



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**División de Estudios de Posgrado**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION**

**SALVADOR ZUBIRAN**

**ESTUDIO DE CORTE TRANSVERSAL PARA EVALUAR LA PREVALENCIA Y LOS  
FACTORES ASOCIADOS CON LA RESISTENCIA A DARUNAVIR EN UNA POBLACIÓN  
DE PACIENTES MEXICANOS CON VIH, FALLA A MÚLTIPLES ANTIRRETROVIRALES,  
PREVIAMENTE EXPUESTOS A INHIBIDORES DE PROTEASA**

**TESIS DE POSGRADO**

para obtener el título de

**ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

Presenta

**CARLOS ANDRES AGUDELO RESTREPO**

Tutor de tesis

**Dr. Luis Enrique Soto Ramírez**

Asesor:

**Dr. Juan J. Calva Mercado**



México D.F.

Agosto de 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**ESTUDIO DE CORTE TRANSVERSAL PARA EVALUAR LA PREVALENCIA Y LOS  
FACTORES ASOCIADOS CON LA RESISTENCIA A DARUNAVIR EN UNA POBLACIÓN  
DE PACIENTES MEXICANOS CON VIH, FALLA A MÚLTIPLES ANTIRRETROVIRALES,  
PREVIAMENTE EXPUESTOS A INHIBIDORES DE PROTEASA**

Presenta

CARLOS ANDRES AGUDELO RESTREPO

---

DR. GUILLERMO RUÍZ-PALACIOS Y SANTOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

---

DR. LUIS ENRIQUE SOTO RAMÍREZ

TUTOR PRINCIPAL DE LA TESIS

---

DR. LUIS F. USCANGA DOMINGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

## **INDICE**

<b>Resumen</b>	<b>5</b>
<b>Introducción</b>	<b>7</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>8</b>
<b>Justificación</b>	<b>9</b>
<b>Marco teórico</b>	<b>10</b>
<b>1. Mecanismo de acción y actividad antiviral</b>	<b>11</b>
<b>2. Uso en pacientes vírgenes al tratamiento</b>	<b>12</b>
<b>3. Uso en pacientes experimentados</b>	<b>13</b>
<b>4. Uso en pacientes experimentados multirresistentes</b>	<b>15</b>
<b>5. Resistencia a darunavir</b>	<b>16</b>
<b>Objetivos</b>	<b>21</b>
<b>1. General</b>	<b>21</b>
<b>2. Específicos</b>	<b>21</b>
<b>Metodología</b>	<b>23</b>
<b>1. Tipo de estudio</b>	<b>23</b>
<b>2. Población</b>	<b>23</b>

<b>3. Criterios de inclusión y exclusión</b>	<b>24</b>
<b>4. Métodos estadísticos</b>	<b>25</b>
<b>5. Consideraciones éticas</b>	<b>26</b>
<b>6. Definiciones operativas</b>	<b>27</b>
<b>Resultados</b>	<b>28</b>
<b>1. Población estudiada</b>	<b>28</b>
<b>2. Prevalencia de MRD y prevalencia de resistencia a darunavir</b>	<b>30</b>
<b>3. Factores asociados con MRD</b>	<b>32</b>
<b>4. Factores asociados con resistencia a DRV</b>	<b>34</b>
<b>5. Resistencia a DRV y resistencia a otros antirretrovirales</b>	<b>38</b>
<b>Discusión</b>	<b>40</b>
<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>44</b>

## **RESUMEN**

### **Objetivos**

Determinar la prevalencia de las mutaciones asociadas con resistencia a darunavir (MRD), así como la prevalencia de resistencia y los factores asociados con su presencia en una población de pacientes mexicanos con infección por VIH y falla a múltiples antirretrovirales

### **Métodos**

Estudio retrospectivo de corte transversal que evaluó los expedientes de pacientes con infección por VIH, historia de exposición a múltiples antirretrovirales y falla al tratamiento actual. Se definió resistencia a darunavir de acuerdo a los criterios de la IAS de 2010. Se midieron la prevalencia de resistencia a darunavir y la frecuencia de cada una de las MRD. Los factores asociados con la aparición de resistencia se obtuvieron al comparar el grupo de con resistencia y el grupo sin ella.

