOS
Mejoría de la calidad de vida	Supresión completa y mantenida de la replicación viral
Reducción de la Morbilidad asociada a infección por el VIH	Restauración del sistema Inmune

TABLA 5 ARGUMENTOS PARA UN INICIO TEMPRANO O TARDIO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

TERAPIA TEMPRANA	TERAPIA TARDIA
Preservar la Funcion Inmune	Recuperacion de CD4 incluso en fases avanzadas
Conseguir la supresión completa de la replicación viral	Existe replicación viral latente pese a conseguirse supresión viral completa
Evitar la aparición de resistencias	El mejor método para que no existan resistencias es la no terapia
Erradicar al VIH del organismo	La erradicación del VIH si es posible solo se alcanza después de 60 años del tratamiento

TABLA 6 REGIMENES TERAPEUTICOS POSIBLES EN CASO DE FRACASO TERAPEUTICO

REGIMEN PREVIO	NUEVO REGIMEN
2 ITRAN + 1 IP	2 ITRAN + 1 ITRNN 2 ITRAN + 2 IP 2 ITRAN + 1 ITRNN + 2 IP
2 ITRAN + 1 ITRNN	2 ITRAN + 1 ó 2 IP
3 ITRAN	2 ITRAN + 1 ITRNN 2 ITRAN + 1 ó 2 IP 2 ITRAN + 1 ITRNN + 1 IP

TABLA 7 INDICACIONES DEESTUDIO GENOTIPICO DE RESISTENCIAS

PACIENTES "naive"	PACIENTES TRATADOS
Infección primaria	Fracasos de tratamientos previos
Embarazadas seropositivas	Recomendaciones el el 1er, 2do y 3er fracaso
Profilaxis postexposición	Valorar tras el 4to fracaso

No cabe duda de que una de las principales causas de la resistencia antirretroviral es la aparición y selección de mutaciones. (94) Estos cambios genéticos en el VIH-1 se ven reforzados por la persistente replicación vírica en presencia de concentraciones subinhibitorias de los antirretrovirales. "In vivo", también pueden contribuir a los niveles de fármacos subterapéuticos, el cumplimiento inadecuado del tratamiento, la escasa penetración de los fármacos en ciertos compartimentos corporales (lugares santuario) y la variabilidad genética de la farmacocinética entre individuos diferentes. Este hecho puede permitir un cierto grado de replicación y selección de mutantes resistentes a fármacos, ya sea preexistentes (archivados) o generados de nuevo, y muchas de estas mutaciones darán lugar además, a cierto grado de Resistencias Cruzadas a otros fármacos de la misma clase que no han sido empleados en ese paciente. El desarrollo de estas resistencias conduce a una reducción de las respuestas virológica e inmunológica al tratamiento en uso y a nuevos fármacos en los tratamientos subsiguientes.

En los últimos años, se ha producido una importante acumulación de evidencias científicas favorables al uso de la determinación de resistencia a los antirretrovirales en la elección de los fármacos a utilizar en un régimen terapéutico, ya que la presencia de resistencias es un predictor independiente de la respuesta al régimen terapéutico establecido. Por ello las pruebas de resistencia han pasado de ser una técnica de investigación básica a transformarse en una herramienta clínica con una eficacia demostrada. Nuevos datos sobre la prevalencia de virus resistentes y la relación coste-eficacia de las pruebas de resistencia pueden incluso justificar un uso expansivo de las mismas. No obstante, la interpretación de los datos obtenidos de las pruebas de resistencia, se ha revelado como el punto crítico para obtener resultados relevantes en el tratamiento. Los algoritmos para interpretar los efectos de los patrones de mutación deberán seguir evolucionando y se hace imprescindible una definición más exacta de los puntos de corte clínicos para la IC50 de los diferentes antirretrovirales.

BASES MOLECULARES DE LA RESISTENCIA EN LA TRANSCRIPTASA INVERSA Y EN LA PROTEASA DEL HIV Existe la idea generalizada de que las mutaciones de resistencia causan cambios de aminoácidos que disminuyen la unión del inhibidor al enzima blanco del VIH. Hoy, esto es cierto para muchas mutaciones de resistencia a los Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITRAN's), algunas mutaciones de resistencia a los Inhibidores de Proteasa (IPs) y para la mutación M184V de resistencia a Lamivudina (3TC). (96) Sin embargo, datos recientes sugieren que la mayoría de las mutaciones de resistencia a los ITRAN's, lo hacen por un mecanismo molecular diferente. La mayoría de las mutaciones a los análogos de nucleósidos o NAMs (mutaciones en los codones M41L, 67N, K70R, L210W, T215Y y F219Q) hacen a los virus que las poseen más eficaces retirando de la cadena de ADN que se está sintetizando la base final de la misma, ya sea la base natural o las formas ITRAN-trifosfato que bloquean el crecimiento de la cadena, mecanismo conocido como "pirofosforólisis". Ello permite a los mutantes finalizar la síntesis del ADNc y por lo tanto continuar el proceso de replicación. Existe, sin embargo, una diferencia en cuanto a la capacidad de retirada de los ITRAN's, (97) siendo los más difíciles de eliminar tenofovir, didanosina y lamivudina. Por otro lado, un estudio sugiere que algunas mutaciones gag (duplicaciones de una región de la zona p6) pueden dar lugar al incremento de la cantidad de TI que se integra en el virión, pero este mecanismo aún no se ha relacionado con una peor respuesta virológica a pesar de estar presente en un 20% de los pacientes tratados y ser raro en los pacientes *naïve*. Las mutaciones de resistencia a los IPs se sitúan alrededor del centro catalítico de la enzima y disminuyen la afinidad por el fármaco, además de mantener la especificidad de la enzima por su diana natural. La mayoría de las mutaciones de la proteasa disminuyen la capacidad replicativa del virus más de lo que lo hacen las mutaciones de la TI. Sin embargo, algunas mutaciones secundarias la mejoran, aparentemente como compensación de las mutaciones previas que la disminuyeron. Estas mutaciones secundarias ocurren lejos del sitio de acción de la enzima y son compartidas por la mayoría de los IPs, (98) lo que genera una importante resistencia cruzada entre ellos. Pero el fracaso de un fármaco no siempre es sinónimo de mutaciones de resistencia. Se han detectado mutantes en genomas aparentemente latentes en ausencia de rebote de la carga viral. Más común incluso, es la detección de virus salvaje en rebotes de carga viral en pacientes tratados con IPs cuando este tratamiento fracasa. Parece existir un mecanismo de resistencia celular producido por el aflujo de IPs de la célula por la acción de la P-glicoproteína (P-gp). Un

número pequeño de estudios, ha abierto la posibilidad de que ocurra resistencia a lamivudina o a ITRNN cuando se interrumpe el tratamiento en una Interrupción Estructurada (STI) del mismo. La hipótesis implica una selección inicial "oculta" durante el tratamiento en un compartimento diferente a la sangre, o la selección solo tras la retirada del fármaco, debido a una presencia más prolongada del mismo a nivel intracelular en comparación con los otros fármacos discontinuados del tratamiento retirado.(99)

MÉTODOS DE LABORATORIO PARA LA DETERMINACIÓN DE LAS RESISTENCIAS

Existen dos sistemas básicos para determinar la resistencia de un aislamiento de VIH frente a los fármacos antirretrovirales: genotipado y fenotipado. Usan diferentes tecnologías que aportan información complementaria sobre la resistencia a los ARVs, aunque el genotipado es más simple y rápido, menos complejo técnicamente y más barato, por lo que es el más extendido. Se basa en el análisis de las secuencias del genoma del VIH para poner de manifiesto la presencia de mutaciones que están, o pueden estar, asociadas a la reducción de sensibilidad a los ARVs. (100) El fenotipado en cambio, es una medida directa y cuantitativa de la sensibilidad de un aislamiento a uno o más fármacos, determinada "in vitro" a partir de la concentración de fármaco necesaria para reducir la replicación de un inóculo fijo una cantidad determinada, generalmente el 50% (IC50), a veces el 90% (IC90). Este IC50 ó IC90 se compara con el obtenido para un aislamiento de tipo salvaje realizado en paralelo. El número de veces que se haya incrementado el IC50 ó IC90 del aislamiento del paciente representa grado de reducción de sensibilidad del mismo. Existen varias técnicas comerciales para realizar uno y otro formato. Las genotípicas son factibles de realizar en los laboratorios con práctica en las técnicas de Biología Molecular, mientras las fenotípicas suelen estar centralizadas en las instalaciones de las propias casas comerciales. Ambas requieren el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar los genes de interés del HIV-1 (PR y TI) a partir de la muestra de plasma del paciente, una carga viral mínima de entre 200 y 1000 copias de ARN/ml de plasma, y que el paciente esté recibiendo tratamiento antirretroviral en el momento de la toma de muestras. (101)

INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DE RESISTENCIA

La determinación de la resistencia no provee una respuesta instantánea e infalible a la complejidad de elegir los fármacos para un tratamiento del VIH, más bien, es una herramienta que ayuda al clínico en dicha decisión. Su utilidad dependerá de la forma en que los datos son transmitidos, interpretados y aplicados. Ello, a su vez, requiere un conocimiento profundo de sus limitaciones y de cómo la interpretación puede variar entre un paciente y otro en función de una serie de factores como carga viral y tratamiento – al menos 6 meses- que el paciente está recibiendo en el momento de la toma de la muestra (sin tratamiento el resultado será confundente), fármacos usados en tratamientos previos o subtipo de VIH-1 detectado en el paciente (102).

Genotipo

Los resultados de una determinación genotípica pueden ser muy complejos. Para interpretarlos, se deben conocer perfectamente los efectos de cada mutación sobre la sensibilidad, así como los de las interacciones entre mutaciones diferentes que pueden incrementar o disminuir dichos efectos sobre la sensibilidad. Sin embargo, la literatura sobre ello es voluminosa y cambiante. Una vez obtenido el genotipo, existen básicamente tres métodos de evaluarlo: algoritmos informáticos basados en reglas, fenotipo virtual y consejo de experto. (103) Los algoritmos son estrategias de interpretación para identificar la resistencia o la posible resistencia a los fármacos individuales, basados en la presencia de mutaciones específicas en el genotipo, en el número de mutaciones o en una combinación de ambas. Ese tipo de análisis da lugar a una respuesta cualitativa sobre si la "resistencia" es posible o está ausente, basándose en la presencia de patrones de mutaciones con asociación demostrada con la pérdida de sensibilidad fenotípica. Existen múltiples algoritmos, algunos comerciales y otros desarrollados en diferentes laboratorios, cada uno de los cuales varía en función de la asignación que se hace entre un patrón determinado de mutaciones y el correspondiente fenotipo al que se asigna. Existen varios estudios que han demostrado que existe una elevada variabilidad en la interpretación de los genotipos realizada por los diferentes laboratorios en función del algoritmo usado. La mayor parte de las discordancias se encuentran en la interpretación de los análogos de nucleósidos -

abacavir (ABC), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) y estavudina (d4T) - pero también afecta a algún inhibidor de la proteasa como el amprenavir (APV). (104) Estos algoritmos requieren actualizaciones frecuentes y rápidas en consonancia con los avances de la información disponible.

Fenotipo virtual: Es un nuevo sistema de interpretación del genotipo, introducido por el grupo Virco, que busca emparejamientos entre las mutaciones de un determinado genotipo y una amplia base de datos de muestras, de las que se conoce el genotipo y el fenotipo. (105) La respuesta del sistema es una sensibilidad fenotípica para un determinado fármaco, que es la media de los fenotipos individuales de todas las muestras de la base de datos que presentan el genotipo de la muestra problema. Presenta la ventaja de reducir la interpretación compleja del genotipo a un fenotipo sencillo. Permite realizar el genotipo en los laboratorios de nuestros hospitales, con independencia del sistema elegido y enviar luego los ficheros de las secuencias obtenidas por Internet de una forma rápida y segura, recibiendo en 24 ó 48 horas el posible fenotipo derivado de ellas. En cuanto a las limitaciones, encontramos que la fiabilidad del resultado dependerá del número de emparejamientos que puedan producirse entre los codones de la muestra real y los de la bases de datos (El mas confiable y utilizado como referencia de las mutaciones empleado en este estudio se encuentra disponible en la pagina de internet de la Universidad de Stanford) y la incorporación de nuevos fármacos al sistema. Dependerá de la capacidad de la empresa para incorporar nuevas parejas fenotipo genotipo a su base de datos. Su validación requerirá conocer los resultados de diversos estudios prospectivos que se están realizando en la actualidad. (106)

Consejo de experto: La interpretación de un experto debería acompañar siempre a una prueba de determinación de resistencias, proveyendo de comentarios adicionales sobre los efectos de las mutaciones y los factores específicos de cada paciente "no asociados a la resistencia", tales como adherencia, historia del tratamiento y efectos adversos. El uso del consejo de un experto en la interpretación del genotipo ha demostrado ser fundamental para obtener una mejor respuesta virológica en todos los estudios realizados hasta ahora, comparado con el uso del genotipo en ausencia del consejo del experto.

Control de calidad de la secuencia: El control de la calidad de la secuencia debe tener como objetivos: evitar las contaminaciones en la PCR y la contaminación entre muestras, conseguir elevadas cantidades de ADN molde específico, y detectar las mezcla de poblaciones (quasiespecies de VIH). Los laboratorios deben usar las precauciones físicas estándar para prevenir las contaminaciones y usar controles negativos en cada paso de la PCR. Cuando una muestra no logre ser amplificada a pesar de tener una carga viral superior a 1000 copias/ml, se usará una pareja diferente de cebadores para amplificar y es recomendable utilizar un sistema anticontaminación que evite la interferencia por amplificados anteriores, como por ejemplo uracilo – N - glicosilasa (UNG). (107) El análisis de la secuencia debe detectar posibles contaminaciones con otras muestras anteriores estudiadas durante el mismo periodo de tiempo y estos análisis deberían comparar cada nueva secuencia a las presentes en la base de datos para poner de manifiesto niveles de similitud excesivamente elevados. Se puede emplear para ello la construcción de árboles filogenéticos que detectan estas similitudes visualmente.

Fenotipo

La forma habitual de expresar la resistencia fenotípica es, como se dijo anteriormente, comparando el incremento de la concentración del fármaco necesaria para inhibir el virus problema con la necesaria para hacerlo con un virus de referencia, es decir, por el incremento sea de la IC50 ó de la IC90. (108) El número de veces que se incremente este IC50 definirá la resistencia fenotípica. Solo queda entonces definir el número de veces que debe incrementarse este valor para que podamos hablar de "sensibilidad disminuida" o de "resistencia", es decir, definir los "puntos de corte" (cut-off) para cada fármaco. Para concretar estos puntos de corte, se han utilizado valores empíricos basados en la variabilidad intraensayo (puntos de corte técnicos), los valores medios de los aislamientos "naïve" (puntos de corte biológicos) o los valores a partir de los cuales el uso de un fármaco no produce respuesta virológica adecuada (puntos de corte clínicos). La obtención de estos últimos, los más útiles desde el punto de vista clínico, requieren

ensayos extensos para definirlos con seguridad. Hasta ahora solo disponemos de los correspondientes a abacavir, estavudina, didanosina, tenofovir y lopinavir. (109)

Relación entre el genotipo y el fenotipo

Cuando a una muestra se le realizan ambas pruebas, se obtienen resultados discordantes en muchas ocasiones, especialmente con ddl, ddC, d4T y ABC. Las causas más destacadas de estas discrepancias son (110) 1) La existencia de mezclas genotípicas que pasan desapercibidas en el fenotipo por causas técnicas; 2) Las mutaciones transicionales, mutaciones que aparecen, bien tras retirar la presión de un ARV al que el virus era resistente, o bien en el transcurso del desarrollo de la resistencia, como paso intermedio hasta la aparición de una verdadera mutación de resistencia. Por sí mismas solo generan resistencia de bajo nivel que puede pasar desapercibida por el fenotipo, pero no por el genotipo; 3) Mutaciones antagonistas que causan la resistencia a un fármaco, pero aumentan la sensibilidad a un segundo fármaco hipersensibilidad-, enmascarando otras posibles mutaciones de resistencia existentes frente a este segundo en las pruebas fenotípicas; 4) el efecto de las mutaciones TAMs, mayor sobre ddl, d4T y tenofovir, que causan niveles de resistencia fenotípica muy bajos, imposibles de detectar técnicamente por esta prueba y que sin embargo producen resistencias clínicamente significativas; 5) En cambio, las mutaciones atípicas pueden pasar desapercibidas por ciertos algoritmos de interpretación que no las consideran relacionadas con la resistencia, siendo detectado su efecto, si lo tienen, por las pruebas fenotípicas; y 6) los patrones complejos de mutaciones que también en muchas ocasiones son interpretados de forma errónea por las pruebas genotípicas por carecer aún de una información completa sobre las mutaciones secundarias para muchos ARV. (111)

INDICACIONES DE LAS PRUEBAS DE RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las recomendaciones para el uso de los estudios de resistencia en la elección del tratamiento antirretroviral, están sujetas a variadas opiniones contemplan su uso en pacientes sin TAR previo en tres supuestos específicos (Infección aguda, embarazo y profilaxis postexposición) (112) y en pacientes pretratados en fracaso terapéutico, conjuntamente con la información sobre historia de tratamientos del paciente, carga viral, tolerancia, adherencia, medicaciones y enfermedades concomitantes y niveles de fármacos si están disponibles

COSTO EFICACIA

Se están realizando en la actualidad varios estudios con el fin de determinar la eficacia a largo plazo de la determinación de las resistencias, cuyo fin primordial es aumentar la expectativa de vida. Este aumento, producirá un incremento del costo del cuidado del paciente, básicamente porque se prolongará el tiempo de tratamiento. Sin embargo esta comparación debe realizarse frente a otras intervenciones relacionadas o a otras prácticas médicas aceptadas. (113) Un estudio reciente analizó el costo-eficacia de la determinación de resistencias usando un modelo simulado de 1 millón de pacientes infectados por el VIH-1. Los autores investigaron el impacto clínico y el costo-eficacia usando datos extraídos de los estudios VIRADAPT y CPCRA046, (114) comparando el uso del genotipo con el cuidado habitual e incorporando las determinaciones de linfocitos CD4+ y carga viral como predictores de progresión de la enfermedad. (115)

Usando este mismo modelo, se investigó también la razón costo-eficacia de las pruebas de resistencia en pacientes con resistencia primaria a los antirretrovirales. Los resultados basados en las tasas de reducción potencial de fracasos Con un incremento en la tasa de reducción de fracaso, la razón costo-eficacia del estudio genotípico en los pacientes con infección primaria se incrementa. A medida que la infección primaria con cepas de VIH-1 resistentes aumenta, provocando un incremento en la tasa de fracasos, el costo-eficacia de la determinación genotípica de resistencias para la infección primaria se va haciendo más razonable. (116)

❖ MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A ABACAVIR

L74V/I

L74V es seleccionada cuando HIV-1 es cultivada en medios con concentraciones altas de ABACAVIR (117). Esto ocurre comúnmente en pacientes con falla a tratamiento a ABC & ABC/3TC usualmente en combinación con M184V (118). Por si mismo L74V reduce la susceptibilidad a ABC alrededor de 2 veces si se asocia con M184V, la susceptibilidad del virus a ABC se reduce 5-6 veces in vivo (119). L74I ocurre con menor frecuencia que L74V; y su significancia fenotípica y clínica se cree similar a L74V (120).

K65R/N

K65R es seleccionada cuando HIV-1 es cultivado en medios con concentraciones altas de ABC (121) ocurre comúnmente en pacientes con falla a ABC, ABC/3TC, ABC/TDF/3TC y ABC/d4T/ddI (122). Por si misma, K65R reduce la susceptibilidad a ABC al triple. En combinación con M184V, la susceptibilidad a ABC se reduce hasta 6-8 veces. K65N es una mutación rara que tiene efecto en la susceptibilidad a ITRAN similar a K65R (123).

TAMs; M41L; D67N/G; L210W; T215F/Y; K219E/Q/N/R

Las mutaciones TAMs ocurren en pacientes que desarrollan falla virológica por recibir ZDV/3TC/ABC (124). T215Y/F por si sola tiene pocos efectos en la susceptibilidad a ABC. Sin embargo, M41L + T215F/Y ± L210W reduce la susceptibilidad a ABC 2-3 veces. La suma de M184V y otra TAM a este set de mutaciones reduce la susceptibilidad a ABC 6-8 veces y disminuye la respuesta virológica a ABC en regímenes de intensificación o rescate. (125).

T215

T215 es una mutación reversa usualmente detectada en pacientes con infección primaria con un virus que contenga T215Y o F (126). No reducen la susceptibilidad a ITRAN, pero sugieren que T215Y/F este presente (127). Datos preliminares sugieren que los regímenes de primera línea pueden ser menos efectivos en pacientes con la mutación T215 (128).

Mutaciones de Inserción T69

Q151M confiere bajo nivel de Resistencia a TDF, 3TC, y FTC, y un nivel elevado de Resistencia al resto de los ITRAN's. En combinación con las mutaciones en posiciones 75, 77, y 116, Q151M confiere resistencia intermedia a 3TC, FTC, y TDF, y niveles elevados de resistencia al resto de los ITRAN's (129).

Complejo Q151M y combinaciones usuales con V75I, F77L, F116Y

Q151M confiere nivel bajo de Resistencia a TDF, 3TC, y FTC, y niveles elevados a intermedios de Resistencia al resto de los ITRAN's. En combinación con las mutaciones en las posiciones 75, 77, y 116, Q151M confiere resistencia intermedia a 3TC, FTC, y TDF, y un nivel de resistencia elevada al resto de los ITRAN's (130) (131).

Y115F

Y115F ocurre alrededor del 10% si los pacientes reciben ABC solo y en 1% de los pacientes con cualquier esquema. Esto reduce la susceptibilidad a ABC en un promedio de 3 veces (132).

Debido a que ABC es el ITRAN que ha mostrado más afectación por Y115F, ABC no es de elección en estos pacientes.

K70E

K70E es seleccionada a partir de pacientes con falla virológica a regímenes que contienen TDF (133). K65R, usualmente ocurre en virus con TAMs y disminuye la susceptibilidad a TDF, ABC, y 3TC (134).

E44D +/- V118I

E44D y V118I son mutaciones accesorias que generalmente ocurren con múltiples TAMs. Y contribuyen al grado de Resistencia a cada ITRAN's incluyendo 3TC y FTC (135).

USOS CLINICOS

Terapia Inicial

La lista del DHHS ABC/3TC como una alternativa de primera línea dual ITRAN, TDF/FTC y ZDV/3TC. Las guías americanas mencionan a ABC/3TC como los regímenes preferidos para terapia dual de ITRAN de primera línea TDF/FTC y AZT/3TC. ABC/3TC han mostrado ser tan efectivas como ZDV/3TC cuando se combina con EFV (136). Existen estudios en desarrollo comparando ABC/3TC con TDF/FTC en combinación con EFV o ATV/r.

ABC/3TC/ZDV no se recomienda para tratamiento inicial (137). ABC/3TC/ZDV pueden desempeñar un rol importante en terapias de simplificación pero solo en pacientes previamente no tratados con ABC que han logrado supresión virológica completa por más de seis meses con un régimen inicial de ARV (138).

Terapia de Rescate

ABC disminuye la actividad de virus emergentes tras falla a terapia HAART inicial que presentan M184V sola o M184V con una o 2 TAMs. Monodosis diarias de 3TC/ABC o cada 12 hrs de 3TC/ABC/ZDV son ITRAN's útiles en pacientes con falla virológica inicial. Datos anecdóticos sugieren que regímenes de 4 drogas incluyendo ZDV/ABC/TDF en combinación con 3TC o FTC pueden ser altamente efectivos en terapias de rescate para algunos pacientes (139).

❖ MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A DIDANOSINA

L74V/I

L74V es la mutación más común en pacientes que reciben ddl (140). Es frecuente en pacientes que reciben ddl/3TC, ddl/FTC, o ddl/TDF. Así mismo L74V reduce la susceptibilidad a ddl en 1.8 veces y es predictor de pobre respuesta virológica (141). L74I ocurre con menor frecuencia que L74V, y es más frecuente en virus con múltiples TAM's. Su significancia fenotípica y clínica es similar a L74V (142).

K65R/N

K65R Ocurre en pacientes que reciben monoterapia con ddl (143), ddl/d4T, (144), ddl/TDF, y ddl/TDF/3TC. Esto reduce la susceptibilidad 2 veces, ddl es inactiva en tratamiento de pacientes con virus que contienen K65R. K65N es una rara mutación que tiene efecto en ITRAN, similar a la que confiere K65R (145).

TAMs M41L D67N/G L210W T215F/Y K219E/Q/N/R

TAMs son las mutaciones primarias asociadas a falla virológica en pacientes que reciben ddI/ZDV (146) y ddI/d4T (147). TAMs disminuyen el efecto in vitro de la susceptibilidad a ddI, con tres o más TAMs (particularmente M41L, L210W, y T215Y) en asociación disminuyen la susceptibilidad en 1.5 veces. Sin embargo ejercen mínimos efectos en la susceptibilidad in vitro, sin embargo, a pesar de los mínimos efectos in vitro la presencia de M41L, L210W, y T215Y se asocia con alto impacto en la predicción de la respuesta a terapia de intensificación con ddI (148).