### **Resultados**

Se encontró una prevalencia de resistencia del 6.7% (42/631), las MRD más frecuentes en los pacientes resistentes a darunavir fueron la I84V (76.2%) y la L33F (57.1%). En el análisis univariado la hepatitis C, el uso de doble IP previo, el tiempo de uso de inhibidores de proteasa mayor de 36 meses, la historia de uso de fosamprenavir/amprenavir o tipranavir, la carga viral al momento de la

falla y el número de inhibidores de proteasa usados se asociaron con la presencia de resistencia a darunavir. En el análisis multivariado el uso previo de fosamprenavir/amprenavir y tipranavir conservó la asociación de forma significativa

## **Conclusiones**

Es interesante el hallazgo de cepas de VIH con presencia de una o varias MRD y de cepas resistentes a darunavir en una subpoblación de pacientes bajo tratamiento antirretroviral prolongado durante una época de no uso de este inhibidor de proteasa. Parece que el principal determinante de la selección y diseminación de estas mutantes es la intensidad y duración de la presión selectiva previa por los otros inhibidores de proteasa. De manera independiente a este factor de riesgo el uso previo de fosamprenavir/amprenavir y tipranavir parecen ser causantes, por resistencia cruzada, del compromiso en la actividad del darunavir en los esquemas de rescate tras falla viral múltiple.

## INTRODUCCIÓN

En la última década se ha presentado un crecimiento significativo de las opciones terapéuticas para el manejo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo que ha permitido contar con medicamentos más efectivos y más seguros, con dosificaciones más simples, que incluyen combinaciones de dos o tres medicamentos en una sola píldora; algunos de ellos además con mayor barrera genética o mecanismos de acción diferentes, lo que ha creado nuevas oportunidades de tratamiento para los pacientes con infección por virus multirresistentes.

Darunavir (DRV), un inhibidor de proteasa (IP) que se usa potenciado con ritonavir (DRV/r), es el último de los medicamentos de este grupo licenciado para ser usado en pacientes con infección por el VIH. DRV ha demostrado una fuerte unión a la proteasa del VIH-1, con gran potencia *in vitro* contra la cepa salvaje del virus, así como contra cepas multirresistentes (1). En estudios clínicos DRV ha demostrado ser una opción efectiva y segura cuando se usa en pacientes vírgenes al tratamiento (2,3), en pacientes experimentados sin mutaciones de resistencia a IP (4,5) o con mutaciones de resistencia a IP (6-9) y en pacientes multirresistentes (10-13), convirtiéndose en una opción para ser usada en tratamientos de primera o segunda línea y en un medicamento esencial para los esquemas de rescate en pacientes que exhiben resistencia a múltiples antirretrovirales, así como alternativa para usar como monoterapia en pacientes con carga viral indetectable sin historia de falla virológica (14-16).



Aunque la respuesta virológica a DRV se mantiene a pesar de la presencia de un gran número de mutaciones a IP, la presencia de 3 o más de 11 mutaciones en el gen de la proteasa (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V y L89V) se ha asociado a una disminución de la respuesta virológica a este antirretroviral (17,18). Aunque la capacidad predictiva de esta combinación de mutaciones es bien reconocida (19), pocos estudios han evaluado los factores asociados con la emergencia de estas mutaciones de resistencia a DRV (MRD) (20-23) y en México la prevalencia y los factores relacionados con la aparición de MRD son desconocidas. Este estudio evalúa la prevalencia de MRD y los factores asociados con su presencia en una población de pacientes mexicanos con infección por VIH y falla a múltiples tratamientos antirretrovirales.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los esquemas de tratamiento antirretroviral ofrecidos como terapia de rescate a pacientes con infección por virus multirresistentes se basan en medicamentos de reciente aparición, como DRV, etravirina (ETV), maraviroc (MVC) y raltegravir (RAL). Esta reciente aparición hace que mucha de la información necesaria para el óptimo uso de estos medicamentos no se conozca aún. Específicamente el conocimiento sobre la prevalencia de resistencia a DRV, los factores de riesgo asociados con la emergencia de MRD y la capacidad de estas mutaciones para producir falla virológica es un campo actualmente en evolución. La limitada información disponible afecta las decisiones sobre un medicamento, que como DRV se ha convertido en el pilar de las terapias de salvamento en casos de multirresistencia. La prevalencia de resistencia a DRV, así como los factores asociados con su aparición no son conocidos en la población mexicana con virus multirresisten.