M184V/I

M184V ocurre en pequeña proporción de pacientes que reciben monoterapia con ddI (usualmente después de desarrollar L74V) pero no ocurre en pacientes que reciben ddI con ZDV o d4T (149). M184V reduce la susceptibilidad en 1.5 veces. En combinación con múltiples TAMs, M184V contribuye a reducciones importantes en la susceptibilidad (150). Sin embargo, M184V no parece reducir la respuesta virológica a ddI, posiblemente porque M184V-asociado a RC y el incremento a la susceptibilidad a TDF, ZDV, y d4T asociada con M184V infiere en la disminución de la susceptibilidad a ddI.

Complejo Q151M usualmente combinado con V75I, F77L, F116Y

Q151M confiere bajos niveles de Resistencia a TDF, 3TC, and FTC, y altos niveles de Resistencia al resto de los ITRAN's. En combinación con mutaciones en las posiciones 75, 77, y 116, Q151M confiere resistencia intermedia a 3TC, FTC, and TDF, y también niveles altos de resistencia a ITRAN's (151,152).

Mutaciones de inserción T69

Las inserciones T69 insertions ocurren en alrededor de 1% de los pacientes tratados, la combinación de múltiples TAMs. Estas mutaciones juntas dan origen a niveles de resistencia altos a los ITRAN's (153, 154, 155).

T69D

T69D tiene mínimas implicaciones y efectos en la susceptibilidad in vitro a ddI, Sin embargo en combinación con múltiples TAMs, estas mutaciones están asociadas con disminución de la respuesta virológica a ddI en vivo (156).

V75T/M

V75T y V75M cada una ha demostrado reducir la susceptibilidad a ddI in vitro (157)

E44D +/- V118I

E44D y V118I son mutaciones accesorias que usualmente ocurren con múltiples TAMs. Ellas contribuyen a algún grado de resistencia a los ITRAN's incluyendo 3TC y FTC (158).

Usos Clínicos

Terapia Inicial

ddl + 3TC o FTC en combinación con ITRNN se encuentran como fármacos de alta efectividad de primera línea en pequeños ensayos clínicos, (159) esta combinación se ha clasificado como terapias ITRAN alternativas en regímenes iniciales de acuerdo a las guías DHHS. La asociación ddl/d4T no se recomienda porque disminuye su eficacia y se incrementa la toxicidad. ddl/TDF no se recomienda por que se ha asociado con falla virológica temprana en pacientes con altos niveles de copias de HIV-1 RNA (160). ddl/ZDV no han sido estudiado a fondo como parte de terapia con régimen HAART en forma inicial.

Terapia de Rescate

En pacientes con M184V y TAMs, ddl tiene una alta barrera genética a resistencia. Sin embargo, los ITRAN's óptimos para ser usados en combinación con ddl no son conocidos. ddl/TDF en coadministración han sido asociados con adecuada respuesta a CD4, particularmente pero no exclusivamente cuando ddl no se administra en dosis apropiadas de reducción (250 mg por día) (en nuestro medio no es posible reducir dosis de ddl). Para coadministración con TDF (161). Existen pocos datos acerca del uso combinado con ZDV, 3TC, o ABC, este último no suele ser útil por la similitud en las mutaciones que confieren Resistencia cruzada.

❖ MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A EMTRICITABINA

M184V/I

M184V causa elevada Resistencia a FTC (>300 veces la disminución en susceptibilidad) Sin embargo, en pacientes con virus que contienen M184V, en ocasiones hay beneficio de continuar con FTC por que los virus con M184V se replican menos que la variedad "wild" y por que M184V incrementa la susceptibilidad a ZDV, d4T, y TDF. Sin embargo el beneficio de continuar FTC en presencia de M184V es menor al beneficio de continuar la terapia con FTC en pacientes con variedad wild.(162)

K65R/N

K65R reduce la susceptibilidad a FTC 15 veces. Este nivel de resistencia es insuficiente para interferir con la actividad de FTC in vivo, porque hay mutaciones con K65R y casi siempre contienen M184V (163). K65N es una mutación rara que tiene efectos en la susceptibilidad a ITRAN similar a K65R (164).

K70E

K70E disminuye 3TC y también probablemente la susceptibilidad a FTC cerca de 5 a 10 veces (165).

Complejo Q151M usualmente en combinación con V75I, F77L, F116Y

Q151M tiene pocos efectos en la susceptibilidad a 3TC o FTC. Sin embargo la combinación de Q151M con V75I, F77L, y F116Y reduce la susceptibilidad a 3TC y FTC cerca de 10 veces.

TAMs M41L D67N/E/G L210W T215F/Y K219E/Q/N/R

La presencia de cuatro o más TAM's usualmente se asocia con la reducción de 5 veces con la susceptibilidad a FTC. La significancia clínica de esta reducción no es conocida. M41L, L210W, y T215Y parecen tener gran efecto en la susceptibilidad a FTC. El efecto de los TAMs sobre FTC es similar a sus efectos en 3TC. (165).

Mutaciones de Insercion T69

Inserciones en la posición 69 ocurre en cerca de 1% de los pacientes tratados, La combinación conlleva a grados intermedios a altos de Resistencia a FTC.

E44D +/- V118I

E44D y V118I son mutaciones accesorias que ocurren usualmente con múltiples TAMs. Contribuyendo en algún grado al desarrollo de resistencia a cada uno de los ITRAN's incluyendo 3TC y FTC (166).

USOS CLINICOS

Terapia inicial

Cada uno de los esquemas duales de ITRAN's recomendados por las guías US DHHS incluyen 3TC o FTC. La eficacia de estos ITRAN's se debe a su potencia y sinergismo con ZDV, d4T, y TDF. FTC es usualmente administrada como parte de una dosis fija de combinación con TDF. La combinación FTC con ddI es altamente efectiva para regímenes alternativos duales.

Terapia de rescate

M184V Esta presente en una proporción de pacientes con falla a régimen que contiene FTC. El papel de FTC para falla virológica temprana es menos relevante que el papel de otros ITRAN's, que mantienen actividad contra virus con M184V. Sin embargo, FTC siempre se prescribe a pesar de la presencia de M184V, especialmente en pacientes que toman ZDV, d4T, o TDF, por que el incremento de la actividad de dichos ITRAN en asociación contra virus que contienen M184V.

❖ MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A LAMIVUDINA

M184V/I

M184V ocasiona niveles altos de resistencia a 3TC en más de 300 veces. Pacientes con esta mutación no se benefician de continuar la terapia con 3TC. Los virus con M184V replican menos que la variedad wild, y por que esta mutación incrementa la susceptibilidad a ZDV, d4T y TDF. (167). En pacientes con variedad wild se recomienda menos el uso de 3TC.

K65R/N

K65R reduce la susceptibilidad del virus a 3TC en proporción de 15 veces (168). Este nivel de resistencia parece ser insuficiente para interferir la actividad in vivo. Se ha observado que la mayoría de fallas a tratamiento se asocian de manera conjunta a la presencia de M184V, incluso si K65R esta presente. K65N es una mutación rara con efecto similar a K65R (169).

Complejo Q151M en combinación con V75I, F77L, F116Y

Q151M tiene pocos efectos en la susceptibilidad a 3TC. Sin embargo, la combinación de Q151M con V75I, F77L, y F116Y reduce 10 veces la susceptibilidad a 3TC (170).

TAMs M41L D67N/E/G L210W T215F/Y K219E/Q/N/R

La presencia de cuatro o más TAMs se asocia usualmente con reducción de 5 veces la susceptibilidad a 3TC. La significancia clínica de esto no se conoce, M41L, L210W, y T215Y parecen tener más efecto en la susceptibilidad a 3TC.

Mutaciones de inserción T69

Ocurren en menos del 1% de los pacientes tratados, casi siempre en combinación con múltiples TAMs. La combinación conlleva a resistencia intermedia a 3TC ya que disminuye la susceptibilidad 20 veces.

E44D +/- V118I

E44D y V118I son mutaciones asociadas frecuentemente a múltiples TAMs. Contribuyen a algún grado de resistencia a los ITRAN's incluyendo 3TC y FTC (171).

USOS CLINICOS**Terapia Inicial**

En cada uno de los esquemas de la US DHHS Guidelines que incluyen 3TC o FTC, la eficacia de estos ITRAN's mejoran por sinergismo con ZDV, d4T, TDF, 3TC es usualmente administrado como parte de una dosis fija con ZDV, ABC, o ZDV y ZBC. La combinación de 3TC con ddI es también muy efectiva y categorizada como alternativa en terapia dual ITRAN

Terapia de Rescate

M184V está con frecuencia presente en las terapias con 3TC. El papel de FTC en la falla viral temprana es menos relevante que el papel de otros ITRAN que mantienen la actividad frente a la mutación. Sin embargo 3TC o FTC frecuentemente no se suspende a pesar de la presencia de M184V especialmente en pacientes que toman ZDV, d4T, o TDF, por la efectividad de la terapia combinada contra M184V.

❖ MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A ESTAVUDINA**TAMs M41L D67N/G K70R L210W T215F/Y K219E/Q/N**

TAMs son las mutaciones más frecuentes en pacientes que reciben d4T (172). El efecto de las TAMs adquiere significancia cuando están presentes 2 TAMs incrementando la resistencia 1.5 veces la mutación más frecuente suele ser M41L + T215Y, TAMs generalmente se consideran determinantes de no respuesta en regímenes que contienen d4T y ZDV (173).

En países en vías de desarrollo las TAMs son menos frecuentes debido a que d4T y ZDV se utilizan cada vez menos en los esquemas HAART iniciales, y a que la falla virológica primaria se diagnostica usualmente en etapas tempranas cuando M184V se desarrolla en respuesta a 3TC o ETC pero antes de la aparición de las TAMs (174).

Las TAMs continúan como causas importantes de falla virológica primaria en países en vías de desarrollo debido a que los perfiles de resistencia se realizan de manera menos frecuentes y que reciben esquemas con d4T y ZDV por largo tiempo. (175).

Mutaciones T215C/D/E/S/I/V reversa

T215 son mutaciones reversa detectadas de forma usual en pacientes infectados por virus con T215Y o F (176). Ellos no reducen la susceptibilidad a ITRAN, pero sugieren que T215Y/F pueda estar presente (177). Datos preliminares sugieren que los regímenes de primera línea pueden ser menos eficaces si la variedad T215 está presente (178).

Mutaciones de insercion T69

Ocurren en cerca de 1% de los pacientes tratados casi siempre en asociacion con TAMs. Estas mutaciones causan un alto grado de resistencia a los ITRAN's incluyendo 3TC, FTC y TDF. (179).

Complejo Q151M y combinaciones con V75I, F77L, F116Y

Q151M confiere bajo nivel de Resistencia a TDF, 3TC y FTC, y un nivel de Resistencia alto al resto de los ITRAN's. En combinaci3n con mutaciones en las posiciones 75, 77, y 116, Q151M confieren resistencia intermedia a 3TC, FTC, y TDF, y niveles altos de resistencia a otros ITRAN's (180).

M184V

M184V incrementa la susceptibilidad a d4T con efecto similar a ZDV. M184V no es prevalente en terapia combinada d4T/3TC, pero la aparicion de M184V ocasionara desarrollo de Resistencia en grado alto a d4T.

K65R

K65R Ha demostrado incrementar las concentraciones de d4T in vitro (K65R no ha sido reportada en pacientes que reciben monoterapia, pero ocurre en pacientes que reciben d4T/ddl o ZDV/3TC particularmente en aislamientos subtipo C.

V75T/M/A

V75T Ha sido descrita y seleccionada en cultivos con incrementos de d4T. Esto ocurre en alrededor de 1% de los pacientes que reciben ITRAN's particularmente d4T y reduce la susceptibilidad al 2ble. V75M ocurre en cerca del 2% de los pacientes que reciben ITRAN's y parecen desarrollar el mismo efecto sobre la susceptibilidad a d4T.

E44D +/- V118I

E44D y V118I son mutaciones accesorias que ocurren usualmente en concurrencia con multiples TAMs. En este contexto se contribuye al desarrollo de cierto grado de resistencia a los ITRAN incluyendo 3TC y FTC (181).

Usos Clinicos**Terapia Inicial**

Debido al da1o por toxicidad mitocondrial irreversible asociado con d4T, d4T/3TC es considerado en las guias US DHHS, como alternativa aceptable en terapia dual pero inferior a TDF/FTC, ZDV/3TC, y ABC/3TC.

Terapia de Rescate

El papel de d4T en la falla virol6gica temprana es similar a ZDV, d4T es menos active que ZDV contra las variantes que contienen K65R, pero el impacto de estas drogas en la Resistencia viral es comparable. Si d4T es usado para falla virol6gica tardia, debera al igual que ZDV ser asociada con 3TC o FTC como sinergia.

❖ MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A TENOFVIR**K65R/N**

K65R es seleccionado in vitro cuando se aise HIV-1 a partir de cultivos con concentraciones altas de TDF. (182). Esto reduce la susceptibilidad a TDF en 2 ocasiones, medido mediante el ensayo PhenoSense assay (183). La significancia cl6nica de K65R en la Resistencia aTDF ha demostrado la rapida falla virol6gica asociada con la emergencia de M184V + K65R en pacientes

que reciben TDF/3TC/ABC y TDF/3TC/ddI para HAART inicial (184).

K65R ocurre con menor frecuencia en pacientes que reciben TDF/FTC + NVP o EFV debido a que la falla virológica es rara en estos pacientes. Y a que con frecuencia la falla se detecta en estadios tempranos en asociación con M184V y no aun a K65R. Aun no existen estudios con datos comparativos, K65R ocurre de manera menos frecuente con TDF/FTC/EFV que con TDF/3TC/EFV (185) Posiblemente debido a que TDF/FTC en coformulación y la vida media larga de TDF y FTC reduce el riesgo de terapia falla de adherencia al tratamiento.

K65R pocas veces ocurre en combinación con TAMs Tipo I, debido a antagonismo puntual en estas mutaciones. (186). K65N es una mutación rara que tiene efectos sobre la susceptibilidad a ITRAN similar a K65R (187).

K70E

K70E se selecciona en pacientes con falla virológica a partir de regímenes con TDF (188). Al igual que K65R, esta mutación usualmente ocurre en virus que contienen TAMs y disminuyen la susceptibilidad a TDF, ABC y 3TC (189).

TAMs M41L L210W T215Y

TAMs se seleccionan cuando TDF es añadido a regímenes que contienen ZDV o d4T, o cuando son usados para el tratamiento de virus conocidos con TAMs (190). La combinación de M41L, L210W, y T215Y reduce la susceptibilidad a TDF 4 veces, Y se asocia con disminución marcada en la actividad de TDF cuando se añade a regímenes que han fallado o se planea tratamiento de rescate. (191). Los virus con 1 o dos mutaciones parecen ser parcialmente susceptibles a TDF. (192).

Las TAMs tipo II: D67N, K70R, T215F, K219Q/E reducen la susceptibilidad a TDF en menor proporción a TAMs tipo I (193).

T215C/D/E/S/I/V reversa

T215 son mutaciones reversa usualmente detectadas en pacientes con falla primaria que contienen T215Y o F (194). No reducen la susceptibilidad a ITRAN, pero sugieren que T215Y/F pueda estar presente. (195). Datos preliminares sugieren que algunos regímenes de primera línea pueden ser menos efectivos en pacientes con virus con la variable T215 reversa (196).

Mutaciones de Inserción T69

T69 ocurren en menos del 1% de pacientes tratados casi siempre en combinación con múltiples TAMs. Juntas estas mutaciones ocasionan alto nivel de resistencia a los ITRAN incluyendo 3TC, FTC y TDF. (197).

Complejo Q151M en combinación con V75I, F77L, F116Y

Q151M confiere bajo nivel de Resistencia a TDF, 3TC, y FTC, y un nivel alto de Resistencia a cada uno de los ITRAN's. En combinación con mutaciones a las posiciones 75, 77, y 116, Q151M confiere resistencia intermedia a 3TC, FTC y TDF. Y grados altos de resistencia a ITRAN's. (198)

M184V

M184V incrementa la susceptibilidad fenotípica a TDF al doble y revierte parcialmente la Resistencia causada por K65R (199).

L74V

L74V incrementa la susceptibilidad genética a TDF (200). Sin embargo, L74V ha sido asociada con disminución de la actividad antiviral de TDF valorada clínicamente, sugiriendo que L74V puede ser un mayor marcador de la presencia de drogoresistencia como son K65R o múltiples TAMs que casi siempre ocurren (201).

Y115F

Y115F raramente es seleccionada por TDF in vitro o in vivo y es asociada con disminucion de la susceptibilidad a TDF (202).

E44D +/- V118I

E44D y V118I son mutaciones accesorias que usualmente ocurren con multiples TAMs. En este contexto contribuyen al desarrollo de ciertas resistencias a los ITRAN's incluyendo 3TC and FTC (203).

❖ **MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A DELAVIRDINA****Mayores****K103N/S****Y181C/I/V****P236L****Accesorias Y188L/H/C V106A/M L100I K101E/P A98G V108I V179D/E M230L K238T/N****Resistencias Cruzadas Potencial E138K V179F F227C Y318F**

Desde que DLV no se usa en terapia inicial y rara vez en esquemas de rescate, existen pocos estudios describiendo las mutaciones que aparecen durante el tratamiento con este fármaco, los estudios sugieren que K103N, Y181C, y P236L son las mutaciones mas comunes. Estas reducen la susceptibilidad a DLV, cerca de 50 veces. (204).

Casi todas las mutaciones asociadas a ITRNN, incluso las no reportadas para DLV estan comunmente asociadas con reduccion clinica significativa de la susceptibilidad con algunas excepciones: (i) G190A/S esta asociado con aumento de la susceptibilidad a DLV. Casos anecdoticos sugieren que pueden proveer beneficios clínicos a algunos pacientes. Sin embargo el hecho de que los ITRNN comunmente conllevan a mutaciones que ocasionen Resistencia a ITRAN, se deduce que no todos los pacientes con estas mutaciones se benefician de DLV. Los efectos de otras mutaciones en la posicion 190 con mas variables. La mutacion G190E se asocia con resistencia intermedia a DLV. (ii) Mutaciones en la posicion 188 tienen un efcto fenotipico mas relevante en NVP y EFV que en DLV. El comportamiento farmacodinamico de DLV hace que esta observacion sea clínicamente menos relevante. (iii) P225H y F227L estan asociadas con increment en la susceptibilidad a DLV. El hecho de que estas mutaciones sean accesorias a otras que confieren resistencia a ITRNN, como K103N y V106A hacen que esta observación si posea relevancia clínica. (205)

Usos Clinicos**Terapia Inicial**

Las guias DHHS no recomiendan DLV como ITRNN de eleccion o alternativo para esquemas iniciales de tratamiento. (206).

Terapia de Rescate

Las Guias DHHS no recomiendan DLV para uso como farmaco de 2da linea (207). Casos anecdoticos sugieren que DLV pueden ser utiles en el tratamiento de pacientes con mutaciones G190A o G190S sin otra mutacion que confiera resistencia a ITRNN o con potencializacion con inhibidor de proteasa que no puedan recibir RTV.

❖ **MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A EFAVIRENZ****Mayores K103N/S/T G190A/S/E/Q Y188 L/H//C V106M**

Las mutaciones de las posiciones 103, 106, 188, y 190 son las mutaciones mas comunes que se desarrollan en pacientes con falla virolgica en manejo con EFV. (208). V106M ocurre principalmente en virus que no son de subtipo B. (209).

K103N ocurre en cerca del 50% de los pacientes que desarrollan falla virológica en manejo con EFV y reduce la susceptibilidad al tratamiento cerca de 25 veces. Existen otras mutaciones asociadas a ITRNN que pueden ocasionar sinergia en la reducción a la susceptibilidad. (210). TAMs que incrementan la susceptibilidad y que no parecen restaurar la eficacia virológica. (211).

El desarrollo de K103N se acompaña de mutaciones en las posiciones 188 o 190 seguido de una de las mutaciones accesorias descritas a continuación. K103R es un polimorfismo que no es selectivo para ITRNN; sin embargo al estar presente en combinación con V179D reduce la susceptibilidad 15 veces (212). K103S/T/H son mutaciones raras que también reducen la susceptibilidad a EFV. (213).

V106M, Y188L, G190S, y V106M cada una se asocia con disminución más de 100 veces en la susceptibilidad a EFV. (214). V106A, Y188H/C, y G190A están asociadas con un incremento de 10 veces en la susceptibilidad a EFV. (215).

Mutaciones Accesorias A98G L100I K101E/P V108I V179D/E Y181C/I/V P225H M230L K238T/N

L100I (216), K101P (217), P225H (218), y K238T (219) ocurren caso exclusivamente en combinación con K103N (220) estas combinaciones reducen 100 veces la susceptibilidad a EFV. (221).

Y181C ocurre en menos del 5% de los pacientes que desarrollan falla virológica en manejo con EFV casi siempre en combinación con otra mutación que confiera resistencia a ITRNN. Y181C/I/V reduce la susceptibilidad a EFV 2 veces. Sin embargo EFV es inefectivo para el tratamiento de pacientes con 181C porque la mayoría de los pacientes con falla previa a ITRNN harbor virus no suelen tener secuencia genotípica standard detectable (222).

M230L reduce la susceptibilidad a EFV cerca de 20 veces. (223). V108I y V179D han sido reportadas como emergentes en estudios in vitro y sinérgicamente reducen la susceptibilidad a EFV cuando se combinan con otra mutación a ITRNN. (224). K101E reduce la susceptibilidad a EFV cerca de 25 veces. En el contexto usual de las combinaciones de G190S. A98G se tiene poca evidencia del efecto en la susceptibilidad a EFV, Pero como ocurre en mutaciones a ITRNN estas pueden indicar Resistencia selectiva previa a ITRNN.

Resistencias Cruzadas Potenciales E138K V179F F227C

E138K es una mutación rara asociada con ETR y parece tener poco efecto en la susceptibilidad a EFV. (225).

V179F ocurre casi exclusivamente en combinación con Y181C en el contexto causa altos niveles de Resistencia a NVP, DLV, y ETR pero con mínimos efectos en EFV (226).

F227C es una mutación rara asociada a ETR los datos preliminares parecen conferir reducción en la susceptibilidad a NVP y EFV. (227).

Usos Clínicos

Terapia Inicial

EFV es el ITRNN de preferencia para el inicio de terapia combinada con TDF/FTC o ZDV/3TC (228). ABC/3TC, ddI/3TC (o ddI/FTC), y d4T/3TC son terapias duales ITRNN que han sido combinadas exitosamente para el tratamiento con EFV como terapia inicial alternativa. (229). EFV y esquemas duales recomendados de ITRNN son altamente efectivos para terapias de simplificación en pacientes con supresión virológica completa durante 6 meses con esquemas iniciales que incluyeron Inhibidor de proteasa. (230).

Terapia de Rescate

En pacientes con falla a esquema basado en IP, EFV con terapia dual ITRNN pueden ser exitosos, para alcanzar e incluso mantener supresión virológica. Sin embargo ante la

presencia de resistencia a ITRAN, habrá un alto porcentaje de fallas virológicas. Si EFV es usado probablemente deba hacerse en un esquema triple o cambiar a IP. (231).

En pacientes vírgenes a ITRNN con altos niveles de resistencia a múltiples ITRAN e IP. Consideraciones mayores tienen que realizarse para evitar el uso de EFV, a menos que sea combinado con un fármaco de otra clase previamente no usado. La experiencia con ITRNN en pacientes con virus que contienen una resistencia de alto grado a EFV, existe poco beneficio de incluir EFV en el régimen de rescate (232).

❖ MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A ETRAVIRINA

Mayores L100I K101P V179F Y181C/I/V G190E M230L

Asociadas con disminución de la susceptibilidad a ETR en más de 2 estudios
K101E/H E138A/K/G V179D/E Y188L G190Q H221Y K238T F227C L318F

Mutaciones GSS V90I A98G V106I V179T G190A/S

Experimentos in vitro: E138K, Y181C/I, V179F, G190E, y M230L son las mutaciones más comunes emergentes con selectividad in vitro para Resistencia selectiva a ETR (233). L100I surge en aislamientos con K103N (234).

Mutaciones emergentes en pacientes bajo tratamiento con ETR: L100I, E138G, V179F/I, Y181C/I, y H221Y han sido las mutaciones más comúnmente reportadas surgidas in vivo. (235).

Susceptibilidad Fenotípica: Los grandes descensos en la susceptibilidad observados con Y181V (17-veces), Y181I (13-veces), K101P (6-veces), E138Q (5-veces), K101Q (3-veces), V179D (3-veces), M230L (3-veces), A98G (2-veces), L100I (2-veces), H221Y (2-veces), y K238T (2-veces) (236). En estudios recientes Y181C/I/V, F227C, y M230L fueron encontrados como los causantes de grandes reducciones en la susceptibilidad a ETR. (10 a 20 veces) (237). Por sí misma, V179F no reduce la susceptibilidad a ETR, pero en combinación con mutaciones en la posición 181, (la única ocasión que esto se ha observado) V179F se asocia con disminución de 100 veces la susceptibilidad a ETR. (238). L100I sola reduce la susceptibilidad 3 veces pero en combinación con K103N (la cual no tiene ningún efecto sola) reduce la susceptibilidad 15 veces. (239).