## **JUSTIFICACIÓN**

Hasta hace poco las opciones terapéuticas existentes para los pacientes con virus multirresistentes se limitaban a unos pocos antirretrovirales, impidiendo diseñar esquemas de dos o idealmente tres medicamentos activos. La aparición en los últimos años de nuevos fármacos ha permitido diseñar esquemas de rescate de gran potencia que logran el control virológico en esta población. Sin embargo, es condición necesaria para el uso adecuado de estos nuevos antirretrovirales, conocer la frecuencia de resistencia a cada uno de ellos en la población susceptible de usarlos, así como los factores que la generan. Debido a la aparición relativamente nueva de DRV, poco se conoce sobre la prevalencia de resistencia a este medicamento y sobre los factores de riesgo que generan las mutaciones asociadas con falta o disminución de la respuesta terapéutica. Aunque en México el uso de DRV en esquemas de salvamento es cada vez más frecuente, la prevalencia de resistencia a DRV y los factores asociados con su aparición son desconocidos. Esta información es fundamental para optimizar las decisiones terapéuticas en las que se considera usar DRV como parte de un esquema de salvamento de un paciente con virus multirresistente. al mejorar la capacidad para predecirla respuesta a un esquema de rescate que incluya a este IP, sobretodo cuando no se cuente con un estudio de resistencia.

## **MARCO TEORICO**

### **1. Mecanismo de acción y actividad antiviral**

La replicación del VIH es dependiente de tres enzimas virales, la transcriptasa reversa, la proteasa y la integrasa; la inhibición de las dos primeras ha sido la principal estrategia terapéutica para el control de la infección por el VIH durante más de 15 años, mientras que la inhibición de la integrasa es el mecanismo de acción de novedosos fármacos antirretrovirales. La proteasa es responsable de la escisión de las poliproteínas virales gag y gag-pol, liberando enzimas y proteínas estructurales necesarias para la maduración viral (24,25), la inhibición de su acción por los medicamentos antirretrovirales se ha basado en la competencia por el sitio de unión de la poliproteína (24).

DRV es un IP derivado del amprenavir (APV) con estructura similar a las secuencias de fenilalanina en las posiciones 167 y 168 del polipéptido gag-pol, que inhibe la acción proteolítica de la enzima y la subsecuente maduración viral al evitar su dimerización (un proceso esencial para la adquisición de la actividad proteolítica) y al unirse con gran afinidad a los sitios activos de la proteasa (24-27). A pesar de las semejanzas estructurales con el APV, DRV ha demostrado ser un medicamento con mucha mayor potencia antiviral que su predecesor, tanto para tipos salvajes del virus como para tipos resistentes, gracias al ajuste perfecto del IP en la envoltura del sustrato y a la alta afinidad del medicamento con los sitios activos de la proteasa (tasa de disociación más de 1000 veces

más lenta para DRV que para otros IP), afinidad que es disminuida en las cepas mutantes al nivel de la observada para los otros IP en la cepas salvajes, pero que no afecta la actividad antiviral del medicamento. La alta afinidad de DRV y la actividad viral sostenida a pesar de disminuciones sustanciales de esta afinidad, producidas por las mutaciones de resistencia, explican la alta barrera genética que exhibe del medicamento (1,28,29).

Las características farmacológicas de DRV y su gran potencia lo convierten en un medicamento con un amplio espectro de actividad antiviral, activo contra todos los subtipos circulantes del VIH-1 (subtipos A-H del grupo M y grupo O) y contra el VIH-2; manteniendo esta actividad en aislamientos virales con múltiples mutaciones de resistencia a IP. Adicionalmente la selección *in vitro* de virus resistentes con DRV es más lenta que la selección producida por otros IP (1,26,28,30).

## **2. Uso en pacientes vírgenes a tratamiento**

El perfil farmacológico de DRV, que incluye una vida media prolongada, la potencia de su actividad antiviral contra cepas salvajes y cepas resistentes y la baja capacidad para generar resistencia, favorecen el uso de DRV/r en dosis única diaria de 800/100 mg. DRV/r administrado una vez al día demostró no inferioridad frente a lopinavir/ritonavir (KLT), administrados cada uno en un régimen con tenofovir y emtricitabina, al compararse la respuesta virológica a las 48 semanas (Carga viral menor de 50 copias/ml en 84% de los pacientes

recibiendo DRV/r vs 78% de los pacientes tomando KLT), e incluso siendo superior en el grupo de pacientes con carga viral basal mayor o igual a 100.000 copias/ml. A las 96 semanas DRV/r demostró superioridad en todos los pacientes frente a KLT (79% vs 71%), siendo más significativas las diferencias observadas en las tasas de respuesta virológica de los pacientes con carga viral mayor o igual 100.000 copias/ml y de los pacientes con conteos de CD4 menor de 200 cel/ $\mu$ l al inicio del tratamiento. Las suspensiones de tratamiento por efectos adversos, los eventos de diarrea atribuibles al medicamento y el aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos fueron significativamente más frecuentes en los pacientes tratados con KLT a las 48 y a las 96 semanas (2,31). No se desarrollaron mutaciones principales asociadas con resistencia a IP a las 96 semanas en los pacientes con falla virológica que recibieron DRV/r (32). Esos resultados han hecho que las guías de tratamiento antirretroviral incluyan DRV/r como uno de los IP preferidos para la terapia de los pacientes con VIH vírgenes al tratamiento (33,34).

### **3. Uso en pacientes experimentados**

El uso de DRV/r a dosis de 600/100 mg dos veces al día en pacientes previamente experimentados en falla virológica, sin multirresistencia, fue evaluado en el estudio TITAN, estudio en el que fue comparado con KLT en individuos vírgenes a ambos IP, administrados junto a una terapia optimizada con otros dos antirretrovirales. DRV/r demostró superioridad frente a KLT al

alcanzar 77% de pacientes cargas virales menores de 400 copias/ml en el grupo de DRV/r frente a 68% en el grupo de KLT a la semana 48; las diferencias también se observaron en la proporción de pacientes alcanzando cargas virales menores de 50 copias/ml a la semana 24 y 48 (71% en grupo de DRV/r vs 60% en grupo de KLT para la semana 48), siendo además superior en el subgrupo de pacientes con "fold change" para KLT mayor de 10. Mas pacientes en tratamiento con KLT suspendieron el medicamento por diarrea, alteraciones en las pruebas hepáticas o en el perfil de lípidos, aunque en ambos grupos la frecuencia de eventos adversos graves fue baja (4). Frente al grupo que recibió KLT y presentó falla virológica, los pacientes en tratamiento con DRV/r que presentaron falla virológica desarrollaron menos mutaciones de resistencia tanto para IP como para otros grupos de antirretrovirales, presentándose más pérdida de sensibilidad a IP y a inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (NRTI) en el grupo de KLT. Las tasas de respuesta a DRV/r disminuyeron en relación al número de MRD, alcanzando al 60% cuando tres o más MRD estuvieron presentes en el genotipo basal; en todos los casos la respuesta a DRV/r fue mayor que la respuesta a KLT (35).

La administración de DRV/r en dosis única diaria de 800/100 mg ha demostrado no inferioridad frente a la administración dos veces al día de 600/100 mg en pacientes experimentados sin MRD en el genotipo basal, con menor aumento de triglicéridos (36,37).

El uso de DRV/r como monoterapia en pacientes con supresión virológica gracias a un régimen de tres antirretrovirales fue evaluado en los estudios MONOI y MONET, sin lograr demostrar no inferioridad en ninguno de ellos. Los pacientes en monoterapia presentaron mayor número de viremias intermitentes, sin que ello resultara en aparición de resistencia (14,15,38).