Susceptibilidad Genotípica: aislamientos clínicos: Análisis fenotípico de 2700 muestras con mutaciones de Resistencia a ITRNN L100I, K101P, Y181C/I, y M230L son predictores de disminuir 3 veces la susceptibilidad a ETR. (PhenoSense) (240). E138A/G, V179E, G190Q, M230L, y K238N > K101E, V106A, E138K, V179L, y Y188L > E138Q, V179D/F/M, Y181F, G190E/T, H221Y, P225H, y K238T también son predictores. (241).

Correlaciones clínicas genotípicas: V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, V106I, E138A, V179D/T/F, Y181C/I/V, y G190A/S fueron las mutaciones fuertemente asociadas con disminución de la respuesta virológica en los ensayos clínicos. (242). El tibotec actual incluye estas 16 mutaciones + M230L.

Sin embargo V90I y V106I son altamente polimórficas; A98G y G190A/S no parecen disminuir la susceptibilidad a ETR. (243) (244). V179T es extremadamente rara pero también parece ser polimórfica.

Usos Clínicos

Terapia de Rescate

ETR ha sido aprobada por la FDA y está recomendada para uso en terapia de rescate en combinación con otros ARVs (245).

❖ MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A NEVIRAPINA

Mayores K103N/S/T Y181C/I/V G190A/S/E/Q Y188L/H/C V106A/M

Las mutaciones en estas posiciones son las mas comunes en pacientes con falla virológica en tratamiento con nevirapina. (246).

K103N, Y181C, G190A/S, Y188L, y V106A/M reducen la susceptibilidad a NVP 50 veces y en ocasiones con mayor intensidad dependiendo del sinergismo de los polimorfismos. (247). TAMs incrementan la susceptibilidad a ITRNN pero no parecen restaurar la eficacia virológica en presencia de mutaciones que confieren Resistencia a ITRNN (248).

K103R es un polimorfismo que no es selectivo para ITRNN pero cuando esta presente con V179D reduce la susceptibilidad 15 veces (249). K103S/T/H son mutaciones raras que ocasionan alto nivel de Resistencia a NVP (250). Y181I/V Y G190E/Q/C/T son mutaciones que reducen la susceptibilidad 100 veces Y188H/C ocurre menos que Y188L y reduce la susceptibilidad a NVP 10 a 15 veces. V106A reduce la susceptibilidad a NVP mas de 50 veces. V106M ocurre mas frecuentemente en virus subtipo C (251).

Accesorias L100I K101E/P A98G V108I V179D/E P225H F227L M230L K238T/N N348I

L100I, K101P, P225H, y K238T/N ocurren usualmente en combinación con K103N juntas reducen la susceptibilidad a NVP 100 veces (252).

K101E reduce la susceptibilidad a NVP de 5-10-veces (252). F227L por lo general ocurre con V106A y en sinergia reduce la susceptibilidad a NVP (253). M230L ocurre usualmente con otras mutaciones a ITRNN y por si misma reduce la susceptibilidad a NVP 40 veces (254).

A98G, V108I, y V179D/E cada una reduce la susceptibilidad a NVP 2 veces. V179D ocurre en 1%- 2% de los pacientes sin tratamiento. A98G y V108I ocurren en cerca del 0.5% de los pacientes vírgenes a ITRNN. La significancia clínica de estas mutaciones en respuesta a regimens HAART iniciales que contienen NVP no es conocida.

N348I ha sido recientemente reportada como una mutación que aparece selectivamente para ZDV y NVP reduciendo la susceptibilidad a NVP y DLV de 5 a 20 veces. (255).

Resistencias cruzadas E138K V179F F227C Y318F

E138K es una mutación rara seleccionada in vitro a ETR que puede causar grados bajos de Resistencia a NVP. (256). V179F ocurre casi exclusivamente en combinación con Y181C y en este contexto ocasiona niveles altos de resistencia a NVP, DLV y ETR. (257). F227C también es rara surge asociada a mutación ETR y datos preliminares refieren que confiere Resistencia a NVP y EFV. (258). Y318F es seleccionada en forma primaria a partir de resistencia a DLV pero reduce la susceptibilidad a NVP 3-4 veces (259).

P236L es una mutación de Resistencia a DLV que incrementa la susceptibilidad a NVP in vitro (260).

Usos Clínicos

Terapia Inicial

Las guías DHSS recomiendan NVP como una alternativa a EFV para un régimen inicial que contenga ITRNN en pacientes que no pueden tolerar EFV están embarazada o se presentan embarazadas con fiebre y menos de 250 CD4 (261).

NVP y una terapia dual ITRAN es efectiva para el tratamiento de simplificación en pacientes con supresión virológica completa por más de 6 meses con un esquema basado en IP. (262).

Terapia de Rescate

En pacientes con falla a régimen basado en IP en pacientes con virus resistente a ITRAN, La NVP asociada con terapia dual de ITRAN puede ser efectiva para alcanzar y mantener

suppression virológica. Sin embargo EFV se prefiere debido a su mayor potencia durante terapia inicial y de rescate, (263). Además la mayoría de las mutaciones a ITRNN causan grados altos de Resistencia a NPV que a EFV. (264), Por lo anterior NVP rara vez es preferida a ITRNN para terapia de rescate en pacientes con resistencia a ITRNN. Ante la presencia de resistencia a ITRAN habrá un alto riesgo de falla virológica con ITRNN mas dos ITRAN, si un ITRNN es usado deberá hacerse junto a un esquema de triple ITRAN o a uno basado en IP.

En paciente vírgenes a ITRNN con altos niveles de resistencia a multiples ITRAN o IP deben realizarse consideraciones al tratamiento mas a fondo, prefiriendo la combinación de fármacos de nuevas clases y optimizando los regímenes para disminuir el riesgo de inducir falla virológica y resistencias. En la practica clínica los pacientes manejados con ITRNN con virus que contienen mutaciones de resistencia a NVP, parece que el efecto benéfico es poco si es que NVP se incluye en los esquemas de rescate. (265).

❖ **MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A ATAZANAVIR/r**

Mayores I50L N88S

I50L es la mutación a proteasa mas comun desarrollada en pacientes virgenes a IP que desarrollan falla virológica en regimens con ATV no potencializada con otro farmaco. I50L reduce la susceptibilidad a ATV 8 veces. (266). I50L ocurre con menor frecuencia en pacientes que reciben ATV/r o en pacientes previamente tratados con IP que recibían ATV. (267).

N88S es una de las mutaciones que emergen in vitro cuando HIV-1 es cultivado en presencia de concentraciones altas de ATV y ha sido reportada en pacientes con aparición de falla virológica a ATV/r. (268) Reduciendo la susceptibilidad a ATV 10 veces. (269).

Resistencias Cruzadas V32I G48V/M F53L I54V/L/M/T/A G73S/C/T/A I84V/A/C L90M

Estas mutaciones generalmente no son reportadas en pacientes que reciben ATV con o sin Ritonavir, Sin embargo han sido asociadas con reducción de la susceptibilidad y disminución de la respuesta virológica a ATV incluso en esquemas de rescate.(270).

G73S/T/C/A ocurre frecuentemente en pacientes que desarrollan falla virológica en regimens sin farmaco potencializador de ATV, y han sido asociadas con disminución de la susceptibilidad y disminución de la respuesta virológica a regimens con ATV o ATV/r. (271).

G48M y I84A/C son mutaciones asociadas con altos niveles de Resistencia a multiples IP incluyendo LPV. (272).

Mutaciones Accesorias D30N+N88D L33F M46I/L V82A/T/F/S

D30N+N88D se asocia con disminución de 2 a 4 veces en la susceptibilidad a ATV. (273). L33F ha sido seleccionado a partir de cultivos con ATV in vitro y disminuye la susceptibilidad a ATV. (274).

Hipersusceptibilidad

L76V incrementa la susceptibilidad a ATV.

Usos Clínicos

Terapia Inicial

Las guías DHHS recomiendan ATV/r como el IP de preferencia para terapia HAART inicial basado en su tolerancia y aparente equivalencia a LPV/r y FPV/r en pacientes previamente no tratados. (275). Así como otros IP potencializados, la falla virológica generalmente no se asocia con la selectividad de la Resistencia a IP, Por lo que la no adherencia debe sospecharse en caso de aparición de esta Resistencia. (276).

Terapia de Rescate

ATV/r no debe ser usado ordinariamente como terapia de rescate por que no se encuentra bien sustentada la evidencia de su beneficio en ensayos clínicos como si lo han sido LPV/r, TPV/r, DRV/r (277) y a que su barrera genética es baja con disminución de la respuesta virológica, y disminución de la susceptibilidad genética al doble, y a la casi pérdida completa de la susceptibilidad (278). ATV/r puede ser beneficioso en pacientes con falla previa a regímenes previos que contengan IP pero con mala adherencia.

❖ MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A DARUNAVIR

Mutaciones Mayores V32I I47V/A I50V I54M/L L76V I84V/A/C

V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, y L89V El estudio POWER demostró que están asociadas con disminución en la susceptibilidad y respuesta virológica a DRV/r (279). En este estudio cerca del 60% con 0.45% con 1-2 y <=20% con >=3 DRMs tuvieron <50 copias/ml de RNA a la semana 24. En estudios con mayor seguimiento incluyendo al estudio DUET, Todas las mutaciones con excepción de la G73S fueron confirmadas y T74P fue añadido como predictor del descenso de la respuesta virológica. (280). En un estudio independiente V32I, L33F, y I47VA fueron encontrados con asociación al descenso en la respuesta virológica a DRV/r como terapia de rescate. (281).

En dos análisis fenotípicos, V32I, I50V, I54ML, L76V, y I84V fueron mutaciones asociadas con gran reducción a la susceptibilidad a DRV. (Van Marck et al. 2007; Vermeiren et al. 2007). Las mutaciones V47A y I84A han mostrado reducir la susceptibilidad a DRV. (282).

V32I, L33F, I47V/A, I54M/L, G73CS, I84V, y L89VI han mostrado compartir más mutaciones en común emergentes durante el tratamiento fallido con DRV/R (Prezista prescribing information) (283).

Accesorias V11I L33F G73S/T/C L89V

En adición a las siete mutaciones puntuales más frecuentes vinculadas con Resistencia a IP. Estas cuatro mutaciones se han asociado con disminución de la respuesta virológica a DRV/r como lo muestran los estudios POWER y DUET. (284).

Usos clínicos

Terapia inicial

DRV/r Ha sido recientemente aprobado como fármaco de primera línea basado en los resultados del estudio ARTEMIS (285). Está incluido como fármaco recomendado en primera línea por la DHSS (286).

Terapia de Rescate

DRV/r ha desplazado a ATV/r, SQV/r, FPV/r, y LPV/r para esquemas de rescate en pacientes previamente tratados con múltiples IP. (287). Sin embargo hacen falta estudios para compararlo con TPV/r pero parece tener mejores efectos que la mayoría de los IP. (288).

Datos preliminares sugieren que DRV/r es más eficaz en alcanzar respuesta viral que LPV/r en pacientes vírgenes a LPV/r. (289).

DRV/r tiene una alta barrera genética. Disminuciones en la eficacia requieren de al menos disminuciones de 10 veces la susceptibilidad al fármaco. La pérdida completa de la actividad se correlaciona con disminución de la susceptibilidad a un punto de corte de 90 veces. (290).

❖ MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A FOSAMPRENAVIR

Mutaciones Mayores V32I I47V I50V I54M/L I84V L76V

V32I, I47V, I50V, I54M/L, y I84V son las mutaciones más comúnmente desarrolladas in vitro en pacientes con falla virológica en manejo con APV o FPV (291). Estas mutaciones son causa de gran descenso en la susceptibilidad a FPV. (292).

Resistencias cruzadas M46I/L/V I54V/A/T/S V82A/T/F/S L90M

M46I/L, I54V/A/T/S, V82A/T/F/S, y L90M raramente ocurren durante la falla a FPV. Sin embargo estas mutaciones que ocurren bajo tratamiento con otros IP, confieren bajo grado de Resistencias Cruzadas a FPV. (293).

Accesorias V11I L33F L89V

L33F y con menos potencia V11I y L89V están asociadas al descenso en la susceptibilidad a FPV. (294).

Hipersusceptibilidad

N88S incrementa la susceptibilidad a FPV in vitro y la potencializa in vivo por mecanismos aun no conocidos (295).

Usos Clínicos

Terapia Inicial

Las guías DHSS enuncian a FPV/r como IP de elección para terapia HAART inicial. En contraste con APV, APV/r, y FPV, la falla virológica en pacientes que reciben FPV/r no ha sido asociada con Resistencia a IP. (296). Mas aun FPV/r tiene efectos de eficacia similares a LPV/r (297) ATV/r (298) en pacientes previamente no tratados.

Terapia de rescate de 2da línea

FPV/r no tiene el mismo registro record de efectividad como lo tienen LPV/r, TPV/r, o DRV/r para terapia de rescate. (299). FPV/r tiene relativamente baja barrera de Resistencia genética; la pérdida de la actividad clínica correlaciona con descensos de 2 veces en la susceptibilidad y la pérdida de su utilidad clínica se correlaciona con descensos de 10 veces su susceptibilidad. (300).

❖ MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A INDINAVIR

Mutaciones mayores V82A/T/F/S/M M46I/L I54V/T//A I84V L90M

Muchos de los diferentes mutaciones a los IP han sido descritas en pacientes que reciben IDV (301). Esto puede deberse en parte a la naturaleza de la droga o al hecho de que IDV se uso inicialmente en esquemas que demostraron ser subóptimos como terapia inicial.

V82A/T/F/S y en forma menos comun L90M y I84V aparecen en individuos que desarrollan falla virológica bajo tratamiento con regimen de IDV. Estas mutaciones por si solas reducen la susceptibilidad 2 veces. Pero en combinación con las posiciones 46 o 54, estas mutaciones están asociadas con reducción de 10 veces la susceptibilidad a IDV. (302). V82M en frecuente en virus de subtipo G de aislamientos en cultivos con IDV. (303)

Otras mutaciones asociadas V32I I47V G48V L76V N88S

V32I, I47V, G48V, L76V, y N88S ocurren en pequeña proporción de pacientes que reciben IDV y ocasionan bajo grado de resistencia a IDV. (304).

Accesorias L24I F53L G73S/T/C/A

L24I, F53L, y G73S/C/T/A contribuyen a reducir la susceptibilidad a IDV por mecanismos no conocidos. (305). (306).

Usos Clínicos

Terapia Inicial

IDV/r no aparece como fármaco de elección en las guías DHHS como fármaco de elección para terapia HAART inicial. A pesar de su eficacia antiviral esto ha sido recomendado debido a altos efectos tóxicos del fármaco en comparación a otros IP. (307).

Terapia de Rescate

IDV/r no debe ser ordinariamente usado para terapia de rescate debido a que generalmente en los estudios no es tan efectivo y tolerado como LPV/r, TPV/r, y DRV/r (308). Reducciones de 2 veces en la susceptibilidad medidas mediante PhenoSense han sido asociadas con reducción en la respuesta viral y reducciones de 10 veces en la susceptibilidad conllevan a la pérdida de la respuesta total al fármaco. La eficacia y actividad de IDV como terapia de rescate con IP siempre depende de factores en la farmacocinética y la presencia de mutaciones específicas a IP. (309).

❖ MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A LOPINAVIR

Mutaciones Mayores V82A/T/F/S I54V/L/M/A/T/S M46I/L I50V I47A/V V32I L76V

Existen 2 vías que confieren Resistencia a LPV/r (310): (i) una vía que confiere mutaciones a IDV ocurre en las posiciones M46I/L, I54V/T/A/S, y V82A/T/F/S (310) y (ii) las que ocurren a nivel V32I, I47V/A, I50V, I54L/M y L76V ocasionadas por APV (311).

Las mutaciones en la posición 82 reduce la susceptibilidad 2 veces. Mutaciones en las posiciones 54 + 82 reducen la susceptibilidad cerca de 10 veces. La combinación de estas mutaciones en las posiciones 46, 54, y 82 junto a mutaciones accesorias en las posiciones 10 y 20, reducen la susceptibilidad a LPV cerca de 50 veces (312) y disminuyen la respuesta virológica a LPV/r en la terapia de rescate (313).

I47V y con menos frecuencia I47A son seleccionadas durante terapias de rescate con LPV/r (314). I47A es una mutación rara que ocurre en combinación con V32I y que ocasiona reducción en la susceptibilidad a LPV cerca de 50 veces. (315). L76V es seleccionada y asociada con disminución de la susceptibilidad a LPV. (316).

Resistencias Cruzadas I84V/A/C G48V/M L90M

I84V y L90M cada una reducen la susceptibilidad a LPV al doble y puede contribuir al desarrollo de altos grados de resistencia cuando son asociadas con otras mutaciones que confieren resistencia a LPV. Estas mutaciones parecen reducir la susceptibilidad a LPV en menor proporción que otras mutaciones a IP excepto DRV. (317). G48V no es selectiva para LPV pero ha sido recientemente asociada con disminución de la respuesta virológica en muchos estudios multivariados. (318). G48M y I84A/C son mutaciones raras asociadas con altos grados de Resistencia a múltiples IP incluyendo LPV (319).

Mutaciones Accesorias L24I L33F F53L

L24I y F53L han sido asociadas con reducción en la susceptibilidad a LPV. (320). L33F es seleccionada durante terapias de rescate y se asocian a disminución en la susceptibilidad a LPV y a la respuesta virológica. (321).

Usos Clínicos

Terapia Inicial

Las guías DHHS han recomendado a LPV como IP de elección para terapia HAART inicial (322) (323). Pacientes que desarrollan falla virológica bajo tratamiento con esquema que contiene LPV/r rara vez desarrollan Resistencia lo que sugiere que la falla virológica pueda deberse a falta de adherencia. (324).

LPV/r tiene gran potencia farmacologica aun en ausencia de ITRAN's, puede lograr niveles sostenidos de suppression virologica mientras no se desarrollen mutaciones a IP. (325). A pesar de esto la monoterapia con LPV/r no se recomienda para terapia HAART inicial, por ser menos efectiva en este contexto, lo que ha hecho que se sugieran regimen con LPV/r mas 2 ITRAN's preferentemente que no exista sospecha de Resistencia a estos ITRAN's.

Terapia de Rescate

LPV/r ha mostrado tener mas actividad que SQV/r, IDV/r, ATV/r, y FPV/r en pacientes con falla virologica que han recibido uno o mas IP previamente. (326). Sin embargo en pacientes sanos previamente tratados TPV/r y DRV/r han mostrado ser mas activos por lo que la diferencia al tratamiento con TPV/r y LPV/r en pacientes vírgenes a LPV/r puede no ser estadísticamente significativo. (327).

LPV/r tiene una alta barrera genetica de Resistencia a todos los IP excepto DRV/r y TPV/r (328). Con el ensayo PhenoSense las reducciones en la susceptibilidad de 10 veces o mas es el punto de corte estadístico que se correlaciona con disminucion de la respuesta virologica. Niveles mayores de 60 veces o mayores se requieren antes de la actividad retroviral a dosis estandar de LPV/r no sea suficiente para reducir la carga viral al ritmo normal de 0.5 logs cada 8 semanas (329).

❖ MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A NELFINAVIR

Mutaciones Mayores D30N ± N88D M46I/L L90M N88S

En pacientes que desarrollan resistencia a NFV existen 3 mutaciones puntuales sin traslape: D30N±N88D, L90M, y N88S (330); (331). M46I/L puede ocurrir sola con o sin la presencia de los 3 patrones de mutacion.

D30N ocurre en forma mas comun que L90M y N88S sobre todo en el subtipo B. L90M ocurre en el subtipo C (332). N88S ha sido reportado en los subtipos AE (333).

Resistencias Cruzadas G48V/M I54V/M/L/T/A/S V82A/T/F/S I84V/A/C

Mutaciones en las posiciones 48, 54, 82, y 84 rara vez ocurren en pacientes que reciben NFV como IP en la terapia inicial. Por si misma puede causar resistencia fenotípica a niveles bajos. Pero en combinación con otras mutaciones, esta asociada con altos grados de resistencia y retroceso en la respuesta virológica. (334).

Mutaciones Accesorias L10I/V/F K20R/M/I L23I L33F M36I A71V/T/I/L G73S/T/C/A T74S L89I/V

L23I es una mutacion rara elegida en pacientes con NFV que ocurre en menos del 1% de los pacientes tratados con NFV (335). L23I esta presente en el sustrato de la protease siendo el blanco que reduce por si misma la susceptibilidad a NFV varias veces.

L33F y G73S/T/C/A son seleccionada a partir de la disminucion de la respuesta a NFV. (336).

En contraste a los IP potencializados con Ritonavir, muchas mutaciones polimórficas pueden incluir las posiciones 10, 20, 36, 71, y 77 pueden estar asociadas con disminucion en la susceptibilidad a NFV y de la respuesta virológica. Aun en ausencia de mutaciones mayores a IP. (337).

Varias mutaciones adicionales incluyendo T74S y L89I/V pueden estar mas asociadas a la Resistencia a NFV sobre todo en subtipos B (338)

Usos Clinicos

Terapia Inicial

Las guias DHSS mencionan a NFV como una alternative, mas que una opcion preferida en los esquemas que incluyen IP, debido a que las combinacion de 2 ITRAN's + NFV tiene tasas de

resistencia mucho mas altas que la combinacion de 2 ITRAN's + NVP, EFV, LPV/r u otro IP potencializado (339).

Terapia de rescate

Debido a las multiples mutaciones que confieren los IP que reducen la susceptibilidad a NFV y a la baja barrera genética del NFV, NFV no se recomienda para terapia de rescate basada en IP (340).

❖ MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A SAQUINAVIR

Mutaciones Mayores G48V/M L90M I84V/A/C

G48V es elegida a partir de crecimientos en medios con SQV, tanto in vitro como in vivo G48V reduce la susceptibilidad a SQV cerca de 10 veces (341). (342) Por lo que debe ser considerado una contraindicacion para el uso de SQV y SQV/r. G48M en una mutacion asociada a IP que tiene efectos similares a (343).

L90M es la mutacion mas frecuente que confiere Resistencia a SQV sobre todo si reciben terapia no potencializada. (344).

I84V y de forma menos comun I84AC han sido reportadas en combinacion L90M en pacientes con desarrollo de resistencia virológica primaria a SQV/r (345). I84V + L90M reduce la susceptibilidad a SQV de 10-20 veces (346).

Resistencias Cruzadas F53L I54V/T/L/M/A/S G73C/S/T/A

En combinacion con otras mutaciones I54V/T/A/S reducen la susceptibilidad a SQV y su actividad in vivo (347). F53L es elegida a partir de la deteccion de disminuciones en la susceptibilidad a SQV (348). G73S es particularmente importante cuando ocurre en combinacion con L90M. L90M por si sola reduce la susceptibilidad a SQV entre 1 y 5 veces. Pero la combinación lo hace cerca de 10 veces. (349).

Mutaciones accesorias L24I M46I/L/V V82A/T/F/S

A pesar de que M46I/L y V82A no reducen la susceptibilidad a SQV, estas mutaciones han sido asociadas con reduccion de la respuesta virológica a SQV/r posiblemente debido a que son marcadores de otras resistencias a IP. (350). En combinacion con otras mutaciones que disminuyen la susceptibilidad a SQV. L24I no se selecciona a partir de SQV pero se asocia con disminucion de la susceptibilidad a SQV y a la respuesta virológica en los estudios multivariados. (351).

Hipersusceptibilidad

I50L incrementa la susceptibilidad a cada uno de los IP. Exceptuando ATV. L76V incrementa la susceptibilidad a SQV, ATV y TPV.

Usos Clinicos

Terapia Inicial

Las guías DHHS mencionan a SQV/r como farmacos alternativos para terapia inicial basada en IP. Las guías IAS-USA mencionan a SQV/r como uno de las 5 opciones para terapia de inicio en regimenes basados en IP. En combinación con 2 ITRAN + SQV/r ha mostrado ser efectivo como parte inicial de la terapia ARV en multiples ensayos clinicos, siendo tan bueno como IDV/r pero no alcanzando los niveles de eficacia que LPV/r (352). En estudios recientes usando nuevas formulaciones y dosis de SQV/r parece no ser inferior esquemas que contienen LPV/r (353).

Terapia de Rescate

SQV/r no debe ser usado ordinariamente para terapia de rescate debido a su baja barrera genética y por que no ha sido tan bien posicionada en los ensayos clinicos como lo han demostrado LPV/r, TPV/r, y DRV/r (354).

Muchos patrones de resistencia genotípicos han sido asociados con altos grados de resistencia

a IP ocasionan lo mismo para SQV. Si embargo deben realizarse estudios de susceptibilidad antes de usar SQV/r como terapia de rescate cuando otras opciones están disponibles.

❖ **MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A ENFUVIRTIDE**

gp41 mutaciones puntuales en las posiciones 36 a 45

Con la excepción de N42S como un polimorfismo que ocurre en alrededor del 15% de los virus a partir de pacientes vírgenes a EFN, las posiciones 36-45 se preservan. Las mutaciones relacionadas a EFN mejor caracterizadas son (G36D/E/S, V38A/M/E, Q40H, y N43D) reducen la susceptibilidad a EFN cerca de 10 a 20 veces. Las mutaciones puntuales siempre están presentes durante la falla virológica primaria y aparecen rápidamente en pacientes tratados con EFN sin otras drogas con actividad ARV.

gp41 mutaciones puntuales dobles y triples entre las posiciones 36 a 45

Los virus que contienen 2 o más mutaciones en esta región siempre emergen en personas bajo terapia con EFN por varios meses. Estos virus suelen contener al menos una mutación puntual en esta región. (e.j., mutaciones en las posiciones 42 a 45). La presencia de 2 o más mutaciones pueden reducir la susceptibilidad a EFN 100 veces.