#### **4. Uso en pacientes experimentados con resistencia a múltiples fármacos**

Los resultados más exitosos con DRV/r se han encontrado en pacientes con infección por VIH que han recibido varios esquemas antirretrovirales y tienen mutaciones a múltiples antirretrovirales. Al compararse en este tipo de pacientes DRV/r con otros IP, junto a un esquema de base optimizado, un mayor número de pacientes usando DRV/r lograron disminuciones mayores o iguales a 1 log<sub>10</sub> y cargas virales menores de 50 copias/ml a la semana 48 que en el grupo de pacientes usando el IP de comparación (diferencia del 50% para la disminución mayores o iguales 1 log<sub>10</sub> y del 40% para el desenlace menor de 50 copias/ml), sin que los resultados cambiaran de forma significativa al analizarse los resultados según uso de enfuvertide, carga viral basal, mutaciones primarias a IP o MRD al inicio, número de NRTI o IP activos. Una carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 96 se alcanzó en el 39-42% de pacientes en el grupo de DRV/r frente al 9% en el grupo de IP control. La respuesta virológica se tradujo en una mejoría inmunológica significativa que



produjo un aumento promedio linfocitos T CD4 de 102 células/ $\mu$ l frente a 19 células/ $\mu$ l del grupo de IP, aunque esta respuesta fue modificada por el número de MRD basales y por el "fold change" basal. No se observaron diferencias significativas en los efectos adversos entre los grupos evaluados (6-8).

El uso de DRV/r también ha sido evaluado en pacientes experimentados con resistencia a múltiples antirretrovirales en esquemas que incluyen otro antirretroviral de última generación, además de la terapia antirretroviral de base optimizada. El uso de ETV con DRV/r llevó a un mayor número de pacientes a cargas virales menores de 50 copias/ml a las 96 semanas, frente al 36% logrado en el grupo que recibió placebo con DRV/r y la terapia antirretroviral de base optimizada (39). El uso de DRV/r con RAL y una terapia de base optimizada también demostró efectividad frente al grupo que recibió placebo en lugar del inhibidor de integrasa (40). El uso combinado de DRV/r, ETV y RAL, además de la terapia de base optimizada ha demostrado ser una potente combinación que alcanza indetectabilidad a la semana 24 en 90% de pacientes experimentados con infección por virus multirresistentes (10).

## **5. Resistencia a darunavir**

### **5.1. Mutaciones de resistencia a darunavir**

El estudio de los pacientes experimentados con resistencia a múltiples antirretrovirales que presentaron falla a DRV/r permitió identificar mutaciones

que afectaban la respuesta a este antirretroviral y que diferían de las mutaciones mayores de resistencia a IP. De Meyer y cols. identificaron once MRD, V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V y L89V; el cambio de la MRD L73S por la mutación T74P mejoró la capacidad predictiva del modelo (17,19,20,22,41). Las mutaciones V11I, L76V, L89V no habían sido previamente incluidas como mutaciones de resistencia a IP (17). De estas mutaciones la I84V y la L33F son las más frecuentemente observadas al basal, mientras que V32I, L33F y I54L/M emergen más frecuentemente en los pacientes que fallan a tratamientos con DRV, siendo esta última una mutación asociada exclusivamente con resistencia a DRV (17,20,21,23,42).

Las MRD aparecen en muy pocos pacientes en falla a DRV/r y que al basal tienen nula o poca experiencia con IP y no presentan multirresistencia (19,38), pero son frecuentes en pacientes muy experimentados en falla virológica, algunos de ellos con multirresistencia previa (43,44).

El número de estas MRD se relaciona con el "fold change" para DRV, en la ausencia de MRD el 100% de los aislamientos tiene un "fold change" menor de 10, con tres MRD el 53% de las cepas tiene un "fold change" mayor de 10 y con seis o más el 100% tiene un "fold change" mayor de 10 (17). "Fold change" mayores de 10 se han asociado con disminución de la sensibilidad a DRV y mayores de 40 con pérdida de esta (19). Otras mutaciones han demostrado aumentar la sensibilidad a DRV, específicamente V82A y E35D se han

asociado con más respuesta a DRV/r y se ha sugerido que su inclusión en modelos predictivos podría mejorar su desempeño (45,46).