Mutaciones de la gp 41 fuera de las posiciones 36-45

Pueden contribuir ocasionalmente a disminuir la susceptibilidad en combinación con las mutaciones previas.

Tropismo de correceptores y otras variantes de la envoltura viral

Los cambios no relacionados con la gp41 no han mostrado influir convincentemente en la susceptibilidad a EFN. Sin embargo los sitios de recepción de EFN pueden mostrar dinamismo e influir con los correceptores a CD4, Pudiendo influir en los procesos de actividad de EFN in vivo.

Usos Clínicos

Terapia Inicial

EFN no se recomienda para terapia inicial excepto en individuos que están afectados por virus con Resistencia primaria y requieran tratamiento urgente para controlar la inmunosupresión.

Terapia de 2da línea.

EFN no se recomienda como tratamiento de 2da línea, excepto en individuos afectados con virus con Resistencia primaria a múltiples fármacos, o Resistencia 2aria de alto grado a ITRAN o IP.

Terapia de Rescate

EFN se recomienda como régimen de rescate en individuos con inmunosupresión avanzada, que no se puede alcanzar supresión viral sostenida en regímenes con ITRAN's e IP. Se puede utilizar en los siguientes casos (i) aquellos infectados con virus que contienen altos grados de Resistencia a ITRAN's e IP, y quienes están en alto riesgo de desarrollar rápidamente falla a tratamiento con estos esquemas.; (ii) aquellos infectados con virus que contengan moderados a altos grados de Resistencia a los fármacos de 3 clases, y que son candidatos a beneficiarse de cambios en los ITRAN's o IP que utilizan (e. j., cambiar de LPV/r, por una intensificación con un 3er ITRAN), y (iii) aquellos infectados con virus que contienen altos grados de resistencia a fármacos de 3 clases y que estén con inmunosupresión avanzada y alto riesgo de infecciones oportunistas. Otros que pueden beneficiarse son los individuos en menos riesgo de falla virológica con EFN que con otros fármacos.

JUSTIFICACION:

El objetivo del tratamiento antirretroviral es permitir una mejor calidad de vida al paciente con VIH, disminuir la morbilidad y mortalidad, esto a través de asegurar una carga viral indetectable y un conteo de linfocitos CD 4 que disminuya la presencia de infecciones oportunistas, La detección de las mutaciones del virus VIH-1 que confieren resistencia a antirretrovirales presentes en nuestra población de pacientes en un principio establece el comportamiento de esta drogorresistencia en el grupo que esta bajo tratamiento, por otra parte nos orienta a la toma de decisiones de los esquemas a manejar en estos pacientes.

El poder establecer un tratamiento antirretroviral específico que conlleve a alcanzar estas metas establecidas por bases científicas, puede mejorar la calidad de atención a estos pacientes además de optimizar costos para la institución.

MATERIAL Y METODOS: Se realiza una investigación documental del archivo clínico obteniendo los genotipos de pacientes mayores de 13 años con falla terapéutica (puesto que la OMS define a esta edad como punto de cohorte para la elaboración de guías de tratamiento del VIH en adultos) hombres y mujeres de la clínica de VIH registrados al mes de junio de 2010, del Hospital 1° de Octubre ISSSTE, para detectar las mutaciones presentes en estos pacientes, para obtener una estadística actual sobre el estado que guardan las mutaciones dentro de esta población.

Material humano el investigador y el investigador asociado, en cuanto al método se emplearan las bases del método científico.

Objetivo general: Reportar la frecuencia y tipo de las mutaciones del virus VIH-1 que confieren resistencia antirretroviral en la población de pacientes de la clínica de VIH del Hospital.

Objetivos específicos: Facilitar la elaboración de los regímenes antirretrovirales mas adecuados para esta poblacion.

Reportar la frecuencia de los factores que determinan la aparición de drogorresistencia.

Descripción del Diseño:

1.- Tipo de investigación:	Observacional
2.- Tipo de diseño:	Descriptivo
3.- Método de observación:	Retrospectivo
4.- Tipo de análisis:	Analítico
5.- Temporalidad:	Retrospectivo

Grupo de estudio: Expedientes de pacientes de la clínica de VIH con genotipo VIH-1.

Criterios de inclusión: Pacientes que cuenten con genotipo VIH-1.

Criterios de exclusión: Pacientes menores de 13 años o sin genotipo VIH-1.

Tamaño de la muestra: Por conveniencia se incluirán todos los expedientes de pacientes de la clínica de VIH del Hospital 1° de Octubre registrados al 1° de junio de 2010 cumplan con la siguiente información:

- I. Edad del paciente Mayor de 13 años
- II. Prueba de Western Blot con diagnostico de VIH
- III. Carga viral
- IV. CD4
- V. Panel de drogorresistencia (Genotipo)
- VI. Historia de Esquemas retrovirales previos.

Cédula de recolección de datos: Se anexa el formato donde se recogen las variables que fueron determinadas en este estudio (Ver anexo 1)

VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de Medición	Respuesta
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Genero biologico del individuo	Cualitativa nominal simple	Sexo	M: masculino F: femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona	Años cumplidos hasta el momento actual	Cuantitativa nominal continua	Años	18, 19, 20, años
Escolaridad	Años de estudio de una persona	Grado de estudios alcanzado por una persona	Cualitativa Nominal continua	Basica Medio Superior	Maestria
Movilidad Geografica	Desplazamiento geográfico a lugares diferentes al de origen o radicación ocasionado por actividades laborales, de estudio, o recreación	Realización previa o actual de viajes con motivos laborales, académicos o de recreación.	Cualitativa nominal simple	Ausente o Presente	SI/NO
Cd 4	Linfocitos con inmunofenotipo CD4	Conteo de linfocitos CD4 mediante citometria de flujo al momento de la detección de drogorresistencia	Cuantitativa Ordinal nominal discreta	Celulas	425 celulas
Carga viral	Numero de replicas presentes del virus de VIH	Numero de copias presentes en suero de los pacientes con VIH al momento de detección de drogorresistencia	Cuantitativa nominal continua	Copias	40,000 copias
Diagnostico de VIH	Persona contagiada por el virus del VIH	Paciente (+) a prueba serológica confirmatoria para VIH	Cualitativa nominal simple	Positivo	Positivo ó Negativo
Tiempo de Dx VIH	Años de evolución de la enfermedad	Años que han transcurrido desde el diagnostico de VIH a la fecha	Cuantitativa nominal continua	Años	3 años
IVSA	Edad de inicio de vida sexual activa	Años de edad en que el paciente sostuvo su primera relación sexual	Cuantitativa nominal simple	Años	14 años
Numero de parejas sexuales	Numero de personas con las que el paciente ha tenido relaciones sexuales	Cantidad de personas que han tenido contacto sexual con el paciente a lo largo de su vida	Cuantitativa nominal continua	Numero	3 parejas
Esquemas retrovirales previos	Grupo de fármacos antirretrovirales con actividad sinérgica	Combinación de Medicamentos antirretrovirales que el paciente ha tomado previamente	Cuantitativa ordinal continua	Esquemas retrovirales	1,2,3,4 esquemas
Adherencia al tratamiento	Porcentaje de tomas adecuadas de los medicamento	Porcentaje de apego adecuado a la toma en tiempo y forma de los antirretrovirales	Cuantitativa nominal continua	Porcentaje	80%
MUTACION QUE CONFIERE RESISTENCIA A RETROVIRALES	Alteración genética que confiere resistencia a un antirretroviral	Presencia de alteración genética del virus de VIH que ocasiona resistencia a los esquemas antirretrovirales	Cualitativa nominal simple	SI/NO	SI/NO

Calendario de actividades:

Desde el 1ro de mayo del 2010 hasta el 31 de julio del 2010 se desarrollara el protocolo. Durante la primera semana de julio se realizará el análisis estadístico de los datos obtenidos, para finalmente en la primera semana del mes de agosto del 2010 entregar resultados.

PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION & METODOS MATEMATICOS PARA EL ANALISIS DE LOS DATOS

Software La información extraída del instrumento de captación de la información (Anexo) será codificada y capturada en una base de datos del programa informativo "EXCEL" Posteriormente a revisión y limpieza de los datos se procederá a un análisis exploratorio de las variables. Si es necesario las variables serán recodificadas para su análisis definitivo. Y se procederá a la realización de gráficos representativos de la estadística obtenida.

ASPECTOS ETICOS.

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio se clasifica como "con riesgo mínimo". La información obtenida para este estudio será estrictamente confidencial y será utilizada únicamente con fines de investigación. Los resultados de este estudio serán comunicados a las autoridades de la Institución, como son la Jefatura de Enseñanza e Investigación, así mismo se informará a la coordinación de cada especialidad. CARÁCTER DE CONFIDENCIALIDAD.

RECURSOS:

Humanos: El investigador responsable y el asociado.

Físicos: archivo clínico, computadora, scanner y software.

Financiamiento: Personal.

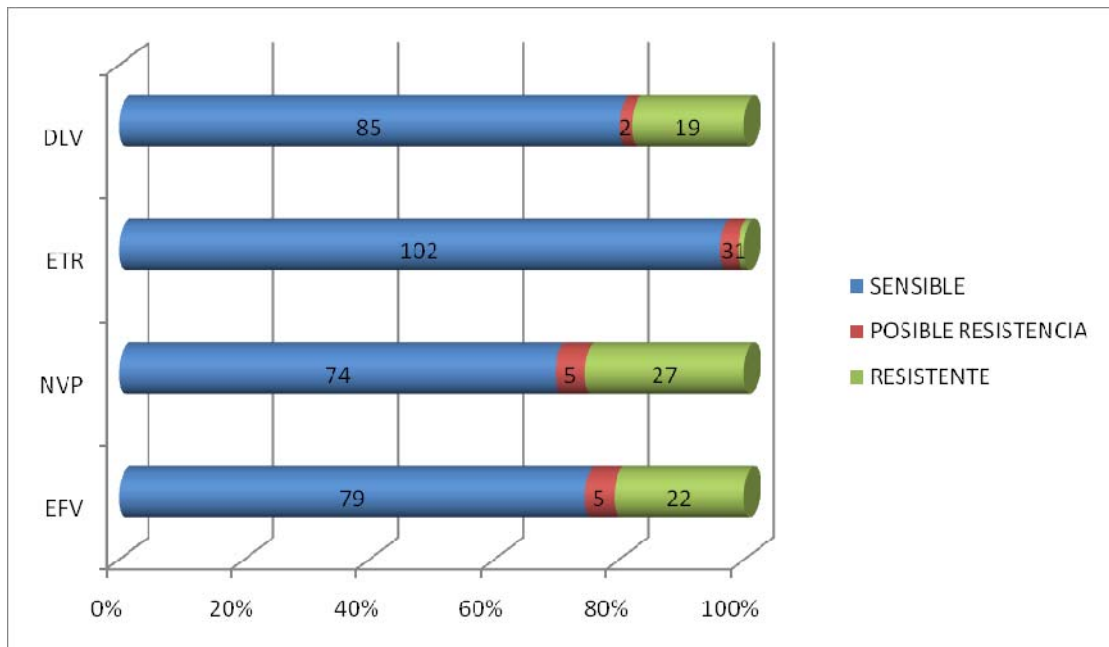
DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Características de la población: Fueron revisados un total de 106 expedientes útiles para el estudio por contar con Genotipo (19.8%) del total de los pacientes de la clínica de VIH. La distribución por genero de la población se distribuyo en 100 expedientes de pacientes del sexo masculino (94%) y 6 expedientes de pacientes del sexo femenino (6%) con una edad promedio de la muestra de 45.9 años, un tiempo de evolución de su enfermedad al momento de este estudio de 9.6 años, Inicio de vida sexual activa promedio de 16 años, con escolaridades para el nivel básico de 11%, nivel medio 72% y superior 22%.

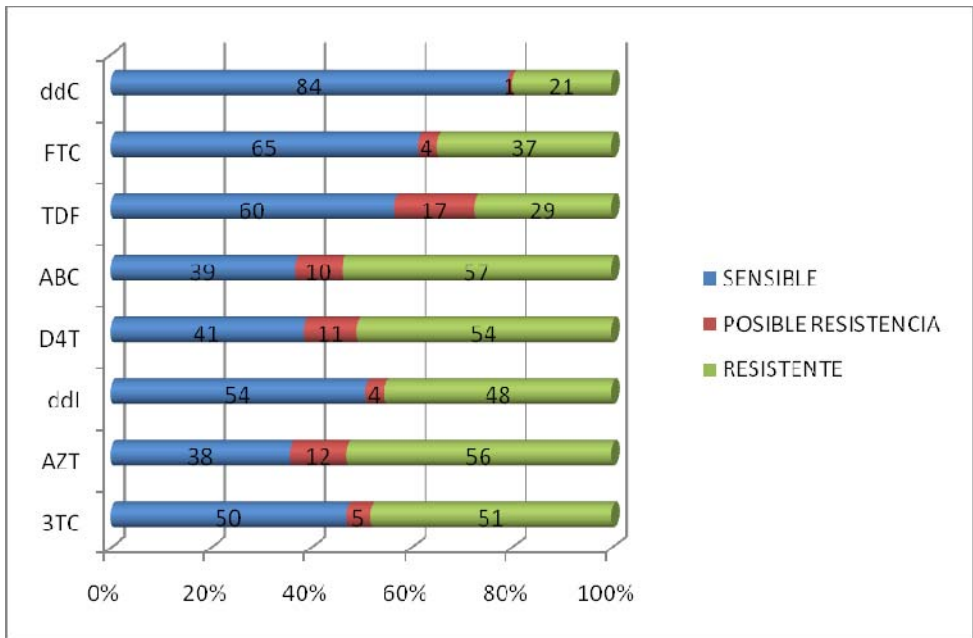
Esquemas y tratamiento previo al Genotipo: Durante el tiempo de evolución de la enfermedad estos pacientes han recibido un promedio de 5 esquemas antirretrovirales, los cuales fueron modificados principalmente por varias causas: efectos secundarios, toxicidad de los fármacos, o falla terapéutica, con una media desde el tiempo de diagnostico de la enfermedad hasta la realización de la prueba de genotipo de 6 años en promedio, durante este tiempo el tratamiento farmacológico no fue necesario o se realizo empíricamente hasta la aparición de falla terapéutica.

Presencia de mutaciones y resistencia a medicamentos: Las graficas 1,2 y 3 hacen referencia a la incidencia de resistencia, probable resistencia y susceptibilidad a los antirretrovirales. La grafica 4 reporta la incidencia de las mutaciones más frecuentes en la población estudiada.

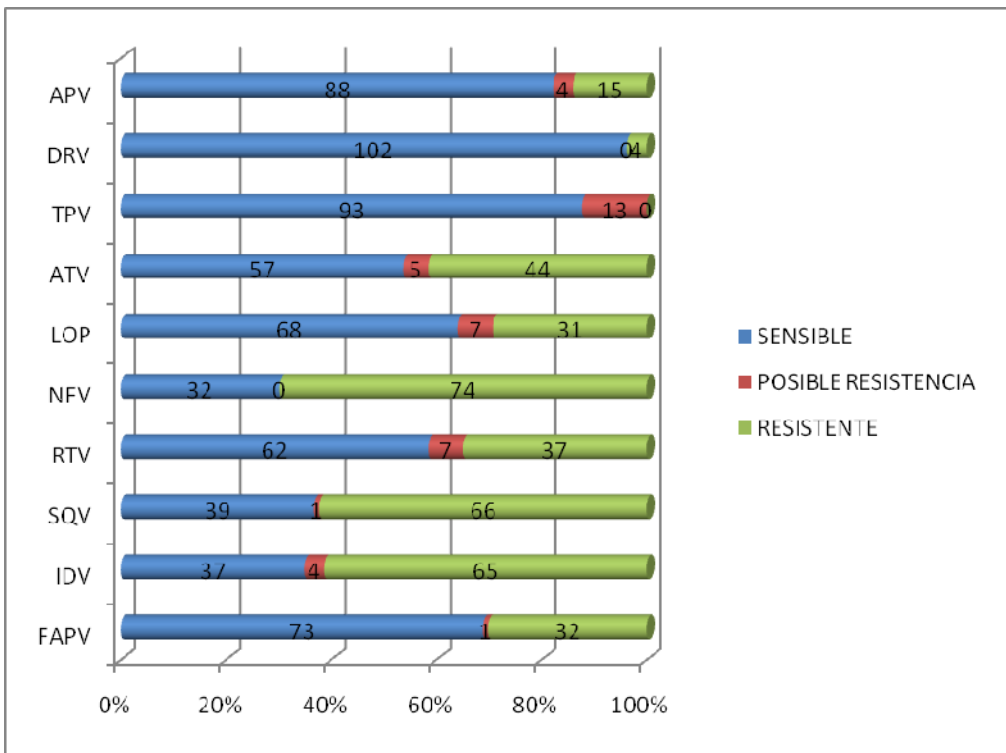
GRAFICA 1 SENSIBILIDAD DE LA POBLACION A ITRNN



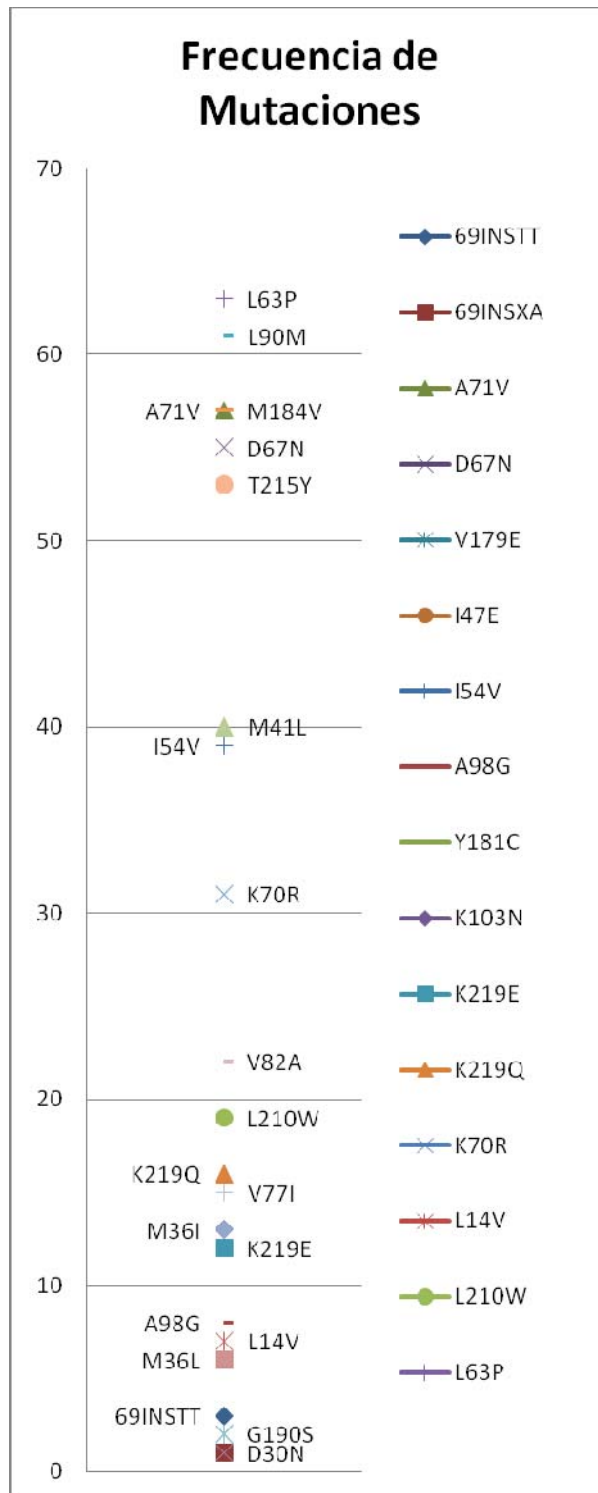
Grafica 2 SENSIBILIDAD DE LA POBLACION A ITRAN' s



Grafica 3 Sensibilidad de la población a INHIBIDORES DE PROTEASA



Grafica 4 Incidencia de las Mutaciones más frecuentes



CONCLUSIONES

1.- Idealmente los esquemas antirretrovirales en la actualidad, deberían instituirse contando con un genotipo al momento del diagnóstico, lo anterior con el fin de detectar posibles mutaciones en el paciente "naive", con lo que se podrían disminuir costos en el tratamiento a largo plazo, al evitar el uso de drogas que se conoce fracasarán desde el inicio del tratamiento, además de disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad lo cual se reflejaría en la calidad de vida de los pacientes, además de contribuir al ahorro de recursos a la Institución.

2.- Los pacientes de la clínica de VIH no tienen acceso a la realización de genotipo dentro de los laboratorios de la Institución, el apoyo de laboratorios farmacéuticos ha permitido la realización de genotipos en pacientes con datos de resistencia, que en general han recibido varios esquemas ARV.

3.- Las mutaciones más frecuentes en nuestra población coinciden con lo reportado en la literatura, ocupando los primeros lugares: las mutaciones L63P, M184V, L90M, D63N, K103N, T215Y, A71V, M41L, I54V, K70R, INST 69, V82A, L210W. La interpretación y las implicaciones en cuanto a resistencia, posible resistencia y susceptibilidad se explican dentro de nuestro marco teórico.

4.- Recapitulando los principales fármacos a los cuales se encuentra **resistencia** en los genotipos, por orden de frecuencia (de mayor a menor) y de acuerdo al grupo farmacológico son:

- a) **ITRAN:** ABC, AZT, d4T, 3TC, ddI, FTC, TDF, ddC.
- b) **ITRNN:** NVP, EFV, DLV, ETR.
- c) **IP:** NFV, SQV, IDV, ATV, RTV, fAPV, LOP, DRV, TPV.

5.- Los principales fármacos a los cuales se encuentra **sensibilidad** en los genotipos, por orden de frecuencia (de mayor a menor) y de acuerdo al grupo farmacológico son:

- a) **ITRAN:** ddC, FTC, TDF, ddI, 3TC, d4T, ABC, AZT.
- b) **ITRNN:** ETR, DLV, EFV, NVP.
- c) **IP:** DRV, TPV, APV, fAPV, LOP, RTV, ATV, SQV, IDV, NFV.

Esta información es de invaluable valor para apoyo de los nuevos esquemas

6.- La literatura universal menciona una incidencia de 5% de multidrogorresistencia en pacientes "naive" la incidencia de multidrogorresistencia en nuestra población es del 88% destacamos que las características de estas poblaciones no son comparables entre sí.

7.- Los genotipos en los cuales no aparecen mutaciones que generen resistencia o probable resistencia deben ser interpretados con cautela ante la posibilidad de mutaciones "ocultas.", por lo que siempre se tiene que tomar en cuenta la historia de antirretrovirales en cada paciente, antes de tomar la decisión de cambiar tratamiento, ya que si hubo falla con alguna droga específica, muy posiblemente volverá a fallar si es reinstalada. Es importante revisar genotipos anteriores, ya que en ellos pueden aparecer mutaciones que marcan determinadas resistencias y que posiblemente al cabo de meses o años de otro tratamiento, quedan ocultas en genotipos ulteriores.

8.- Los genotipos reportaron alta incidencia en cuanto a sensibilidad para fármacos que hoy en día están fuera de los esquemas (por ej.) ddC que casi no se usa por toxicidad. Lo mismo sucede para el caso de NFV que actualmente está fuera del mercado desde hace 3 años. Amprenavir (APV) está fuera de los esquemas por mala farmacodinamia a nivel de su absorción, por lo que actualmente ha sido sustituido por el Fosamprenavir que tiene una muy buena absorción y se convierte en Amprenavir, que es la sal metabólicamente activa.

9.- DRV, FTC y TDF y RALTEGRAVIR son punta de lanza en los esquemas de tratamiento de rescate actual y se presentan como fármacos con baja resistencia entre nuestra población. El relativamente poco tiempo en el mercado y su disposición reciente para uso en nuestros pacientes, pueden explicar estas cifras, se requerirán de estudios de seguimiento con nuevos genotipos para averiguar el desarrollo de mutaciones en el futuro.

10.- Este trabajo se enriquecería a futuro si se considerara el nivel sérico de los fármacos sin embargo los costos limitan su realización en el actual.

11.- Las principales causas de resistencias identificadas en el grupo de estudio.

- a) Falta de adherencia.
- b) Posibilidad de mutaciones en pacientes "naive", es decir que el virus contagiado tenía resistencias previas.
- c) Intolerancia gástrica.
- d) Mala absorción por problemas gastrointestinales. .
- e) Depresión.

12.- Afortunadamente el arsenal terapéutico en nuestra clínica es muy amplio, actualmente se cuenta con un inhibidor de Integrasa (Raltegravir) y un inhibidor de fusión (Enfuvirtide) ambos potentes inhibidores virales que pueden ser de gran valor para el rescate de pacientes en falla o multidrogorresistencia, la adecuada interpretación del significado de las mutaciones optimiza la prescripción de estos fármacos.

13.- Pese a que el presente trabajo representa una estadística de nuestra población, el tratamiento debe ser estricta y detalladamente individualizado.

Bibliografía:

1. Streicher HZ, Reitz MS Jr, Gallo RC. Human Immunodeficiency viruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 1874-87.
2. Levy JA. HIV and pathogenesis of AIDS. Washington DC: ASM; 1998.
3. Chinen J, Shearer WT. Molecular virology and immunology of HIV infection. *J Allergy Immunol.* 2002; 110:189-98.
4. Wyatt R, Sodroski J. The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. *Science.* 1998; 280:1884-9.
5. Klenerman P, Wu Y, Phillips R. HIV: current opinion in escapology. *Curr Opin Microbiol.* 2002; 5:408-13.
6. AIDS Epidemic Update 2009 en <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2009/default.asp>. acceso_24_noviembre_2009
7. ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de VIH/SIDA 2008. Estimaciones 2007.
8. Registro Nacional de SIDA y VIH, DGAE/CENAVECE/SS.
9. Base de Datos de Defunciones INEGI/SS.
10. Poblaciones específicas del Consejo Nacional de Población (CONAPO).
11. Sande MA, Gilbert DN, Moellering RC: The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy, 2002: 2-4.
12. Osmond DH. Epidemiology and Transmission. En: Cohen PT, Sande MA, Volberding PA. The AIDS Knowledge base. Third edition, San Francisco, 1999. The HIV InSite version (<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp>).
13. Lazzarin A, Saracco A, Musicco M, et al. Man to woman sexual transmission of the human immunodeficiency virus. Risk factors related to sexual behaviour, man`s infectiousness, and woman`s susceptibility. Italian Study Group on HIV heterosexual transmission. *Arch Intern Med* 1991; 151:2411-6.
14. Padian NS. Recent findings about the heterosexual transmission of HIV and AIDS. *Curr Op Infect Dis* 1998; 11:9-12.
15. Quinn TC, Waver MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 342:921-5.
16. Haase AT. Population biology of HIV-1 infection: viral and CD4+ T cell demographics and dynamics in lymphatic tissues. *Annu Rev Immunol* 1999; 17:625-56.
17. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125:257-64.
18. Pedersen C, Lindhart B, Jensen B, et al. Clinical course of primary HIV infection consequences for subsequent course of infection. *Br Med J* 1989; 299:154-7.
19. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune response with the initial viral control in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 1994; 68:4650-5.
20. Soriano V, Benito J, Martín R y del Romero J. Cofactores. Progresores rápidos y lentos. En V. Soriano y J. González-Lahoz. Manual del sida. Barcelona: Permanyer S.A.; 2001. p. 146-57.
21. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma Viral Load and CD4+ Lymphocytes as Prognostic Markers of HIV-1 Infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946-54.
22. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span and viral generation time. *Science* 1996; 271:1582-6.
23. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373:123-6.
24. Pineda J, Rubio A, Macías J y Leal M. Reconstitución inmune. En V. Soriano y J. González-Lahoz. Manual del sida. Barcelona: Permanyer S.A.; 2001. p. 478-94.
25. Connick E, Lederman M, Kotzin B, et al. Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship to virologic response. *J Infect Dis* 2000; 181:358- 63.
26. Soriano V, Gutiérrez M, Bravo R, González-Lahoz J. Diagnóstico serológico de la infección por VIH-1. *Rev Clin Esp* 1994; 194:558-67.
27. Constantine N, van der Groen G, Belsey EM, Tamashiro H. Sensitivity of HIV-antibody assays determined by seroconversion panels. *AIDS* 1994; 8:1715-20.

28. Weber B, Gürtler L, Thorstensson R, et al. Multicenter evaluation of a new automated fourth-generation human immunodeficiency virus screening assay with a sensitive antigen detection module and high specificity. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1938-46.
29. U.S. Center for Disease Control and Prevention. Update: HIV counseling and testing using rapid tests. United States 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47:211-5.
30. Phillips S, Granade TC, Pau CP, Candal D, Hu DJ, Parekh BS. Diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection with different subtypes using rapid tests. *Clin Diag Lab Immunol* 2000; 7: 698-9.
31. Ramalingam S, Kannangai R, Raj A, Jesudason MV, Sridharan G. Rapid particle agglutination test for human immunodeficiency virus: hospital-based evaluation. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1553-4.
32. Oelemann WMR, Lowndes CM, Verissimo da Costa GC, et al. Diagnostic detection of human immunodeficiency virus type 1 antibodies in urine: a brazilian study. *J Clin Microbiol* 2002; 40:881-5.
33. World Health Organization. AIDS: proposed WHO criteria for interpreting results from western blot assays for HIV-1, HIV-2, and HTLV-I/HTLV-II. *Wkly Epidemiol Rep* 1990; 37:281-8.
34. Genesca J, Wai-Kuo S, Alter JB, What do western blot indeterminate patterns for HIV mean in EIA negative blood donors? *Lancet* 1989; 343:1023-6.
35. Dewar R, Sarmiento M, Lawson E, et al. Isolation of HIV-1 from plasma of infected individuals: an analysis of experimental conditions affecting successful virus propagation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:822-8.
36. Pascual A, Cachafeiro A, Funk ML, Fiscus SA. Comparison of an assay using signal amplification of the heat-dissociated p24 antigen with the Roche Monitor human immunodeficiency virus RNA assay. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2472-5.
37. Machuca A, Gutiérrez M, Mur A, et al. Quantitative p24 antigenemia for monitoring response to antiretroviral therapy in IV-1 group O infected patients. *Antiviral Therapy* 1998; 3:187-9.
38. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-191.
39. Delta. Delta: A randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996;348:283-291.
40. Palella FJ, Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
41. Bozzette SA, Joyce G, Mccaffrey DF, et al. Expenditures for the care of HIV-infected patients in the era of highly antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2001;344:817-823.
42. Siciliano JD, Siciliano RF. Latency and viral persistence in HIV-infection. *J Clin Invest* 2000; 106:823.
43. Dornadula G, Zhang H, VanUiter B, et al. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive highly active antiretroviral therapy. *JAMA* 1999;282:1627-1632.
44. Zang L. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999;340:1605-1613.
45. Finzi D, Blankson J, Siciliano JD. Latent infection of CD4+T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999;5:512-517.
46. Gatell, JM. La Infección VIH: ¿erradicarla o controlarla? *Med Clin (Barc)* 1999;113:741-42.
47. Mellors J, Munoz AM, Giorgi JV. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126: 946-954.
48. Lucas GM, Chaisson RE, More RD, et al. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic. Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999; 131:81-87.
49. Landerberger B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort study. Lancet* 1999; 353: 863-868.
50. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;31: 1873-1880.

51. Lederberger B, Egger M, Evard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999;282: 2220-2226.
52. Garcia F, Vidal C, Plana M, et al. Residual low-level virus replication could explain discrepancies between viral load and CD4 + cell response in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30:392-394.
53. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4 cell count in HIV-infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Swiss HIV Cohort Study. Lancet* 1998;351: 723-724.
54. Carpenter Ch CJ, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283: 381-390.
55. Henry K. The case for more cautions, patients-focused antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132:306-311.
56. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-9.
57. Phair JP, Mellors JW, Detels R, et al. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:2455-59.
58. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001;286:2560-2567.
59. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. July, 2003. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
60. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter Ch CJ, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV Infection in 2002. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002; 288:222-235.
61. Rafael Rubio, Juan Berenguer, José M. Miro, et al. GESIDA/Plan Nacional del SIDA: recomendaciones sobre terapia antirretroviral en adultos con Infección VIH en el año 2002. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 244-303.
62. Staszewski S, Morales-Ramirez J, et al. Efavirenz plus zidovudine and Lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341:1865-1873.
63. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study) *Antiviral Ther* 2002; 7: 81-90.
64. Bartlett JA, DeMasi R, Quin J, Moxhan C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001; 15: 1569-1577.
65. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine- zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults:a randomized equivalence trial. *JAMA* 2001;285:1155-1163.
66. Truchis P, Force G, Welker Y, et al. Efficacy and safety of a quadruple combination Combivir+ Abacavir+ Efavirenz régime in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adults: La Francilienne. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31: 178-182.
67. Lori F, Lisziewicz J. Structured treatment interruptions for the management of HIV infection. *JAMA* 2001; 286:2981-2987.
68. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001; 344:472-480 .
69. Taffé P, Rickenbach M, Hirschel B, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. *AIDS* 2002;16:745-755.
70. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1 infected patients receiving concurred treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. *Ann Intern Med* 2001;155: 954-964.
71. Paredes R, Mocroft A, Kirk O, et al. Predictors of virological success and ensuing failure among HIV+ patients starting HAART in Europe . Results from the EuroSIDA Study. *Arch Intern Med* 2000;160: 1123-1132.
72. Moore AL, Youle M, Lipman M, et al. Raised viral load in patients with viral suppression on highly active antiretroviral therapy: transient increase or treatment failure ? *AIDS* 2002; 16: 615-618.

73. Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia (Blips) in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS* 2002;16:2035-2041.
74. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133:21-30.
75. Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Diez A. Adherence and effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Arch Intern Med* 1998; 158:1955.
76. Khoo SH, Gibbons SE, Back DJ. Therapeutic drug monitoring as a tool in treating HIV infection. *AIDS* 2001; 15 (Suppl 5) : S171-81.
77. Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, et al. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002; 16:551-560.
78. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001; 15:1517-1526.
79. Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antela A, Rivero A, Arribas JR. Simplificación del tratamiento antirretroviral. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (sup 2): 48-57.
80. E. Martinez, D. Podzamczar, E. Ribera, et al. Switching protease inhibitors to Nevirapine, Efavirenz or Abacavir: A Randomized, Multicenter, Open-label, Simplification Trial. 9th Conference on Retrovirus and opportunistic infections, Seattle 2002, LB 17.
81. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, et al. Highly active antiretroviral therapy decrease mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001;135:17-26.
82. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss Cohort Study. *Lancet* 2000; 356:1800-1805.
83. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001;344:984-996.
84. Shelburne SA, Mail RJ, Rodríguez-Barradas MC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:213-227.
85. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2195-2199.
86. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the havana trial. *AIDS* 2002; 16: 209-218.
87. Meynard J-L, Vray M, Morand-Joubert L, et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS* 2002; 16: 727-736.
88. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; 16: 1257-1263.
89. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and Immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral drug therapy in HIV-Infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001; 344: 472-480.
90. R Rubio, M Torralba, F Pulido, et al. Immunologic and virologic response to MegaHAART salvage therapies containing Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) plus seconde protease inhibitor for highly experienced HIV-infected patients. XIV International AIDS Conference, July 7-12, 2002 Barcelona, Spain, Abstract B10356.
91. Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, et al. Benefits of treatment interruption (TI) in patients with multiple therapy failure, CD4 < 200/mm³ and HIV RNA > 50000 copias/ml (GGGHAART ANRS 097). XIV International AIDS Conference, July 7-12, 2002 Barcelona, Spain, Abstract WePeB 5887.
92. Lalezari J, Cohen C, Eron J, et al. Forty eighth week análisis of patient receiving T-20 as a component of multidrug salvage therapy. Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa. Abstract LbPp116.
93. Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D. A week 48 assesment of a randomized controlled, openlabel phase II Trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NNRTI-naïve patients infected with HIV-1. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002 Seattle, Washington, Abstract 418-W.

94. Emery S, Capra WB, Cooper DA, et al. Pooled análisis of 3 randomized , controlled trials of interleukin-2 therapy in adult human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2000;182:428-434.
95. Stellbrink HJ, Lunzen JV, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS* 2002;16:1479-1487.
96. Arrizabalaga J, Alcamí J, Dalmau D, Delgado R, Miró JM, Soriano V. Herramientas del laboratorio para individualizar el tratamiento: resistencias y niveles de fármacos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(Supl2): 29-34.
97. Torre D, Tambini R. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: A meta-analysis study. *HIV Clin Trials* 2002; 3:1-8
98. Tuske S, Sarafianos S, Vlarke AD, et al. Crystal structure of HIV-1 RT with template-primer terminated with the acyclic nucleotide RT inhibitor tenofovir suggests mechanisms of evading resistance. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Abstract 44.
99. Peters S, Muñoz M, Yerly S, et al. Resistance to nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors mediated by HIV-1 p6 protein. *J Virol.* 2001; 75: 9644-9653.
100. Bleiber G, Muñoz M, Ciuffi A, et al. Individual contributions of mutant protease and reverse transcriptase to viral infectivity, replication and protein maturation of antiretroviral drug-resistant HIV-1. *J Virol* 2001; 75: 3291-3300.
101. Cohen Stuart JW, Wensing AM, Kovacs C, et al. Transient relapses ("blips") of plasma HIV RNA levels during HAART are associated with drug resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 28:105-113.
102. Martinez-Picado J, DePasquale MP, Kartsonis N, et al. Antiretroviral resistance during successful therapy of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Proc Ntnl Acad Sci U S A.* 2000; 97:10948-10953.
103. Hermankova M, Ray SC, Ruff C, et al. HIV-1 drug resistance profiles in children and adults with viral load of less than 50 copies/mL receiving combination therapy. *JAMA.* 2001; 286:196-207.
104. Meaden E, Hoggard P, Newton P, et al. Reduced accumulation of ritonavir and saquinavir in PBMCs in vivo is associated with increased P-gp and MRP-1 expression in HIV-infected individuals. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Abstract 127.
105. De Pasquale MP, Olson D, Hicks J, Scadden D, D'Aquila R. P-glycoprotein expression on primary cells and HIV-1 infectivity in vitro. *Antiviral Ther.* 2001; 6 (suppl 1): 41-42. Abstract 52.
106. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, et al. for the Swiss HIV Cohort Study. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet.* 2002;359:30-36.
107. Martinez-Picado J, Morales-Lopetegi K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS.* 2002;16:895- 899.
108. Zala C, Salomon H, Ochoa C, et al. Supervised treatment interruption (STI) following d4T/ddl/nevirapine initiated within 6 months of HIV seroconversion. Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 442.
109. Wensing AM, Keulen W, Buimer M, Brambilla D, Schuman R, Boucher C. The enva-3 worldwide evaluation study shows extensive differences in interpretation on HIV-1 genotype analysis. 41st Interscience Conference in Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001 (Abstract I-1323).
110. Shafer RW, Gonzales MJ, Brun-Vezinet F. Online comparison of HIV-1 drug resistance algorithms identifies rates and causes of discordant interpretations. *Antivir Ther* 2001; 6(Suppl 1): 101.
111. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS.* 2002; 16:209-218.
112. Shafer RW. Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15 (4): 247-277.

113. Gatell JM, Blanco JL, Alcamí J, et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 53-60.
114. Comisión asesora sobre resistencias a los antirretrovirales. Las resistencias a los fármacos antirretrovirales: utilización de los tests en la práctica asistencial. Informe de secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Disponible en <http://www.msc.es/sida/novedades/home.htm>, 2000.
115. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (6): 244-303.
116. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med*. 2001; 134:440-450.
117. Ait-Khaled, M., A. Rakik, P. Griffin, A. Cutrell, M.A. Fischl, N. Clumeck, S.B. Greenberg, R. Rubio, B.S. Peters, F. Pulido, J. Gould, G. Pearce, W. Spreen, M. Tisdale, and S. Lafon. 2002. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase during therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in HIV-1-infected adults with no prior antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 7: 43-51.
- 118.-Balestre, E., M. Dupon, S. Capdepon, R. Thiebaut, S. Boucher, H. Fleury, F. Dabis, and B. Masquelier. 2006. Virological response to HIV-1 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors-based, tenofovir DF-including regimens in the ANRS Aquitaine Cohort. *J Clin Virol* 36: 95-99.
- 119.- Bartlett, J.A., J. Johnson, G. Herrera, N. Sosa, A. Rodriguez, Q. Liao, S. Griffith, D. Irlbeck, and M.S. Shaefer. 2006. Long-Term Results of Initial Therapy With Abacavir and Lamivudine Combined With Efavirenz, Amprenavir/Ritonavir, or Stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*.
- 120.- Berkhout, B., N.K. Back, A. de Ronde, S. Jurriaans, M. Bakker, N.T. Parkin, and L. van der Hoek. 2006. Identification of alternative amino acid substitutions in drug-resistant variants of the HIV-1 reverse transcriptase. *Aids* 20: 1515-1520.
- 121.- Brun-Vezinet, F., D. Descamps, A. Ruffault, B. Masquelier, V. Calvez, G. Peytavin, F. Telles, L. Morand-Joubert, J.L. Meynard, M. Vray, and D. Costagliola. 2003. Clinically relevant interpretation of genotype for resistance to abacavir. *AIDS* 17: 1795-1802.
- 122.- Chappey, C., T. Wrin, S. Deeks, and C. Petropoulos. 2003. Evolution of amino acid 215 in HIV-1 reverse transcriptase in response to intermittent drug selection HIVDRW2003.
- 123.-Clevenbergh, P., M. Kirstetter, J.Y. Liotier, M. Dupon, P. Philibert, C. Jacomet, E. Cua, N. Montagne, J.C. Schmit, and P. Dellamonica. 2002. Long-term virological outcome in patients infected with multi-nucleoside analogue-resistant HIV-1. *Antivir Ther* 7: 305-308.
- 124.- de Ronde, A., M. van Dooren, L. van Der Hoek, D. Bouwhuis, E. de Rooij, B. van Gemen, R. de Boer, and J. Goudsmit. 2001. Establishment of new transmissible and drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 wild types due to transmission of nucleoside analogue-resistant virus. *J Virol* 75: 595-602.
- 125.- DeJesus, E., G. Herrera, E. Teofilo, J. Gerstoft, C.B. Buendia, J.D. Brand, C.H. Brothers, J. Hernandez, S.A. Castillo, T. Bonny, E.R. Lanier, and T.R. Scott. 2004. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 39: 1038-1046.
- 126.- Delaugerre, C., M. Mouroux, A. Yvon-Groussin, A. Simon, F. Angleraud, J.M. Huraux, H. Agut, C. Katlama, and V. Calvez. 2001. Prevalence and conditions of selection of E44D/A and V118I human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase mutations in clinical practice. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 946-948.
- 127.- Delaugerre, C., L. Roudiere, G. Peytavin, C. Rouzioux, J.P. Viard, and M.L. Chaix. 2005. Selection of a rare resistance profile in an HIV-1-infected patient exhibiting a failure to an antiretroviral regimen including tenofovir DF. *J Clin Virol* 32: 241-244.
- 128.- Delaunay, C., F. Brun-Vezinet, R. Landman, G. Collin, G. Peytavin, A. Trylesinski, P. Flandre, M. Miller, and D. Descamps. 2005. Comparative selection of the K65R and M184V/I mutations in human immunodeficiency virus type 1-infected patients enrolled in a trial of first-line triple-nucleoside analog therapy (Tonus IMEA 021). *J Virol* 79: 9572-9578.
- 129.- Descamps, D., M. Ait-Khalid, C. Craig, S. Delarue, F. Damond, F. Collin, and F. Brun Vezinet. 2006. Rare selection of the K65R mutation in antiretroviral naive patients failing a first-line abacavir/lamivudine-containing HAART regimen. *Antivir Ther* 11: 701-705.
- 130.- Deval, J., B. Selmi, J. Boretto, M.P. Egloff, C. Guerreiro, S. Sarfati, and B. Canard. 2002. The molecular mechanism of multidrug resistance by the Q151M human immunodeficiency virus

- type 1 reverse transcriptase and its suppression using alpha-boranophosphate nucleotide analogues. *J Biol Chem* 277: 42097-42104.
- 131.- Eron, J., Jr., P. Yeni, J. Gathe, Jr., V. Estrada, E. DeJesus, S. Staszewski, P. Lackey, C. Katlama, B. Young, L. Yau, D. Sutherland-Phillips, P. Wannamaker, C. Vavro, L. Patel, J. Yeo, and M. Shaefer. 2006. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 368: 476-482.
- 132.- Feng, J.Y., F.T. Myrick, N.A. Margot, G.B. Mulamba, L. Rimsky, K. Borroto-Esoda, B. Selmi, and B. Canard. 2006. Virologic and enzymatic studies revealing the mechanism of K65R- and Q151M-associated HIV-1 drug resistance towards emtricitabine and lamivudine. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 25: 89-107.
- 133.- Gallant, J.E., A.E. Rodriguez, W.G. Weinberg, B. Young, D.S. Berger, M.L. Lim, Q. Liao, L. Ross, J. Johnson, and M.S. Shaefer. 2005. Early Virologic Nonresponse to Tenofovir, Abacavir, and Lamivudine in HIV-Infected Antiretroviral-Naive Subjects. *J Infect Dis* 192: 1921-1930.
- 134.- Gallego, O., C. d Mendoza, P. Labarga, C. Altisent, J. Gonzalez, I. Garcia-Alcalde, L. Valer, E. Valencia, and V. Soriano. 2003. Long-term outcome of HIV-infected patients with multinucleoside-resistant genotypes. *HIV Clin Trials* 4: 372-381.
- 135.- Garcia-Lerma, J.G., P.J. Gerrish, A.C. Wright, S.H. Qari, and W. Heneine. 2000. Evidence of a role for the Q151L mutation and the viral background in development of multiple dideoxynucleoside-resistant human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 74: 9339-9346.
- 136.- Garcia-Lerma, J.G., S. Nidtha, K. Blumoff, H. Weinstock, and W. Heneine. 2001. Increased ability for selection of zidovudine resistance in a distinct class of wild-type HIV-1 from drug-naive persons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 13907-13912.
- 137.- Gianotti, N., L. Galli, E. Boeri, A. De Bona, M. Guffanti, A. Danise, S. Salpietro, A. Lazzarin, and A. Castagna. 2006. The 118I reverse transcriptase mutation is the only independent genotypic predictor of virologic failure to a stavudine-containing salvage therapy in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41: 447-452.
- 138.- Girouard, M., K. Diallo, B. Marchand, S. McCormick, and M. Gotte. 2003. Mutations E44D and V118I in the reverse transcriptase of HIV-1 play distinct mechanistic roles in dual resistance to AZT and 3TC. *J Biol Chem* 278: 34403-34410.
- 139.- Goudsmit, J., A. de Ronde, E. de Rooij, and R. de Boer. 1997. Broad spectrum of in vivo fitness of human immunodeficiency virus type 1 subpopulations differing at reverse transcriptase codons 41 and 215. *J.Virol.* 71: 4479-4484.
- 140.- Gianotti, N., L. Galli, E. Boeri, A. De Bona, M. Guffanti, A. Danise, S. Salpietro, A. Lazzarin, and A. Castagna. 2006. The 118I reverse transcriptase mutation is the only independent genotypic predictor of virologic failure to a stavudine-containing salvage therapy in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41: 447-452.
- 141.- Girouard, M., K. Diallo, B. Marchand, S. McCormick, and M. Gotte. 2003. Mutations E44D and V118I in the reverse transcriptase of HIV-1 play distinct mechanistic roles in dual resistance to AZT and 3TC. *J Biol Chem* 278: 34403-34410.
- 142.- Hertogs, K., S. Bloor, V. De Vroey, C. van Den Eynde, P. Dehertogh, A. van Cauwenberge, M. Sturmer, T. Alcorn, S. Wegner, M. van Houtte, V. Miller, and B.A. Larder. 2000. A novel human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase mutational pattern confers phenotypic lamivudine resistance in the absence of mutation 184V. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 568-573.
- 143.- Iversen, A.K., R.W. Shafer, K. Wehrly, M.A. Winters, J.I. Mullins, B. Chesebro, and T.C. Merigan. 1996. Multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 strains resulting from combination antiretroviral therapy. *J.Virol.* 70: 1086-1090.
- Karrer, U., B. Ledergerber, H. Furrer, L. Elzi, M. Battegay, M. Cavassini, A. Gayet-Ageron, B.
- 144.- Hirschel, P. Schmid, M. Russotti, R. Weber, and R.F. Speck. 2005. Dose-dependent influence of didanosine on immune recovery in HIV-infected patients treated with tenofovir. *Aids* 19: 1987-1994.
- 145.- Kew, Y., L.R. Olsen, A.J. Japour, and V.R. Prasad. 1998. Insertions into the beta3-beta4 hairpin loop of HIV-1 reverse transcriptase reveal a role for fingers subdomain in processive polymerization. *J.Biol.Chem.* 273: 7529-7537.
- 146.- Kozal, M.J., K. Kroodsma, M.A. Winters, R.W. Shafer, B. Efron, D.A. Katzenstein, and T.C. Merigan. 1994. Didanosine resistance in HIV-infected patients switched from zidovudine to didanosine monotherapy. *Ann.Intern.Med.* 121: 263-268.