## **5.2. Algoritmos y puntuaciones genotípicas predictoras de respuesta a darunavir**

Actualmente existen al menos nueve algoritmos o escalas predictoras de respuesta al tratamiento con DRV/r, en función del genotipo o fenotipo de las cepas: el algoritmo de interpretación ponderado HIVdb (Stanford), el puntaje de mutaciones ponderado (De Meyer), los algoritmos de resistencia de la ANRS (ANRS DRV-ATU y ANRS AC11), Rega, el número de mutaciones de resistencia derivado de los estudios POWER, el puntaje genotípico calculado en el estudio PREDIZISTA, el número de mutaciones primarias de resistencia a IP de la lista de la International AIDS Society (IAS) y el total de mutaciones asociadas con resistencia a IP de la IAS (estas últimas tomadas del listado generado anualmente, para este caso se evaluó el listado del 2008) (47,48). Sin embargo los resultados de los estudios que han comparado su desempeño han demostrado poca concordancia en los resultados, González de Requena y cols. demostraron una mejor desempeño del algoritmo de De Meyer, con un área bajo la curva de 0.797, sensibilidad de 77.1%, especificidad 81%, valor predictivo positivo del 87.1% y valor predictivo negativo del 68%; todos estos valores mejoraron cuando el algoritmo se ajustó por la concentración del medicamento, en un indicador llamado cociente inhibitorio genotípico

(Concentración valle promedio de DRV/puntuación obtenida) (47). Por el contrario De Luca y cols, al evaluar los algoritmos de predicción en un modelo multivariado, encontraron el algoritmo Rega como el único asociado con falla virológica entre los siete evaluados en su estudio (48).

### **5.3. Prevalencia de resistencia a darunavir**

La prevalencia de resistencia a DRV oscila según la población estudiada y el algoritmo empleado, en una población con uso de IP extenso y falla a DRV/r se encontró una prevalencia de resistencia a DRV basal del 32% de acuerdo con el algoritmo de la ANRS, elevándose al 64% al sexto mes (20); otro estudio posterior en Francia encontró una prevalencia de resistencia a DRV del 32% (49), mientras que en Canadá el 11% de 100 muestras con resistencia a todos los IP, excepto DRV y TPV fueron resistentes a DRV (42). En Brasil, la prevalencia reportada por Vidal y cols. en una población con amplia experiencia en uso de IP fue del 6%, empleando la definición de la IAS 2008 (21), semejante al 6.7% informado en España (41) y en Estados Unidos fue 4.1% en pacientes con historia de exposición a IP (23).

### **5.4. Factores asociados con presencia de mutaciones de resistencia a darunavir**

Varios estudios han buscado factores de riesgo para MRD y resistencia a DRV, Lambert-Niclot reportó el nivel de carga viral al inicio del tratamiento como factor

de riesgo para la aparición de al menos una MRD, mientras que la presencia de la mutación L76V y el número de NRTI asociados fueron factores protectores (20). En Brasil los factores asociados con MRD fueron el número de mutaciones de resistencia a IP encontradas en el genotipo, el uso previo de amprenavir (APV) y más de 10 años de infección por VIH (21). Factores de riesgo semejantes fueron reportados por Poveda E y cols, quienes encontraron asociación entre el número de MRD y la historia de falla a fosamprenavir (FAPV) o saquinavir (SQV), el número de mutaciones de resistencia a IP y el número de IP previos (41). Mitsuya y cols encontraron una asociación negativa entre uso previo de atazanavir y nelfinavir con MRD; el número de IP recibidos previamente y el uso previo de FAPV o APV tuvieron una asociación positiva (23).

## **OBJETIVOS**

### **1. General**

Determinar, a través del estudio de las pruebas de genotipo, las características relacionadas con disminución a la susceptibilidad al darunavir, en un grupo de pacientes mexicanos con infección por VIH e historia de exposición prolongada a varios esquemas de antirretrovirales y replicación viral persistente. Además, investigar los determinantes (en el paciente) de la selección de las mutaciones de resistencia al darunavir.

### **2. Específicos**

2.1. Describir las características demográficas y clínicas de una población con infección por VIH y múltiples fallas a antirretrovirales.

2.2. Determinar la prevalencia de las mutaciones de resistencia a DRV en los virus infectantes de una población con infección por VIH y múltiples fallas a antirretrovirales.

- 2.3. Determinar la prevalencia de resistencia genotípica a DRV en los virus infectantes de una población con infección por VIH y múltiples fallas a antirretrovirales.
- 2.4. Identificar los factores asociados con la presencia de mutaciones de resistencia a DVR en los virus infectantes de una población con historia de múltiples fallas a antirretrovirales.
- 2.5. Identificar los factores asociados con resistencia genotípica a DRV en una población con infección por VIH y múltiples fallas a antirretrovirales.
- 2.6. Identificar las asociaciones existentes entre la resistencia a DRV y la resistencia a otros antirretrovirales.