- 147.- Lacey, S.F. and B.A. Larder. 1994. Novel mutation (V75T) in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase confers resistance to 2',3'-didehydro-2',3'- dideoxythymidine in cell culture. *Antimicrob.Agents Chemother.* 38: 1428-1432.
- 148.- Larder, B.A., S. Bloor, S.D. Kemp, K. Hertogs, R.L. Desmet, V. Miller, M. Sturmer, S. Staszewski, J. Ren, D.K. Stammers, D.I. Stuart, and R. Pauwels. 1999. A family of insertion mutations between codons 67 and 70 of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase confer multinucleoside analog resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 1961-1967.
- 149.- Leon, A., J. Mallolas, E. Martinez, E. De Lazzari, T. Pumarola, M. Larrousse, A. Milincovic, M. Lonca, J.L. Blanco, M. Laguno, A. Biglia, and J.M. Gatell. 2005. High rate of virological failure in maintenance antiretroviral therapy with didanosine and tenofovir. *Aids* 19: 1695-1697.
- 150.- Lin, P.F., C.J. Gonzalez, B. Griffith, G. Friedland, V. Calvez, F. Ferchal, R.F. Schinazi, D.H. Shepp, A.B. Ashraf, M.A. Wainberg, V. Soriano, J.W. Mellors, and R.J. Colonna. 1999. Stavudine resistance: an update on susceptibility following prolonged therapy. *Antivir.Ther.* 4: 21-28.
- 151.- Marcelin, A.G., P. Flandre, J. Pavie, N. Schmidely, M. Wirden, O. Lada, D. Chiche, J.M. Molina, and V. Calvez. 2005. Clinically relevant genotype interpretation of resistance to Didanosine. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 1739-1744.
- 152.- Margot, N.A., J.M. Waters, and M.D. Miller. 2006. In Vitro HIV-1 Resistance Selections with Combinations of Tenofovir and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 4087-4095.
- 153.- Masquelier, B., E. Race, C. Tamalet, D. Descamps, J. Izopet, C. Buffet-Janvresse, A. Ruffault, A.S. Mohammed, J. Cottalorda, A. Schmuck, V. Calvez, E. Dam, H. Fleury, and F. Brun-Vezinet. 2001. Genotypic and phenotypic resistance patterns of human immunodeficiency virus type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): multicenter study of patients treated with RT inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 1836-1842.
- 154.- Matamoros, T., S. Franco, B.M. Vazquez-Alvarez, A. Mas, M.A. Martinez, and L. Menendez-Arias. 2004. Molecular determinants of multi-nucleoside analogue resistance in HIV-1 reverse transcriptases containing a dipeptide insertion in the fingers subdomain: effect of mutations D67N and T215Y on removal of thymidine nucleotide analogues from blocked DNA primers. *J Biol Chem* 279: 24569-24577.
- 155.- Matsumi, S., P. Kosalaraksa, H. Tsang, M.F. Kavlick, S. Harada, and H. Mitsuya. 2003. Pathways for the emergence of multi-dideoxynucleoside-resistant HIV-1 variants. *Aids* 17: 1127-1137.
- 156.- Meyer, P.R., J. Lennerstrand, S.E. Matsuura, B.A. Larder, and W.A. Scott. 2003. Effects of dipeptide insertions between codons 69 and 70 of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase on primer unblocking, deoxynucleoside triphosphate inhibition, and DNA chain elongation. *J Virol* 77: 3871-3877.
- 157.- Molina, J.M., A.G. Marcelin, J. Pavie, L. Heripret, C.M. De Boever, M. Troccaz, G. Leleu, and V. Calvez. 2005. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 191: 840-847.
- 158.- Montaner, J.S., P. Reiss, D. Cooper, S. Vella, M. Harris, B. Conway, M.A. Wainberg, D. Smith, P. Robinson, D. Hall, M. Myers, and J.M. Lange. 1998. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA* 279: 930-937.
- 159.- Montes, B. and M. Segondy. 2002. Prevalence of the mutational pattern E44D/A and/or V118I in the reverse transcriptase (RT) gene of HIV-1 in relation to treatment with nucleoside analogue RT inhibitors. *J Med Virol* 66: 299-303.
- 160.- Naugler, W.E., F.H. Yong, V.J. Carey, J.A. Dragavon, R.W. Coombs, and L.M. Frenkel. 2002. T69D/N pol mutation, human immunodeficiency virus type 1 RNA Levels, and syncytium-inducing phenotype are associated with CD4 cell depletion during didanosine therapy. *J Infect Dis* 185: 448-455.
- 161.- Negrodo, E., A. Bonjoch, R. Paredes, J. Puig, and B. Clotet. 2005. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis* 41: 901-905.
- 162.-Romano, L., G. Venturi, S. Bloor, R. Harrigan, B.A. Larder, J.C. Major, and M. Zazzi. 2002. Broad nucleoside-analogue resistance implications for human immunodeficiency virus type 1 reverse-transcriptase mutations at codons 44 and 118. *J Infect Dis* 185: 898-904.

- 163.- Ross, L., P. Gerondelis, Q. Liao, B. Wine, M.L. Lim, M. Shaefer, A.E. Rodriguez, K. Limoli, W. Huang, N. Parkin, J. Gallant, and R. Lanier. 2005. Selection of the HIV-1 reverse transcriptase mutation K70E in antiretroviral-naive subjects treated with tenofovir/abacavir/lamivudine therapy [abstract 92]. HIVDRW2005: S102.
- 164.- Ross, L.L., R. Dretler, P. Gerondelis, E.G. Rouse, M.L. Lim, and E.R. Lanier. 2006a. A rare HIV reverse transcriptase mutation, K65N, confers reduced susceptibility to tenofovir, lamivudine and didanosine. *Aids* 20: 787-789.
- 165.- Ross, L.L., N. Parkin, P. Gerondelis, C. Chappey, M.R. Underwood, M.H. St Clair, and E.R. Lanier. 2006b. Differential Impact of Thymidine Analogue Mutations on Emtricitabine and Lamivudine Susceptibility. *J Acquir Immune Defic Syndr*.
- 166.-Van Houtte, M., M. Staes, A. Geretti, T. Patterry, and L. Bacheler. 2006. NRTI resistance associated with the RT mutation K70E in HIV-1. HIVDRW2006
- 167.- Campbell, T.B., N.S. Shulman, S.C. Johnson, A.R. Zolopa, R.K. Young, L. Bushman, C.V. Fletcher, E.R. Lanier, T.C. Merigan, and D.R. Kuritzkes. 2005. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis* 41: 236-242.
- 168.- Delaugerre, C., M. Mouroux, A. Yvon-Groussin, A. Simon, F. Angleraud, J.M. Huraux, H. Agut, C. Katlama, and V. Calvez. 2001. Prevalence and conditions of selection of E44D/A and V118I human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase mutations in clinical practice. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 946-948.
- 169.- Gianotti, N., L. Galli, E. Boeri, A. De Bona, M. Guffanti, A. Danise, S. Salpietro, A. Lazzarin, and A. Castagna. 2006. The 118I reverse transcriptase mutation is the only independent genotypic predictor of virologic failure to a stavudine-containing salvage therapy in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41: 447-452.
- 170.- Girouard, M., K. Diallo, B. Marchand, S. McCormick, and M. Gotte. 2003. Mutations E44D and V118I in the reverse transcriptase of HIV-1 play distinct mechanistic roles in dual resistance to AZT and 3TC. *J Biol Chem* 278: 34403-34410.
- 171.- Hertogs, K., S. Bloor, V. De Vroey, C. van Den Eynde, P. Dehertogh, A. van Cauwenberge, M. Sturmer, T. Alcorn, S. Wegner, M. van Houtte, V. Miller, and B.A. Larder. 2000. A novel human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase mutational pattern confers phenotypic lamivudine resistance in the absence of mutation 184V. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 568-573.
- 172.- Larder, B.A., S.D. Kemp, and P.R. Harrigan. 1995. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 269: 696-699.
- 173.- Lin, P.F., C.J. Gonzalez, B. Griffith, G. Friedland, V. Calvez, F. Ferchal, R.F. Schinazi, D.H. Shepp, A.B. Ashraf, M.A. Wainberg, V. Soriano, J.W. Mellors, and R.J. Colonno. 1999. Stavudine resistance: an update on susceptibility following prolonged therapy. *Antivir. Ther.* 4: 21-28.
- 174.-Margot, N.A., J.M. Waters, and M.D. Miller. 2006. In Vitro HIV-1 Resistance Selections with Combinations of Tenofovir and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 4087-4095.
- 175.- Montes, B. and M. Segondy. 2002. Prevalence of the mutational pattern E44D/A and/or V118I in the reverse transcriptase (RT) gene of HIV-1 in relation to treatment with nucleoside analogue RT inhibitors. *J Med Virol* 66: 299-303.
- 176.- Nijhuis, M., R. Schuurman, J.D. de, L.R. van, J. Lange, S. Danner, W. Keulen, G.T. de, and C.A. Boucher. 1997. Lamivudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants (184V) require multiple amino acid changes to become co-resistant to zidovudine in vivo. *J.Infect.Dis.* 176: 398-405.
- 177.- Rhee, S.Y., J. Taylor, G. Wadhwa, A. Ben-Hur, D.L. Brutlag, and R.W. Shafer. 2006. Genotypic predictors of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 17355-17360.
- 178.- Romano, L., G. Venturi, S. Bloor, R. Harrigan, B.A. Larder, J.C. Major, and M. Zazzi. 2002. Broad nucleoside-analogue resistance implications for human immunodeficiency virus type 1 reverse-transcriptase mutations at codons 44 and 118. *J Infect Dis* 185: 898-904.
- 179.-Ross, L.L., R. Dretler, P. Gerondelis, E.G. Rouse, M.L. Lim, and E.R. Lanier. 2006. A rare HIV reverse transcriptase mutation, K65N, confers reduced susceptibility to tenofovir, lamivudine and didanosine. *Aids* 20: 787-789.
- 180.- Shafer, R.W., A.K. Iversen, M.A. Winters, E. Aguiniga, D.A. Katzenstein, and T.C. Merigan. 1995. Drug resistance and heterogeneous long-term virologic responses of human

- immunodeficiency virus type 1-infected subjects to zidovudine and didanosine combination therapy. The AIDS Clinical Trials Group 143 Virology Team. *J. Infect. Dis.* 172: 70-78
- 181.- Montaner, J.S., P. Reiss, D. Cooper, S. Vella, M. Harris, B. Conway, M.A. Wainberg, D. Smith, P. Robinson, D. Hall, M. Myers, and J.M. Lange. 1998. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA* 279: 930-937
- 182.-Barrios, A., C. de Mendoza, L. Martin-Carbonero, E. Ribera, P. Domingo, M.J. Galindo, J. Galvez, V. Estrada, D. Dalmau, V. Asensi, and V. Soriano. 2003. Role of baseline human immunodeficiency virus genotype as a predictor of viral response to tenofovir in heavily pretreated patients. *J Clin Microbiol* 41: 4421-4423.
- 183.-Bartlett, J.A., S.S. Chen, and J.B. Quinn. 2007. Comparative efficacy of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in combination with efavirenz: results of a systematic overview. *HIV Clin Trials* 8: 221-226.
- 184.-Cases-Gonzalez, C.E., S. Franco, M.A. Martinez, and L. Menendez-Arias. 2006. Mutational Patterns Associated with the 69 Insertion Complex in Multi-drug-resistant HIV-1 Reverse Transcriptase that Confer Increased Excision Activity and High-level Resistance to Zidovudine. *J Mol Biol.*
- 185.- Chappey, C., T. Wrin, S. Deeks, and C. Petropoulos. 2003. Evolution of amino acid 215 in HIV-1 reverse transcriptase in response to intermittent drug selection HIVDRW2003.
- 186.- Clevenbergh, P., M. Kirstetter, J.Y. Liotier, M. Dupon, P. Philibert, C. Jacomet, E. Cua, N. Montagne, J.C. Schmit, and P. Dellamonica. 2002. Long-term virological outcome in patients infected with multi-nucleoside analogue-resistant HIV-1. *Antivir Ther* 7: 305-308.
- 187.-DART Virology Group and Trial Team. 2006. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1-infected adults in Africa. *Aids* 20: 1391-1399.
- 188.-de Jong, J.J., J. Goudsmit, V.V. Lukashov, M.E. Hillebrand, E. Baan, R. Huisman, S.A. Danner, J.H. ten Veen, F. de Wolf, and S. Jurriaans. 1999. Insertion of two amino acids combined with changes in reverse transcriptase containing tyrosine-215 of HIV-1 resistant to multiple nucleoside analogs. *AIDS* 13: 75-80.
- 189.-de Ronde, A., M. van Dooren, L. van Der Hoek, D. Bouwhuis, E. de Rooij, B. van Gemen, R. de Boer, and J. Goudsmit. 2001. Establishment of new transmissible and drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 wild types due to transmission of nucleoside analogue-resistant virus. *J Virol* 75: 595-602.
- 190.-Delaugerre, C., M. Mouroux, A. Yvon-Groussin, A. Simon, F. Angleraud, J.M. Huraux, H. Agut, C. Katlama, and V. Calvez. 2001. Prevalence and conditions of selection of E44D/A and V118I human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase mutations in clinical practice. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 946-948.
- 191.- Delaugerre, C., L. Roudiere, G. Peytavin, C. Rouzioux, J.P. Viard, and M.L. Chaix. 2005. Selection of a rare resistance profile in an HIV-1-infected patient exhibiting a failure to an antiretroviral regimen including tenofovir DF. *J Clin Virol* 32: 241-244.
- 192.-Delaunay, C., F. Brun-Vezinet, R. Landman, G. Collin, G. Peytavin, A. Trylesinski, P. Flandre, M. Miller, and D. Descamps. 2005. Comparative selection of the K65R and M184V/I mutations in human immunodeficiency virus type 1-infected patients enrolled in a trial of first-line triple-nucleoside analog therapy (Tonus IMEA 021). *J Virol* 79: 9572-9578.
- 193.-Deval, J., B. Selmi, J. Boretto, M.P. Egloff, C. Guerreiro, S. Sarfati, and B. Canard. 2002. The molecular mechanism of multidrug resistance by the Q151M human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and its suppression using alpha-boranophosphate nucleotide analogues. *J Biol Chem* 277: 42097-42104.
- 194.-Eggink, D., M.C. Huigen, C.A. Boucher, M. Gotte, and M. Nijhuis. 2007. Insertions in the beta3-beta4 loop of reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 and their mechanism of action, influence on drug susceptibility and viral replication capacity. *Antiviral Res* 75: 93-103.
- 195.-Feng, J.Y., F.T. Myrick, N.A. Margot, G.B. Mulamba, L. Rimsky, K. Borroto-Esoda, B. Selmi, and B. Canard. 2006. Virologic and enzymatic studies revealing the mechanism of K65R- and Q151M-associated HIV-1 drug resistance towards emtricitabine and lamivudine. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 25: 89-107.

- 196.-Gallant, J.E., E. DeJesus, J.R. Arribas, A.L. Pozniak, B. Gazzard, R.E. Campo, B. Lu, D. McColl, S. Chuck, J. Enejosa, J.J. Toole, and A.K. Cheng. 2006. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 354: 251-260.
- 197.-Gallant, J.E., A.E. Rodriguez, W.G. Weinberg, B. Young, D.S. Berger, M.L. Lim, Q. Liao, L. Ross, J. Johnson, and M.S. Shaefer. 2005. Early Virologic Nonresponse to Tenofovir, Abacavir, and Lamivudine in HIV-Infected Antiretroviral-Naive Subjects. *J Infect Dis* 192: 1921-1930.
- 198.-Gallant, J.E., S. Staszewski, A.L. Pozniak, E. DeJesus, J.M. Suleiman, M.D. Miller, D.F. Coakley, B. Lu, J.J. Toole, and A.K. Cheng. 2004. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *Jama* 292: 191-201.
- 199.-Gallego, O., C. d Mendoza, P. Labarga, C. Altisent, J. Gonzalez, I. Garcia-Alcalde, L. Valer, E. Valencia, and V. Soriano. 2003. Long-term outcome of HIV-infected patients with multinucleoside-resistant genotypes. *HIV Clin Trials* 4: 372-381.
- 200.-Garcia-Lerma, J.G., P.J. Gerrish, A.C. Wright, S.H. Qari, and W. Heneine. 2000. Evidence of a role for the Q151L mutation and the viral background in development of multiple dideoxynucleoside-resistant human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 74: 9339-9346.
- 201.-Garcia-Lerma, J.G., S. Nidtha, K. Blumoff, H. Weinstock, and W. Heneine. 2001. Increased ability for selection of zidovudine resistance in a distinct class of wild-type HIV-1 from drug-naive persons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 13907-13912.
- 202.-Gianotti, N., L. Galli, E. Boeri, A. De Bona, M. Guffanti, A. Danise, S. Salpietro, A. Lazzarin, and A. Castagna. 2006. The 118I reverse transcriptase mutation is the only independent genotypic predictor of virologic failure to a stavudine-containing salvage therapy in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41: 447-452.
- 203.-Girouard, M., K. Diallo, B. Marchand, S. McCormick, and M. Gotte. 2003. Mutations E44D and V118I in the reverse transcriptase of HIV-1 play distinct mechanistic roles in dual resistance to AZT and 3TC. *J Biol Chem* 278: 34403-34410.
- 204.-Ceccherini-Silberstein, F., V. Svicher, T. Sing, A. Artese, M.M. Santoro, F. Forbici, A. Bertoli, S. Alcaro, G. Palamara, A. d'Arminio Monforte, J. Balzarini, A. Antinori, T. Lengauer, and C.F. Perno. 2007. Characterization and Structural Analysis of Novel Mutations in HIV-1 Reverse Transcriptase Involved in the Regulation of Resistance to Non-Nucleoside Inhibitors. *J Virol*.
- 205.- Hammer, S.M., M.S. Saag, M. Schechter, J.S. Montaner, R.T. Schooley, D.M. Jacobsen, M.A. Thompson, C.C. Carpenter, M.A. Fischl, B.G. Gazzard, J.M. Gatell, M.S. Hirsch, D.A. Katzenstein, D.D. Richman, S. Vella, P.G. Yeni, and P.A. Volberding. 2006. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama* 296: 827-843.
- 206.- Rhee, S.Y., J. Taylor, G. Wadhwa, A. Ben-Hur, D.L. Brutlag, and R.W. Shafer. 2006. Genotypic predictors of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 17355-17360.
- 207.- US DHHS Panel, A. 2006. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents (The living document, October, 2006), <http://aidsinfo.nih.gov/>.
- Abgrall, S., P.G. Yeni, O. Bouchaud, and D. Costagliola. 2006. Switch from a first virologically effective protease inhibitor-containing regimen to a regimen containing efavirenz, nevirapine or abacavir. *Aids* 20: 2099-2106.
- 208.-Albrecht, M.A., R.J. Bosch, S.M. Hammer, S.H. Liou, H. Kessler, M.F. Para, J. Eron, H. Valdez, M. Dehlinger, and D.A. Katzenstein. 2001. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 345: 398-407.
- 209.- Andries, K., H. Azijn, T. Thielemans, D. Ludovici, M. Kukla, J. Heeres, P. Janssen, B. De Corte, J. Vingerhoets, R. Pauwels, and M.P. de Bethune. 2004. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 4680-4686.
- 210.-Bacheler, L., S. Jeffrey, G. Hanna, R. D'Aquila, L. Wallace, K. Logue, B. Cordova, K. Hertogs, B. Larder, R. Buckery, D. Baker, K. Gallagher, H. Scarnati, R. Tritch, and C. Rizzo. 2001. Genotypic correlates of phenotypic resistance to efavirenz in virus isolates from patients failing nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *J Virol* 75: 4999-5008.
- 211.-Boyd, M.A., U. Siangphoe, K. Ruxrungtham, C.J. Duncombe, M. Stek, J.M. Lange, D.A. Cooper, and P. Phanuphak. 2005. Indinavir/ritonavir 800/100 mg bid and efavirenz 600 mg qd in

- patients failing treatment with combination nucleoside reverse transcriptase inhibitors: 96-week outcomes of HIV-NAT 009. *HIV Med* 6: 410-420.
- 212.-Brenner, B., D. Turner, M. Oliveira, D. Moisi, M. Detorio, M. Carobene, R.G. Marlink, J. Schapiro, M. Roger, and M.A. Wainberg. 2003. A V106M mutation in HIV-1 clade C viruses exposed to efavirenz confers cross-resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 17: F1-5.
- 213.-Brillant, J., K. Klumpp, S. Swallow, N. Cammack, and G. Heilek-Snyder. 2004. In vitro resistance development for a second-generation NNRTI: TMC125 [abstract]. *HIVDRW2004*.
- 214.- Ceccherini-Silberstein, F., V. Svicher, T. Sing, A. Artese, M.M. Santoro, F. Forbici, A. Bertoli, S. Alcaro, G. Palamara, A. d'Arminio Monforte, J. Balzarini, A. Antinori, T. Lengauer, and C.F. Perno. 2007. Characterization and Structural Analysis of Novel Mutations in HIV-1 Reverse Transcriptase Involved in the Regulation of Resistance to Non-Nucleoside Inhibitors. *J Virol*.
- 215.-Deeks, S.G., R. Hoh, T.B. Neilands, T. Liegler, F. Aweeka, C.J. Petropoulos, R.M. Grant, and J.N. Martin. 2005. Interruption of Treatment with Individual Therapeutic Drug Classes in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *J Infect Dis* 192: 1537-1544.
- 216.-Deshpande, A., V. Jauvin, N. Magnin, P. Pinson, M. Faure, B. Masquelier, V. Aurillac-Lavignolle, and H.J. Fleury. 2007. Resistance mutations in subtype C HIV type 1 isolates from Indian patients of Mumbai receiving NRTIs plus NNRTIs and experiencing a treatment failure: resistance to AR. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23: 335-340.
- 217.-Eron, J., Jr., P. Yeni, J. Gathe, Jr., V. Estrada, E. DeJesus, S. Staszewski, P. Lackey, C. Katlama, B. Young, L. Yau, D. Sutherland-Phillips, P. Wannamaker, C. Vavro, L. Patel, J. Yeo, and M. Shaefer. 2006. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 368: 476-482.
- 218.- Falloon, J., M. Ait-Khaled, D.A. Thomas, C.L. Brosgart, J.J. Eron Jr, J. Feinberg, T.P. Flanagan, S.M. Hammer, P.W. Kraus, R. Murphy, R. Torres, and H. Masur. 2002. HIV-1 genotype and phenotype correlate with virological response to abacavir, amprenavir and efavirenz in treatment-experienced patients. *AIDS* 16: 387-396.
- 219.- Gallant, J.E., S. Staszewski, A.L. Pozniak, E. DeJesus, J.M. Suleiman, M.D. Miller, D.F. Coakley, B. Lu, J.J. Toole, and A.K. Cheng. 2004. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *Jama* 292: 191-201.
- 220.- Grossman, Z., V. Istomin, D. Averbuch, M. Lorber, K. Risenberg, I. Levi, M. Chowders, M. Burke, N. Bar Yaacov, and J.M. Schapiro. 2004. Genetic variation at NNRTI resistance-associated positions in patients infected with HIV-1 subtype C. *AIDS* 18: 909-915.
- 221.- Hammer, S.M., M.S. Saag, M. Schechter, J.S. Montaner, R.T. Schooley, D.M. Jacobsen, M.A. Thompson, C.C. Carpenter, M.A. Fischl, B.G. Gazzard, J.M. Gatell, M.S. Hirsch, D.A. Katzenstein, D.D. Richman, S. Vella, P.G. Yeni, and P.A. Volberding. 2006. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama* 296: 827-843.
- 222.-Harrigan, P.R., T. Mo, B. Wynhoven, J. Hirsch, Z. Brumme, P. McKenna, T. Pattery, J. Vingerhoets, and L.T. Bacheler. 2005. Rare mutations at codon 103 of HIV-1 reverse transcriptase can confer resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Aids* 19: 549-554.
- 223.- Huang, W., N.T. Parkin, Y.S. Lie, T. Wrin, R. Haubrich, S. Deeks, N. Hellmann, C.J. Petropoulos, and J.M. Whitcomb. 2000. A novel HIV-1 RT mutation (M230L) confers NNRTI resistance and dose-dependent stimulation of replication. *Antivir Ther* 5 (Supplement 3): 24-25.
- 224.- Kantor, R., D.A. Katzenstein, B. Efron, A.P. Carvalho, B. Wynhoven, P. Cane, J. Clarke, S. Sirivichayakul, M.A. Soares, J. Snoeck, C. Pillay, H. Rudich, R. Rodrigues, A. Holguin, K. Ariyoshi, M.B. Bouzas, P. Cahn, W. Sugiura, V. Soriano, L.F. Brigido, Z. Grossman, L. Morris, A.M. Vandamme, A. Tanuri, P. Phanuphak, J.N. Weber, D. Pillay, P.R. Harrigan, R. Camacho, J.M. Schapiro, and R.W. Shafer. 2005. Impact of HIV-1 subtype and antiretroviral therapy on protease and reverse transcriptase genotype: results of a global collaboration. *PLoS Med* 2: e112.
- 225.- Kempf, D.J., J.D. Isaacson, M.S. King, S.C. Brun, Y. Xu, K. Real, B.M. Bernstein, A.J. Japour, E. Sun, and R.A. Rode. 2001. Identification of genotypic changes in human immunodeficiency virus protease that correlate with reduced susceptibility to the protease

- inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol* 75: 7462-7469.
- 226.- Lecossier, D., N.S. Shulman, L. Morand-Joubert, R.W. Shafer, V. Joly, A.R. Zolopa, F. Clavel, and A.J. Hance. 2005. Detection of minority populations of HIV-1 expressing the K103N resistance mutation in patients failing nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 38: 37-42.
- 227.- Martinez, E., J.A. Arnaiz, D. Podzamczar, D. Dalmau, E. Ribera, P. Domingo, H. Knobel, M. Riera, E. Pedrol, L. Force, J.M. Llibre, F. Segura, C. Richart, C. Cortes, M. Javaloyas, M. Aranda, A. Cruceta, E. de Lazzari, and J.M. Gatell. 2003. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 349: 1036-1046.
- 228.- Parkin, N.T., S. Gupta, C. Chappey, and C.J. Petropoulos. 2006. The K101P and K103R/V179D Mutations in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase Confer Resistance to Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 351-354.
- 229.- Pelemans, H., R.M. Esnouf, M.A. Parniak, A.M. Vandamme, E. De Clercq, and J. Balzarini. 1998. A proline-to-histidine substitution at position 225 of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase (RT) sensitizes HIV-1 RT to BHAP U-90152. *J Gen Virol* 79: 1347-1352.
- 230.- Rhee, S.Y., M.J. Gonzales, R. Kantor, B.J. Betts, J. Ravela, and R.W. Shafer. 2003. Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database. *Nucleic Acids Res* 31: 298-303.
- 231.- Rhee, S.Y., J. Taylor, G. Wadhwa, A. Ben-Hur, D.L. Brutlag, and R.W. Shafer. 2006. Genotypic predictors of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 17355-17360.
- 232.- Saag, M.S., P. Cahn, F. Raffi, M. Wolff, D. Pearce, J.M. Molina, W. Powderly, A.L. Shaw, E. Mondou, J. Hinkle, K. Borroto-Esoda, J.B. Quinn, D.W. Barry, and F. Rousseau. 2004. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *Jama* 292: 180-189.
- 233.-Brillant, J., K. Klumpp, S. Swallow, N. Cammack, and G. Heilek-Snyder. 2004. In vitro resistance development for a second-generation NNRTI: TMC125 Antivir Ther Volume 9: S20. Hammer, S.M., J.J. Eron, Jr., P. Reiss, R.T. Schooley, M.A. Thompson, S. Walmsley, P. Cahn, M.A. Fischl, J.M. Gatell, M.S. Hirsch, D.M. Jacobsen, J.S. Montaner, D.D. Richman, P.G. Yeni, and P.A. Volberding. 2008. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama* 300: 555-570.
- 234.- Lazzarin, A., T. Campbell, B. Clotet, M. Johnson, C. Katlama, A. Moll, W. Towner, B. Trottier, M. Peeters, J. Vingerhoets, G. de Smedt, B. Baeten, G. Beets, R. Sinha, and B. Woodfall. 2007. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 370: 39-48.
- 235.-Madruga, J.V., P. Cahn, B. Grinsztejn, R. Haubrich, J. Lalezari, A. Mills, G. Pialoux, T. Wilkin, M. Peeters, J. Vingerhoets, G. de Smedt, L. Leopold, R. Trefiglio, and B. Woodfall. 2007. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 370: 29-38.
- 236.-Ruxrungtham, K., R. Pedro, G. Latiff, F. Conradie, P. Domingo, S. Lupo, W. Pumpradit, J. Vingerhoets, M. Peeters, I. Peeters, T. Kakuda, G. De Smedt, and B. Woodfall. 2008. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naive, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med* 9: 883-896.
- 237.- Su, G., J. Yan, Y. Li, A. Paul, J. Hang, S. Harris, H. Hogg, J. Dunn, C. N, K. Klumpp, and G. Heilek. 2007. In vitro selection and characterization of viruses resistant to R1206 a novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor [abstract 33]. *Antivir Ther* 12: S35.
- 238.- Vingerhoets, J., H. Azijn, E. Fransen, I. De Baere, L. Smeulders, D. Jochmans, K. Andries, R. Pauwels, and M.P. de Bethune. 2005. TMC125 displays a high genetic barrier to the development of resistance: evidence from in vitro selection experiments. *J Virol* 79: 12773-12782.
- 239.- Vingerhoets, J., M. Buelens, M. Peeters, G. Picchio, L. Pambuyzer, H. Van Barck, G. de Smedt, B. Woodfall, and M.P. de Bethune. 2007. Impact of baseline mutations on the virological

- response to TMC125 in the phase III clinical trials DUET-1 and DUET-2 [abstract 32]. *Antivir Ther* 12: S34.
- 240.- Vingerhoets, J., I. De Baere, H. Azijn, T. Van den Bulcke, P. McKenna, T. Pattery, R. Pauwels, and M.P. de Bethune. 2004. Antiviral activity of TMC125 against a panel of site-directed mutants encompassing mutations observed in vitro and in vivo [abstract 621]. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, February 8 - 11.
- 241.- Vingerhoets, J., K. Janssen, J. Welkenhuysen-Gybels, M. Peeters, K. Cao-Van, L. Tambuyzer, W. B., and M.P. de B  thune. 2006. Impact of baseline K103N or Y181C on the virological response to the NNRTI TMC125: analysis of study TMC125-C223 *Antivir Ther* 11: S22.
- 242.- Vingerhoets, J., M. Peeters, H. Azijn, L. Tambuyzer, A. Hoogstoel, S. Nijs, M. de Bethune, and G. Picchio. 2008. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virological response to etravirine: multivariate analysis on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data [abstract 24]. *Antivir Ther* 13: Suppl 3:A26.
- 243.-Andries, K., H. Azijn, T. Thielemans, D. Ludovici, M. Kukla, J. Heeres, P. Janssen, B. De Corte, J. Vingerhoets, R. Pauwels, and M.P. de Bethune. 2004. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 4680-4686.
- 244.-Benhamida, J., C. Chappay, and N. Parkin. 2008. HIV-1 genotypic algorithms for prediction of etravirine susceptibility: novel mutations and weighting factors identified through correlations to phenotype [abstract 130]. *Antivir Ther* 13: Suppl 3:A142.
- 245.- Kantor, R., D.A. Katzenstein, B. Efron, A.P. Carvalho, B. Wynhoven, P. Cane, J. Clarke, S. Sirivichayakul, M.A. Soares, J. Snoeck, C. Pillay, H. Rudich, R. Rodrigues, A. Holguin, K. Ariyoshi, M.B. Bouzas, P. Cahn, W. Sugiura, V. Soriano, L.F. Brigido, Z. Grossman, L. Morris, A.M. Vandamme, A. Tanuri, P. Phanuphak, J.N. Weber, D. Pillay, P.R. Harrigan, R. Camacho, J.M. Schapiro, and R.W. Shafer. 2005. Impact of HIV-1 subtype and antiretroviral therapy on protease and reverse transcriptase genotype: results of a global collaboration. *PLoS Med* 2: e112
- 246.-Albrecht, M.A., R.J. Bosch, S.M. Hammer, S.H. Liou, H. Kessler, M.F. Para, J. Eron, H. Valdez, M. Dehlinger, and D.A. Katzenstein. 2001. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 345: 398-407.
- 247.-Andries, K., H. Azijn, T. Thielemans, D. Ludovici, M. Kukla, J. Heeres, P. Janssen, B. De Corte, J. Vingerhoets, R. Pauwels, and M.P. de Bethune. 2004. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 4680-4686.
- 248.-Bachelier, L., S. Jeffrey, G. Hanna, R. D'Aquila, L. Wallace, K. Logue, B. Cordova, K. Hertogs, B. Larder, R. Buckery, D. Baker, K. Gallagher, H. Scarnati, R. Tritch, and C. Rizzo. 2001. Genotypic correlates of phenotypic resistance to efavirenz in virus isolates from patients failing nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *J Virol* 75: 4999-5008.
- 249.-Balzarini, J., H. Pelemans, R. Esnouf, and E. De Clercq. 1998. A novel mutation (F227L) arises in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 on dose-escalating treatment of HIV type 1-infected cell cultures with the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor thiocarboxanilide UC-781. *AIDS Res Hum Retroviruses* 14: 255-260.
- 250.-Boyd, M.A., U. Siangphoe, K. Ruxrungtham, C.J. Duncombe, M. Stek, J.M. Lange, D.A. Cooper, and P. Phanuphak. 2005. Indinavir/ritonavir 800/100 mg bid and efavirenz 600 mg qd in patients failing treatment with combination nucleoside reverse transcriptase inhibitors: 96-week outcomes of HIV-NAT 009. *HIV Med* 6: 410-420.
- 251.-Brenner, B., D. Turner, M. Oliveira, D. Moisi, M. Detorio, M. Carobene, R.G. Marlink, J. Schapiro, M. Roger, and M.A. Wainberg. 2003. A V106M mutation in HIV-1 clade C viruses exposed to efavirenz confers cross-resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 17: F1-5.
- 252.-Brillant, J., K. Klumpp, S. Swallow, N. Cammack, and G. Heilek-Snyder. 2004. In vitro resistance development for a second-generation NNRTI: TMC125 [abstract]. HIVDRW2004.
- Casado, J.L., K. Hertogs, L. Ruiz, F. Dronda, A. Van Cauwenberge, A. Arno, I. Garcia-Arata, S.
- 253.- Bloor, A. Bonjoch, J. Blazquez, B. Clotet, and B. Larder. 2000. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among patients failing a nevirapine plus protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 14: F1-7.

- 254.-Ceccherini-Silberstein, F., V. Svicher, T. Sing, A. Artese, M.M. Santoro, F. Forbici, A. Bertoli, S. Alcaro, G. Palamara, A. d'Arminio Monforte, J. Balzarini, A. Antinori, T. Lengauer, and C.F. Perno. 2007. Characterization and Structural Analysis of Novel Mutations in HIV-1 Reverse Transcriptase Involved in the Regulation of Resistance to Non-Nucleoside Inhibitors. *J Virol* 255: 1269-1274.
- 255.-Conway, B., M.A. Wainberg, D. Hall, M. Harris, P. Reiss, D. Cooper, S. Vella, R. Curry, P. Robinson, J.M. Lange, and J.S. Montaner. 2001. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. *Aids* 15: 1269-1274.
- 256.-Deeks, S.G., R. Hoh, T.B. Neilands, T. Liegler, F. Aweeka, C.J. Petropoulos, R.M. Grant, and J.N. Martin. 2005. Interruption of Treatment with Individual Therapeutic Drug Classes in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *J Infect Dis* 192: 1537-1544.
- 257.-Deshpande, A., V. Jauvin, N. Magnin, P. Pinson, M. Faure, B. Masquelier, V. Aurillac-Lavignolle, and H.J. Fleury. 2007. Resistance mutations in subtype C HIV type 1 isolates from Indian patients of Mumbai receiving NRTIs plus NNRTIs and experiencing a treatment failure: resistance to AR. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23: 335-340.
- 258.-Dewecke, T.J., T. Pushkarskaya, S.M. Poppe, S.M. Swaney, J.Q. Zhao, I.S. Chen, M. Stevenson, and W.G. Tarpley. 1993. A mutation in reverse transcriptase of bis(heteroaryl)piperazine-resistant human immunodeficiency virus type 1 that confers increased sensitivity to other nonnucleoside inhibitors. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 90: 4713-4717.
- 259.-Eshleman, S.H., M. Mracna, L.A. Guay, M. Deseyve, S. Cunningham, M. Mirochnick, P. Musoke, T. Fleming, M. Glenn Fowler, L.M. Mofenson, F. Mmiro, and J.B. Jackson. 2001. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *Aids* 15: 1951-1957.
- 260.-Falloon, J., M. Ait-Khaled, D.A. Thomas, C.L. Brosgart, J.J. Eron Jr, J. Feinberg, T.P. Flanigan, S.M. Hammer, P.W. Kraus, R. Murphy, R. Torres, and H. Masur. 2002. HIV-1 genotype and phenotype correlate with virological response to abacavir, amprenavir and efavirenz in treatment-experienced patients. *AIDS* 16: 387-396.
- 261.-Ferradini, L., A. Jeannin, L. Pinoges, J. Izopet, D. Odhiambo, L. Mankhambo, G. Karungi, E. Szumilin, S. Balandine, G. Fedida, M.P. Carrieri, B. Spire, N. Ford, J.M. Tassie, P.J. Guerin, and C. Brasher. 2006. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet* 367: 1335-1342.
- 262.-Grossman, Z., V. Istomin, D. Averbuch, M. Lorber, K. Risenberg, I. Levi, M. Chowes, M. Burke, N. Bar Yaacov, and J.M. Schapiro. 2004. Genetic variation at NNRTI resistance-associated positions in patients infected with HIV-1 subtype C. *AIDS* 18: 909-915.
- 263.-Hachiya, A., E. Kodama, S. Sarafianos, M. Schuckman, M. Matsuoka, M. Takguchi, H. Gatanaga, and S. Oka. 2007. A novel mutation, N348I in HIV-1 reverse transcriptase induced by NRTI treatment, confers nevirapine resistance [abstract 593]. CROI2007.
- 264.-Hammer, S.M., M.S. Saag, M. Schechter, J.S. Montaner, R.T. Schooley, D.M. Jacobsen, M.A. Thompson, C.C. Carpenter, M.A. Fischl, B.G. Gazzard, J.M. Gatell, M.S. Hirsch, D.A. Katzenstein, D.D. Richman, S. Vella, P.G. Yeni, and P.A. Volberding. 2006. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama* 296: 827-843.
- 265.-Hanna, G.J., V.A. Johnson, D.R. Kuritzkes, D.D. Richman, A.J. Brown, A.V. Savara, J.D. Hazelwood, and R.T. D'Aquila. 2000. Patterns of resistance mutations selected by treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection with zidovudine, didanosine, and nevirapine. *J.Infect.Dis.* 181: 904-911.
- 266.-Mo, H., N. Parkin, K.D. Stewart, L. Lu, T. Dekhtyar, D.J. Kempf, and A. Molla. 2007. Identification and structural characterization of I84C and I84A mutations that are associated with high-level resistance to human immunodeficiency virus protease inhibitors and impair viral replication. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 732-735.
- 267.-Molina, J.M., J. Andrade-Villanueva, J. Echevarria, P. Chetchotisakd, J. Corral, N. David, G. Moyle, M. Mancini, L. Percival, R. Yang, A. Thiry, and D. McGrath. 2008. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 372: 646-655.
- 268.-Naeger, L.K. and K.A. Struble. 2006. Effect of baseline protease genotype and phenotype on HIV response to atazanavir/ritonavir in treatment-experienced patients. *AIDS* 20: 847-853.
- Pellegrin, I., D. Breilh, J.M. Ragnaud, S. Boucher, D. Neau, H. Fleury, M.H. Schrive, M.C. Saux, J.L. Pellegrin, E. Lazaro, and M. Vray. 2006. Virological responses to atazanavir-ritonavir-based

- regimens: resistance-substitutions score and pharmacokinetic parameters (Reyaphar study). *Antivir Ther* 11: 421-429.
- 269.-Rhee, S.Y., J. Taylor, G. Wadhera, A. Ben-Hur, D.L. Brutlag, and R.W. Shafer. 2006. Genotypic predictors of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 17355-17360.
- 270.-Smith, K.Y., W.G. Weinberg, E. Dejesus, M.A. Fischl, Q. Liao, L.L. Ross, G.E. Pakes, K.A. Pappa, and C.T. Lancaster. 2008. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther* 5: 5.
- 271.-US Department of Health and Human Services Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection, A. 2008. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents (The living document, November, 2008), <http://aidsinfo.nih.gov/>.
- 272.-Vermeiren, H., E. Van Craenenbroeck, P. Alen, L. Bachelier, G. Picchio, and P. Lecocq. 2007. Prediction of HIV-1 drug susceptibility phenotype from the viral genotype using linear regression modeling. *J Virol Methods* 145: 47-55.
- 273.-Vora, S., A.G. Marcelin, H.F. Gunthard, P. Flandre, H.H. Hirsch, B. Masquelier, A. Zinkernagel, G. Peytavin, V. Calvez, L. Perrin, and S. Yerly. 2006. Clinical validation of atazanavir/ritonavir genotypic resistance score in protease inhibitor-experienced patients. *AIDS* 20: 35-40.
- 274.-Weinheimer, S., L. Discotto, J. Friberg, H. Yang, and R. Colonna. 2005. Atazanavir signature I50L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of human immunodeficiency virus type 1 genetic backbones. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 3816-3824.
- 275.-Winters, B., J. Montaner, P.R. Harrigan, B. Gazzard, A. Pozniak, M.D. Miller, S. Emery, F. van Leth, P. Robinson, J.D. Baxter, M. Perez-Elias, D. Castor, S. Hammer, A. Rinehart Vermeiren, E. Van Craenenbroeck, and L. Bachelier. 2008. Determination of clinically relevant cutoffs for HIV-1 phenotypic resistance estimates through a combined analysis of clinical trial and cohort data. *J Acquir Immune Defic Syndr* 48: 26-34.
- 276.-Zolopa, A., W. Towner, D. Butcher, S. Wang, J. Maa, and D. Seekins. 2007. Resistance profile after viral rebound on atazanavir-containing therapy: focus on protease inhibitor-naive subjects in the IMPACT study (BMS A1424-128) [abstract 77]. *Antivir Ther* 12: S86.
- 277.-Johnson, M., B. Grinsztejn, C. Rodriguez, J. Coco, E. Dejesus, A. Lazzarin, K. Lichtenstein, A. Rightmire, S. Sankoh, and R. Wilber. 2005. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 19: 153-162.
- 278.-Katlama, C., R. Esposito, J.M. Gatell, J.C. Goffard, B. Grinsztejn, A. Pozniak, J. Rockstroh, A. Stoehr, N. Vetter, P. Yeni, W. Parys, and T. Vangeneugden. 2007. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS* 21: 395-402.
- 279.-Delaugerre, C., J. Pavie, P. Palmer, J. Ghosn, S. Blanche, L. Roudiere, S. Dominguez, E. Mortier, J.M. Molina, and P. de Truchis. 2008. Pattern and impact of emerging resistance mutations in treatment experienced patients failing darunavir-containing regimen. *Aids* 22: 1809-1813.
- 280.-Hammer, S.M., J.J. Eron, Jr., P. Reiss, R.T. Schooley, M.A. Thompson, S. Walmsley, P. Cahn, M.A. Fischl, J.M. Gatell, M.S. Hirsch, D.M. Jacobsen, J.S. Montaner, D.D. Richman, P.G. Yeni, and P.A. Volberding. 2008. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama* 300: 555-570.
- 281.-Hill, A. and G. Moyle. 2007. Relative antiviral efficacy of ritonavir-boosted darunavir and ritonavir-boosted tipranavir vs. control protease inhibitor in the POWER and RESIST trials. *HIV Med* 8: 259-264.
- 282.-Katlama, C., R. Esposito, J.M. Gatell, J.C. Goffard, B. Grinsztejn, A. Pozniak, J. Rockstroh, A. Stoehr, N. Vetter, P. Yeni, W. Parys, and T. Vangeneugden. 2007. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS* 21: 395-402.
- 283.-Lambert-Niclot, S., P. Flandre, A. Canestri, G. Peytavin, C. Blanc, R. Agher, C. Soulie, M. Wirden, C. Katlama, V. Calvez, and A.G. Marcelin. 2008. Factors associated with the selection of mutations conferring resistance to protease inhibitors (PIs) in PI-experienced patients displaying treatment failure on darunavir. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 491-496.

- 284.-Madruga, J.V., D. Berger, M. McMurchie, F. Suter, D. Banhegyi, K. Ruxrungtham, D. Norris, E. Lefebvre, M.P. de Bethune, F. Tomaka, M. De Pauw, T. Vangeneugden, and S. Spinosa-Guzman. 2007. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 370: 49-58.
- 285.-Ortiz, R., E. Dejesus, H. Khanlou, E. Voronin, J. van Lunzen, J. Andrade-Villanueva, J. Fourie, S. De Meyer, M. De Pauw, E. Lefebvre, T. Vangeneugden, and S. Spinosa-Guzman. 2008. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *Aids* 22: 1389-1397.
- 286.-Pellegrin, I., L. Wittkop, L.M. Joubert, D. Neau, D. Bollens, M. Bonarek, P.M. Girard, H. Fleury, B. Winters, M.C. Saux, J.L. Pellegrin, R. Thiebaut, and D. Breilh. 2008. Virological response to darunavir/ritonavir-based regimens in antiretroviral-experienced patients (PREDIZISTA study). *Antivir Ther* 13: 271-279.
- 287.- Van Marck, H., I. Dierynck, G. Kraus, S. Hallenberger, T. Pattery, G. Muyldermans, H. Van Vijmen, K. Hertogs, and M. Bethune. 2007. Unraveling the complex resistance pathways of darunavir using the bioinformatics resistance determination (BIRD) [abstract]. HIVDRW2007.
- 288.-Vermeiren, H., E. Van Craenenbroeck, P. Alen, L. Bachelier, G. Picchio, and P. Lecocq. 2007. Prediction of HIV-1 drug susceptibility phenotype from the viral genotype using linear regression modeling. *J Virol Methods* 145: 47-55.
- 289.-Winters, B., H. Vermeiren, E. Van Craenenbroeck, P. Lecocq, T. Vangeneugden, M.-P. de Bethune, and L. Bachelier. 2006. Development of Virco@TYPE resistance analysis, including clinical cut-offs, for TMC114 *Antivir Ther* 11: S180.
- 290.-De Meyer, S., T. Vangeneugden, B. van Baelen, E. de Paepe, H. van Marck, G. Picchio, E. Lefebvre, and M.P. de Bethune. 2008c. Resistance profile of darunavir: combined 24-week results from the POWER trials. *AIDS Res Hum Retroviruses* 24: 379-388.
- 291.-Cahn, P., J. Villacian, A. Lazzarin, C. Katlama, B. Grinsztejn, K. Arasteh, P. Lopez, N. Clumeck, J. Gerstoft, N. Stavrianeas, S. Moreno, F. Antunes, D. Neubacher, and D. Mayers. 2006. Ritonavir-Boosted Tipranavir Demonstrates Superior Efficacy to Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors in Treatment-Experienced HIV-Infected Patients: 24-Week Results of the RESIST-2 Trial. *Clin Infect Dis* 43: 1347-1356.
- 292.-Clotet, B., N. Bellos, J.M. Molina, D. Cooper, J.C. Goffard, A. Lazzarin, A. Wohrmann, C. Katlama, T. Wilkin, R. Haubrich, C. Cohen, C. Farthing, D. Jayaweera, M. Markowitz, P. Ruane, S. Spinosa-Guzman, and E. Lefebvre. 2007. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 369: 1169-1178.
- 293.-Coakley, E., C. Chappay, J. Benhamida, G.R. Picchio, and M.-P. de Bethune. 2007. Defining the upper and lower phenotypic clinical cut-offs for darunavir/ritonavir by the PhenoSense assay [abstract 610]. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, CA, February 25 - 28.
- 294.-Duval, X., C. Lamotte, E. Race, D. Descamps, F. Damond, F. Clavel, C. Leport, G. Peytavin, and J.L. Vilde. 2002. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in human immunodeficiency virus-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 570-574.
- 295.-Eron, J., Jr., P. Yeni, J. Gathe, Jr., V. Estrada, E. DeJesus, S. Staszewski, P. Lackey, C. Katlama, B. Young, L. Yau, D. Sutherland-Phillips, P. Wannamaker, C. Vavro, L. Patel, J. Yeo, and M. Shaefer. 2006. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 368: 476-482.
- 296.-Gathe, J., D.A. Cooper, C. Farthing, D. Jayaweera, D. Norris, G. Pierone, Jr., C.R. Steinhart, B. Trottier, S.L. Walmsley, C. Workman, G. Mukwaya, V. Kohlbrenner, C. Dohnanyi, S. McCallister, and D. Mayers. 2006. Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin Infect Dis* 43: 1337-1346.
- 297.-Gathe, J.C., Jr., P. Ive, R. Wood, D. Schurmann, N.C. Bellos, E. DeJesus, A. Gladysz, C. Garris, and J. Yeo. 2004. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 18: 1529-1537.