## **METODOLOGÍA**

### **1. Tipo de estudio**

Estudio de corte transversal retrospectivo.

### **2. Población**

Se revisaron los expedientes de pacientes mexicanos con infección por VIH con historia de falla a al menos dos esquemas de tratamiento antirretroviral, sometidos a evaluación por el Comité Nacional de Resistencia a Antirretrovirales (CORESAR) durante el período comprendido entre el 8 de noviembre de 2008 al 25 de noviembre del 2010 o por el grupo GUIAR durante el período comprendido entre el 27 de marzo del 2009 y el 20 de mayo del 2010.

El CORESAR evalúa pacientes a cargo de la Secretaría de Salud del Gobierno Federal y entre otras funciones, define los esquemas terapéuticos de pacientes en falla a tratamiento antirretroviral que requieran medicamentos de tercera



línea. Los genotipos evaluados por este comité son hechos con el sistema comercial Viroseq<sup>®</sup> (Abbott, Abbott Park, Illinois). El grupo GUIAR evalúa pacientes de la Secretaria de Salud del Gobierno Federal, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), del Instituto del Seguro Social al Servicio de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y de otros sistemas de salud y tiene como función asesorar a los médicos tratantes en el manejo antirretroviral de sus pacientes. Los genotipos evaluados por este grupo son hechos con el sistema comercial Trugene (Siemens, Erlangen, Germany).

### **3. Criterios de inclusión y exclusión**

#### **3.1. Criterios de inclusión**

3.1.1. Pacientes con infección por VIH, con uso previo de al menos dos combinaciones de antirretrovirales y falla virológica (Carga viral mayor de 50 copias a los 6 meses o más de haber iniciado tratamiento) al momento de ser sometidos para evaluación.

3.1.2. Pacientes con genotipo amplificable que fueron presentados al CORESAR o al grupo GUIAR para su análisis.

#### **3.2. Criterios de exclusión**

3.2.1. Pacientes sin tratamiento antirretroviral al momento de la evaluación por el CORESAR o el grupo GUIAR.

3.2.2. Pacientes con uso actual o previo de DRV.

3.2.3. Pacientes sin historia de uso de IP.

3.2.4. Pacientes sin mutaciones de resistencia a IP en el genotipo enviado para evaluación.

#### **4. Métodos estadísticos**

Todos los datos fueron almacenados en una base de datos construida para tal fin en Excel® (Microsoft Corp., Redmond, WA) y fueron procesados usando los programas estadísticos SPSS®16.0 (IBM Corp. Armonk, NY) y EPIDAT®3,1 (OPS, Washington, DC y Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, España).

Se hizo un análisis descriptivo de todos los pacientes incluidos en el estudio, presentando los datos cuantitativos como mediana y rango intercuartílico y los datos cualitativos como frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables categóricas se compararon empleando la prueba de Chi<sup>2</sup> con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher según aplicara, la U de Mann Whitney se usó para comparar las variables continuas (no mostraron distribución normal). Las variables con valores de  $p < 0.1$  en el análisis univariado fueron incluidas en un modelo multivariado con el objeto de controlar factores confusores e interacciones. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Los datos se presentan con valor de  $p$  y razón de momios con intervalo de confianza del 95%.

## **5. Consideraciones éticas**

Esta investigación fue aprobada por el comité de ética del INCMNSZ (Referencia #143); su realización estuvo sujeta a los principios de la declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos.

## **6. Definiciones operativas**

### **6.1. Mutaciones de resistencia a darunavir (MRD)**

Mutaciones del gen de la enzima proteasa con capacidad para disminuir la respuesta a DRV. Han sido definidas por la International AIDS Society (IAS) como MRD las mutaciones V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V y L89V por cumplir al menos uno de los siguientes criterios: experimentos de paso *in vitro* o validaciones de contribución a resistencia por usar mutagénesis de sitio dirigida, pruebas de sensibilidad en laboratorio a partir de aislamientos clínicos, secuenciaciones de nucleótidos en pacientes con falla virológica o estudios de correlación entre genotipo basal y respuesta virológica (18).