- 298.-Haubrich, R., D. Berger, P. Chiliade, A. Colson, M. Conant, J. Gallant, T. Wilkin, J. Nadler, G. Pierone, M. Saag, B. van Baelen, and E. Lefebvre. 2007. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS* 21: F11-18.
- 299.-Hicks, C.B., P. Cahn, D.A. Cooper, S.L. Walmsley, C. Katlama, B. Clotet, A. Lazzarin, M.A. Johnson, D. Neubacher, D. Mayers, and H. Valdez. 2006. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 368: 466-475.
- 300.- Katlama, C., R. Esposito, J.M. Gatell, J.C. Goffard, B. Grinsztejn, A. Pozniak, J. Rockstroh, A. Stoehr, N. Vetter, P. Yeni, W. Parys, and T. Vangeneugden. 2007. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS* 21: 395-402.
- 301.-Camacho, R., A. Godinho, P. Gomes, A. Abecasis, A.-M. Vandamme, C. Palma, A.P. Carvalho, J. Cabanas, and J. Goncalves. 2005. Different substitutions under drug pressure at protease codon 82 in HIV-1 subtype G compared to subtype B infected individuals including a novel I82M resistance mutations. *Antiviral Therapy* 10: S151.
- 302.-Campo, R.E., J.N. Moreno, G. Suarez, N. Miller, M.A. Kolber, D.J. Holder, M. Shivaprakash, D.M. DeAngelis, J.L. Wright, W.A. Schleif, E.A. Emini, and J.H. Condra. 2003. Efficacy of indinavir-ritonavir-based regimens in HIV-1-infected patients with prior protease inhibitor failures. *Aids* 17: 1933-1939.
- 303.-Canestri, A., M. Cisse, A.G. Marcelin, G. Peytavin, E. Traore, L. Assoumou, O. Traore, V. Koita, F. Diallo, A.T. Sangare, M.K. Sidibe, V. Calvez, A. Sylla, C. Katlama, and R. Tubiana. 2007. Experience of indinavir/ritonavir 400/100 mg twice-daily highly active antiretroviral therapy-containing regimen in HIV-1-infected patients in Bamako, Mali: the NOGOMA Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 45: 477-479.
- 304.-Casado, J.L., A. Moreno, R. Sabido, P. Marti-Belda, A. Antela, F. Dronda, M.J. Perez-Elias, and S. Moreno. 2000. A clinical study of the combination of 100 mg ritonavir plus 800 mg indinavir as salvage therapy: influence of increased plasma drug levels in the rate of response. *HIV Clin Trials* 1: 13-19.
- 305.-Clotet, B., N. Bellos, J.M. Molina, D. Cooper, J.C. Goffard, A. Lazzarin, A. Wohrmann, C. Katlama, T. Wilkin, R. Haubrich, C. Cohen, C. Farthing, D. Jayaweera, M. Markowitz, P. Ruane, S. Spinosa-Guzman, and E. Lefebvre. 2007. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 369: 1169-1178.
- 306.-Condra, J.H., D.J. Holder, W.A. Schleif, O.M. Blahy, R.M. Danovich, L.J. Gabryelski, D.J. Graham, D. Laird, J.C. Quintero, A. Rhodes, H.L. Robbins, E. Roth, M. Shivaprakash, T. Yang, J.A. Chodakewitz, P.J. Deutsch, R.Y. Leavitt, F.E. Massari, J.W. Mellors, K.E. Squires, R.T. Steigbigel, H. Teppler, and E.A. Emini. 1996. Genetic correlates of in vivo viral resistance to indinavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *J.Virol.* 70: 8270-8276.
- 307.-Descamps, D., V. Joly, P. Flandre, G. Peytavin, V. Meiffredy, S. Delarue, S. Lastere, J.P. Aboulker, P. Yeni, and F. Brun-Vezinet. 2005. Genotypic resistance analyses in nucleoside-pretreated patients failing an indinavir containing regimen: results from a randomized comparative trial: (Novavir ANRS 073). *J Clin Virol* 33: 99-103.
- 308.-Dragsted, U.B., J. Gerstoft, C. Pedersen, B. Peters, A. Duran, N. Obel, A. Castagna, P. Cahn, N. Clumeck, J.N. Bruun, J. Benetucci, A. Hill, I. Cassetti, P. Vernazza, M. Youle, Z. Fox, and J.D. Lundgren. 2003. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis* 188: 635-642.
- 309.-Duvivier, C., A. Myrto, A.G. Marcelin, J. Ghosn, H. Ait-Mohand, L. Schneider, R. Agher, F. Bricaire, D. Costagliola, V. Calvez, G. Peytavin, and C. Katlama. 2003. Efficacy and safety of ritonavir/indinavir 100/400 mg twice daily in combination with two nucleoside analogues in antiretroviral treatment-naive HIV-infected individuals. *Antivir Ther* 8: 603-609.
- 310.-Arribas, J.R., F. Pulido, R. Delgado, A. Lorenzo, P. Miralles, A. Arranz, J.J. Gonzalez-Garcia, C. Cepeda, R. Hervas, J.R. Pano, F. Gaya, A. Carcas, M.L. Montes, J.R. Costa, and J.M. Pena. 2005. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 40: 280-287.

- 311.-Benson, C.A., S.G. Deeks, S.C. Brun, R.M. Gulick, J.J. Eron, H.A. Kessler, R.L. Murphy, C. Hicks, M. King, D. Wheeler, J. Feinberg, R. Stryker, P.E. Sax, S. Riddler, M. Thompson, K. Real, A. Hsu, D. Kempf, A.J. Japour, and E. Sun. 2002. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis* 185: 599-607.
- 312.-Bongiovanni, M., T. Bini, F. Adorni, P. Meraviglia, A. Capetti, F. Tordato, P. Cicconi, E. Chiesa, L. Cordier, A. Cargnel, S. Landonio, S. Rusconi, and A. d'Arminio Monforte. 2003. Virological success of lopinavir/ritonavir salvage regimen is affected by an increasing number of lopinavir/ritonavir-related mutations. *Antivir Ther* 8: 209-214.
- 313.-Carrillo, A., K.D. Stewart, H.L. Sham, D.W. Norbeck, W.E. Kohlbrenner, J.M. Leonard, D.J. Kempf, and A. Molla. 1998. In vitro selection and characterization of human immunodeficiency virus type 1 variants with increased resistance to ABT-378, a novel protease inhibitor. *J.Virol.* 72: 7532-7541.
- 314.-Clotet, B., N. Bellos, J.M. Molina, D. Cooper, J.C. Goffard, A. Lazzarin, A. Wohrmann, C. Katlama, T. Wilkin, R. Haubrich, C. Cohen, C. Farthing, D. Jayaweera, M. Markowitz, P. Ruane, S. Spinosa-Guzman, and E. Lefebvre. 2007. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 369: 1169-1178.
- 315.-Coakely, E.P., C. Chappey, P. Flandre, R. Pesano, N. Parkin, V. Kohlbrenner, D.B. Hall, and D.L. Mayer. 2006. Defining lower (L) and upper (U) phenotypic clinical cutoffs (CCO's) for tipranavir (TPV), lopinavir(LPV), saquinavir (SQV) and amprenavir (APV) co-administered with ritonavir (r) within the RESIST Dataset using the PhenoSense Assay (Monogram (MGRM) Biosciences). HIVDRW2007: S81.
- 316.-Cohen, C., L. Nieto-Cisneros, C. Zala, W.J. Fessel, J. Gonzalez-Garcia, A. Gladysz, R. McGovern, E. Adler, and C. McLaren. 2005. Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Curr Med Res Opin* 21: 1683-1692.
- 317.-De Luca, A., A. Cozzi-Lepri, A. Antinori, M. Zaccarelli, M. Bongiovanni, S. Di Giambenedetto, P. Marconi, P. Cicconi, F. Resta, B. Grisorio, M. Ciardi, R. Cauda, and A. Monforte. 2006. Lopinavir/ritonavir or efavirenz plus two nucleoside analogues as first-line antiretroviral therapy: a non-randomized comparison. *Antivir Ther* 11: 609-618.
- 318.-Delaugerre, C., P. Flandre, M. Chaix, P. Dellamonica, F. Raffi, H. Jager, D. Schurmann, V. Ngo, M. Norton, I. Cohen Codar, J. Delfraissy, and C. Rouzioux. 2007. Protease gene mutations in a trial comparing first-line lopinavir/ritonavir monotherapy to lopinavir/ritonavir + zidovudine/lamivudine (MONARK TRIAL) [abstract 75]. HIVDRW2007.
- 319.-Delaugerre, C., J.P. Teglas, J.M. Treluyer, P. Vaz, V. Jullien, F. Veber, C. Rouzioux, M.L. Chaix, and S. Blanche. 2004. Predictive factors of virologic success in HIV-1-infected children treated With lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 37: 1269-1275.
- 320.-Dragsted, U.B., J. Gerstoft, M. Youle, Z. Fox, M. Losso, J. Benetucci, D.T. Jayaweera, A. Rieger, J.N. Bruun, A. Castagna, B. Gazzard, S. Walmsley, A. Hill, and J.D. Lundgren. 2005. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir Ther* 10: 735-743.
- 321.-Eron, J., Jr., P. Yeni, J. Gathe, Jr., V. Estrada, E. DeJesus, S. Staszewski, P. Lackey, C. Katlama, B. Young, L. Yau, D. Sutherland-Phillips, P. Wannamaker, C. Vavro, L. Patel, J. Yeo, and M. Shaefer. 2006. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 368: 476-482.
- 322.-Friend, J., N. Parkin, T. Liegler, J.N. Martin, and S.G. Deeks. 2004. Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a ritonavir/lopinavir-based regimen. *AIDS* 18: 1965-1966.
- Gathe, J.C., M.Y. Washington, C. Mayberry, D. Piot, and J. Nemecek. 2004. IMAN-1 Single drug HAART - proof of concept study. Pilot study of the safety and efficacy of Kaletra as a single drug HAART in HIV+ ARV-naive patients-interim analysis of subjects completing final 48 week data [Abstract MoOrB1057]. IAS2004.
- 323.- Grant, P., E.C. Wong, R. Rode, R. Shafer, A. De Luca, J. Nadler, T. Hawkins, C. Cohen, R. Harrington, D. Kempf, and A. Zolopa. 2008. Virologic response to lopinavir-ritonavir-based antiretroviral regimens in a multicenter international clinical cohort: comparison of genotypic interpretation scores. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 4050-4056.

- 324.-Hammer, S.M., J.J. Eron, Jr., P. Reiss, R.T. Schooley, M.A. Thompson, S. Walmsley, P. Cahn, M.A. Fischl, J.M. Gatell, M.S. Hirsch, D.M. Jacobsen, J.S. Montaner, D.D. Richman, P.G. Yeni, and P.A. Volberding. 2008. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama* 300: 555-570.
- 325.-Havrich, R., S. Riddler, A. DiRienzo, L. Peeples, K. Klingman, K. Garren, T. George, J. Rooney, B. Brizz, D. Havlir, and J. Mellors. 2007. Drug resistance at virological failure in a randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection (ACTG 5142) [abstract 57]. HIVDRW2007.
- 326.-Hicks, C., M.S. King, R.M. Gulick, A.C. White, Jr., J.J. Eron, Jr., H.A. Kessler, C. Benson, K.R. King, R.L. Murphy, and S.C. Brun. 2004. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients: 4 year follow-up study. *AIDS* 18: 775-779.
- 327.-Hicks, C.B., P. Cahn, D.A. Cooper, S.L. Walmsley, C. Katlama, B. Clotet, A. Lazzarin, M.A. Johnson, D. Neubacher, D. Mayers, and H. Valdez. 2006. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 368: 466-475.
- 328.-Johnson, M., B. Grinsztejn, C. Rodriguez, J. Coco, E. Dejesus, A. Lazzarin, K. Lichtenstein, A. Rightmire, S. Sankoh, and R. Wilber. 2005. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 19: 153-162.
- 329.-Johnson, M.A., J.C. Gathe, Jr., D. Podzamczek, J.M. Molina, C.T. Naylor, Y.L. Chiu, M.S. King, T.J. Podsadecki, G.J. Hanna, and S.C. Brun. 2006. A Once-Daily Lopinavir/Ritonavir-Based Regimen Provides Noninferior Antiviral Activity Compared With a Twice-Daily Regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43: 153-160.
- 330.-Grossman, Z., E.E. Paxinos, D. Averbuch, S. Maayan, N.T. Parkin, D. Engelhard, M. Lorber, V. Istomin, Y. Shaked, E. Mendelson, D. Ram, C.J. Petropoulos, and J.M. Schapiro. 2004. Mutation D30N is not preferentially selected by human immunodeficiency virus type 1 subtype C in the development of resistance to nelfinavir. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 2159-2165.
- 331.-Johnston, E., M.A. Winters, S.Y. Rhee, T.C. Merigan, C.A. Schiffer, and R.W. Shafer. 2004. Association of a novel human immunodeficiency virus type 1 protease substrate cleft mutation, L23I, with protease inhibitor therapy and in vitro drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 4864-4868.
- 332.-Kempf, D.J., M.S. King, B. Bernstein, P. Cernohous, E. Bauer, J. Moseley, K. Gu, A. Hsu, S. Brun, and E. Sun. 2004. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis* 189: 51-60.
- 333.-Lawrence, J., J. Schapiro, M. Winters, J. Montoya, A. Zolopa, R. Pesano, B. Efron, D. Winslow, and T.C. Merigan. 1999. Clinical resistance patterns and responses to two sequential protease inhibitor regimens in saquinavir and reverse transcriptase inhibitor-experienced persons. *J.Infect.Dis.* 179: 1356-1364.
- 334.-Mitsuya, Y., M.A. Winters, W.J. Fessel, S.Y. Rhee, L. Hurley, M. Horberg, C.A. Schiffer, A.R. Zolopa, and R.W. Shafer. 2006. N88D facilitates the co-occurrence of D30N and L90M and the development of multidrug resistance in HIV type 1 protease following nelfinavir treatment failure. *AIDS Res Hum Retroviruses* 22: 1300-1305.
- 335.-Patick, A.K., M. Duran, Y. Cao, D. Shugarts, M.R. Keller, E. Mazabel, M. Knowles, S. Chapman, D.R. Kuritzkes, and M. Markowitz. 1998. Genotypic and phenotypic characterization of human immunodeficiency virus type 1 variants isolated from patients treated with the protease inhibitor nelfinavir. *Antimicrob.Agents Chemother.* 42: 2637-2644.
- 336.-Patick, A.K., H. Mo, M. Markowitz, K. Appelt, B. Wu, L. Musick, V. Kalish, S. Kaldor, S. Reich, D. Ho, and S. Webber. 1996. Antiviral and resistance studies of AG1343, an orally bioavailable inhibitor of human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob.Agents Chemother.* 40: 292-297.
- 337.-Perno, C.F., A. Cozzi-Lepri, C. Balotta, F. Forbici, M. Violin, A. Bertoli, G. Facchi, P. Pezzotti, G. Cadeo, G. Tositti, S. Pasquinucci, S. Pauluzzi, A. Scalzini, B. Salassa, A. Vincenti, A.N. Phillips, F. Dianzani, A. Appice, G. Angarano, L. Monno, G. Ippolito, M. Moroni, and A. Monforte. 2001. Secondary mutations in the protease region of human immunodeficiency virus and virologic failure in drug-naïve patients treated with protease inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 184: 983-991.

- 338.-Podzamczar, D., E. Ferrer, E. Consiglio, J.M. Gatell, P. Perez, J.L. Perez, E. Luna, A. Gonzalez, E. Pedrol, L. Lozano, I. Ocana, J.M. Llibre, A. Casiro, M. Aranda, P. Barrufet, J. Martinez-Lacasa, J.M. Miro, X. Badia, A. Casado, S. Lupo, P. Cahn, M. Manos, and J. Estela. 2002. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 7: 81-90.
- 339.-Rhee, S.Y., W.J. Fessel, A.R. Zolopa, L. Hurley, T. Liu, J. Taylor, D.P. Nguyen, S. Slome, D. Klein, M. Horberg, J. Flamm, S. Follansbee, J.M. Schapiro, and R.W. Shafer. 2005. HIV-1 protease and reverse-transcriptase mutations: correlations with antiretroviral therapy in subtype B isolates and implications for drug-resistance surveillance. *J Infect Dis* 192: 456-465.
- 340.-Rhee, S.Y., J. Taylor, G. Wadhwa, A. Ben-Hur, D.L. Brutlag, and R.W. Shafer. 2006. Genotypic predictors of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 17355-17360.
- 341.-Ananworanich, J., A. Gayet-Ageron, K. Ruxrungtham, P. Chetchotisakd, W. Prasithsirikul, S. Kiertiburanakul, W. Munsakul, P. Raksakulkarn, S. Tansuphasawadikul, M. LeBraz, T. Jupimai, S. Ubolyam, M. Schutz, and B. Hirschel. 2008. Long-term efficacy and safety of first-line therapy with once-daily saquinavir/ritonavir. *Antivir Ther* 13: 375-380.
- 342.-Braun, P., H. Walter, D. Hoffman, M. Daumer, R. Ehret, K. Korn, B. Thiele, T. Berg, M. Sturmer, F. Weismann, and R. Kaiser. 2007. Clinically relevant resensitization of protease inhibitors saquinavir and atazanavir by L76V in multidrug-resistant HIV-1-infected patients [abstract 129]. *Antivir Ther* 12: S142.
- 343.-Cahn, P., J. Villacian, A. Lazzarin, C. Katlama, B. Grinsztejn, K. Arasteh, P. Lopez, N. Clumeck, J. Gerstoft, N. Stavrianeas, S. Moreno, F. Antunes, D. Neubacher, and D. Mayers. 2006. Ritonavir-Boosted Tipranavir Demonstrates Superior Efficacy to Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors in Treatment-Experienced HIV-Infected Patients: 24-Week Results of the RESIST-2 Trial. *Clin Infect Dis* 43: 1347-1356.
- 344.-Clotet, B., N. Bellos, J.M. Molina, D. Cooper, J.C. Goffard, A. Lazzarin, A. Wohrmann, C. Katlama, T. Wilkin, R. Haubrich, C. Cohen, C. Farthing, D. Jayaweera, M. Markowitz, P. Ruane, S. Spinosa-Guzman, and E. Lefebvre. 2007. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 369: 1169-1178.
- 345.-Coakely, E.P., C. Chappey, P. Flandre, R. Pesano, N. Parkin, V. Kohlbrenner, D.B. Hall, and D.L. Mayer. 2006. Defining lower (L) and upper (U) phenotypic clinical cutoffs (CCO's) for tipranavir (TPV), lopinavir (LPV), saquinavir (SQV) and amprenavir (APV) co-administered with ritonavir (r) within the RESIST Dataset using the PhenoSense Assay (Monogram (MGRM) Biosciences). *HIVDRW2007*: S81.
- 346.-Dragsted, U.B., J. Gerstoft, C. Pedersen, B. Peters, A. Duran, N. Obel, A. Castagna, P. Cahn, N. Clumeck, J.N. Bruun, J. Benetucci, A. Hill, I. Cassetti, P. Vernazza, M. Youle, Z. Fox, and J.D. Lundgren. 2003. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis* 188: 635-642.
- 347.-Dragsted, U.B., J. Gerstoft, M. Youle, Z. Fox, M. Losso, J. Benetucci, D.T. Jayaweera, A. Rieger, J.N. Bruun, A. Castagna, B. Gazzard, S. Walmsley, A. Hill, and J.D. Lundgren. 2005. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir Ther* 10: 735-743.
- 348.-Gathe, J., D.A. Cooper, C. Farthing, D. Jayaweera, D. Norris, G. Pierone, Jr., C.R. Steinhart, B. Trottier, S.L. Walmsley, C. Workman, G. Mukwaya, V. Kohlbrenner, C. Dohnanyi, S. McCallister, and D. Mayers. 2006. Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin Infect Dis* 43: 1337-1346.
- 349.-Harrigan, P.R., K. Hertogs, W. Verbiest, R. Pauwels, B. Larder, S. Kemp, S. Bloor, B. Yip, R. Hogg, C. Alexander, and J.S. Montaner. 1999. Baseline HIV drug resistance profile predicts response to ritonavir-saquinavir protease inhibitor therapy in a community setting. *AIDS* 13: 1863-1871.
- 350.-Haubrich, R., D. Berger, P. Chiliade, A. Colson, M. Conant, J. Gallant, T. Wilkin, J. Nadler, G. Pierone, M. Saag, B. van Baelen, and E. Lefebvre. 2007. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS* 21: F11-18.

- 351.-Jacobsen, H., M. Hanggi, M. Ott, I.B. Duncan, S. Owen, M. Andreoni, S. Vella, and J. Mous. 1996. In vivo resistance to a human immunodeficiency virus type 1 proteinase inhibitor: mutations, kinetics, and frequencies. *J.Infect.Dis.* 173: 1379-1387.
- 352.-Jacobsen, H., K. Yasargil, D.L. Winslow, J.C. Craig, A. Krohn, I.B. Duncan, and J. Mous. 1995. Characterization of human immunodeficiency virus type 1 mutants with decreased sensitivity to proteinase inhibitor Ro 31-8959. *Virology* 206: 527-534.
- 353.-Katlama, C., R. Esposito, J.M. Gatell, J.C. Goffard, B. Grinsztejn, A. Pozniak, J. Rockstroh, A. Stoehr, N. Vetter, P. Yeni, W. Parys, and T. Vangeneugden. 2007. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS* 21: 395-402.
- 354.-King, M.S., R. Rode, I. Cohen-Codar, V. Calvez, A.G. Marcelin, G.J. Hanna, and D.J. Kempf. 2007. Predictive genotypic algorithm for virologic response to lopinavir-ritonavir in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 3067-3074.
- 355.-Kirk, O., T.L. Katzenstein, J. Gerstoft, L. Mathiesen, H. Nielsen, C. Pedersen, and J.D. Lundgren. 1999. Combination therapy containing ritonavir plus saquinavir has superior short-term antiretroviral efficacy: a randomized trial. *AIDS* 13: F9-16.
- 356.-Reglamento de la ley general de salud en materia de investigacion 2006 SSA

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NUMERO _____

FICHA DE IDENTIFICACION:

Nombre: _____ Expediente _____ Fecha: _____

1.- SEXO: masculino _____ femenino _____

2.- EDAD: _____ años

3.- ESCOLARIDAD: básico _____ medio _____ superior _____

4.- MOVILIDAD GEOGRAFICA: si _____ no _____

5.- INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA: _____ años

6.- NUMERO DE PAREJAS SEXUALES: _____ parejas

7.- CD4 NADIR: _____ cels/mm3 CD4 ACTUAL _____

8.- CARGA VIRAL al Dx: _____ copias CV actual _____

9.- Western Blot: positivo: _____ negativo: _____

10.- TIEMPO DE DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD: _____ años

11.- ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PREVIOS : _____ esquemas

12.- MUTACIONES PRESENTES EN EL GENOTIPO _____

13.- ADHERENCIA: _____ porcentaje de tomas adecuadas

GLOSARIO

- * CARGA VIRAL: numero de copias de viriones circulantes en 1 ml de sangre.
- * CODON: La información genética, contenida en el ARNm, se escribe a partir de cuatro letras, que corresponden a las bases nitrogenadas del ARN (A, C, G y U), las cuales van agrupadas de tres en tres. Cada grupo de tres se llama codón y está encargado de codificar un aminoácido o un símbolo de puntuación
- * MUTACION: alteración o cambio en la información genética (genotipo) de un ser vivo y que, por lo tanto, va a producir un cambio de características, que se presenta súbita y espontáneamente, y que se puede transmitir o heredar a la descendencia
- * NAIVE: paciente que no ha recibido ningún fármaco retroviral.
- * NUCLEOSIDO: molécula monomérica orgánica que integra las macromoléculas de ácidos nucleicos que resultan de la unión covalente entre una base heterocíclica con una pentosa que puede ser ribosa o desoxirribosa
- * PROTEASA: enzimas que rompen los enlaces peptídicos de las proteínas
- * PROVIRUS: fragmentos de ADN móviles, que constituyen genes y pueden pasar de una célula a otra; no producen enfermedades, sino solamente inducen pequeñas mutaciones en la célula
- * RESISTENCIA CRUZADA: ausencia de respuesta al tratamiento con mas de 2 antiretrovirales causada por una misma mutacion en común.
- * RESISTENCIA PRIMARIA: resistencia que ocurre en el paciente con VIH Que no nunca ha recibido un fármaco antirretroviral.
- * RESISTENCIA SECUNDARIA. Resistencias de novo que aparecen después del tratamiento con un antirretroviral no usado previamente.
- * TIMIDINA: nucleósido formado cuando la base nitrogenada timina se enlaza a un anillo de desoxirribosa mediante un enlace glucosídico β -N₁
- * TRANSCRIPTASA REVERSA: enzima de tipo ADN-polimerasa, que tiene como función sintetizar ADN de doble cadena utilizando como molde ARN monocatenario
- * TRANSLOCACION: proceso de acoplamiento del ribosoma a la superficie de los orgánulos y la introducción de la proteína "inmadura" en su interior

ABREVIATURAS

- ITRAN's: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANALOGOS NUCLEOSIDOS
 - Abacavir (ABC)
 - Didanosina (ddl)
 - Emtricitabina (FTC)
 - Lamivudina (3TC)
 - Stavudina (d4T)
 - Tenofovir (TDF)
 - Zidovudina (ZDV o AZT)

- ITRNN:INHIBIDORES TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANALOGOS
 - Delavirdina (DLV)
 - Efavirenz (EFV)
 - Etravirina (ETR)
 - Nevirapina (NVP)

- IP: INHIBIDORES DE PROTEASA
 - Atazanavir/r (ATV/r)
 - Darunavir/r (DRV/r)
 - Fosamprenavir/r (fAPV/r)
 - Indinavir/r (IDV/r)
 - Lopinavir/r (LPV/r)
 - Nelfinavir (NFV)
 - Saquinavir/r (SQV/r)
 - Tipranavir/r (TPV/r)

- IF: INHIBIDORES DE FUSION
 - Enfuvirtide (ENF)

- ADCC: Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
- CCR2: Receptor 2 de quimiocinas
- CCR5: Receptor 5 de quimiocinas
- CTL: linfocito T citotoxico CD8
- CXCR4: receptor de la quimiocina alfa derivada del estroma
- CX3CR1: receptor de neurotactina o fractaltina
- DHSS: Department of Health and Service
- EDTA: acido etilendiaminotetracetico.
- EIA: análisis inmunoenzimatico.
- Gp120: glucoproteina p 120
- Gp41: glucoproteina p 42
- IFI: inmunofluorescencia.
- IT: inhibidores transcriptasa
- NK: natural Killer.
- PCR: Reaccion en cadena de la polimerasa.
- PR: Proteasa.
- RANTES: Proteina reguladora de la activacion expression y secrecion normal de los linfocitos T. también conocida como CCL5.
- RIPA: Radioinmunoprecipitacion
- RT-PCR: Reaccion en cadena de polimerasa de transcripción inversa.
- TAM: Mutacion de análogos de timidina.
- TAR: Terapia antiretroviral.
- TARGA: Terapia antiretroviral de gran actividad.
- SDF-1: factor derivado del estroma tipo 1.
- WB: Western Blot.