### **6.2. Resistencia genotípica a darunavir**

Presencia de tres o más mutaciones de resistencia a DRV, definidas por la IAS (18), en el genotipo enviado para el análisis en el CORESAR o en el grupo GUIAR.

### **6.3. Tiempo de evolución de la infección por VIH**

Tiempo transcurrido en meses desde la fecha del diagnóstico de la infección por VIH hasta la fecha en que se realizó el último genotipo.

### **6.4. Tiempo de uso de antirretrovirales**

Tiempo transcurrido en meses desde la fecha de inicio hasta la fecha de suspensión de un determinado antirretroviral. Para el último esquema antirretroviral se consideró la fecha del genotipo remitido para análisis como la fecha final. En el caso de varios periodos se realizó la sumatoria de cada uno de estos.

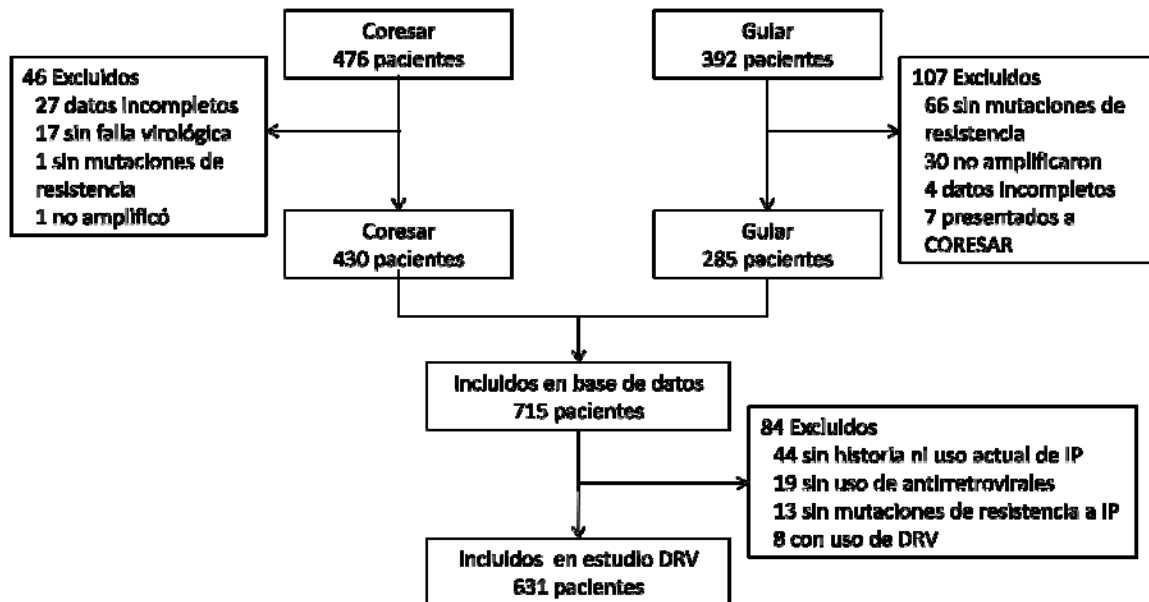
### **6.5. "Fold change"**

Razón entre la concentración inhibitoria o efectiva 50 de la cepa del paciente y la cepa salvaje.

## RESULTADOS

### 1. Población estudiada

Se evaluaron un total de 868 expedientes remitidos al CORESAR o al grupo GUIAR, de los cuales se incluyeron 715 pacientes en la base de datos general y 631 en la base de datos empleada para el estudio actual. En la figura 1 se muestra el flujograma de inclusión y exclusión de pacientes, así como los motivos de la exclusión.



**Figura 1.** Flujograma de pacientes incluidos y excluidos a partir de los pacientes evaluados en el CORESAR y el grupo GUIAR.

Al comparar las características de los pacientes del CORESAR (n=430) y los pacientes de GUIAR (n=285) incluidos en la base de datos general (N=715) se encontró que la población del CORESAR era más joven, reportaba menos adherencia y había usado menos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNTRI) que la población evaluada por el grupo GUIAR (Tabla1).

**Tabla 1.** Comparación entre la población mexicana con infección por VIH y multirresistencia evaluada en el CORESAR y en el grupo GUIAR

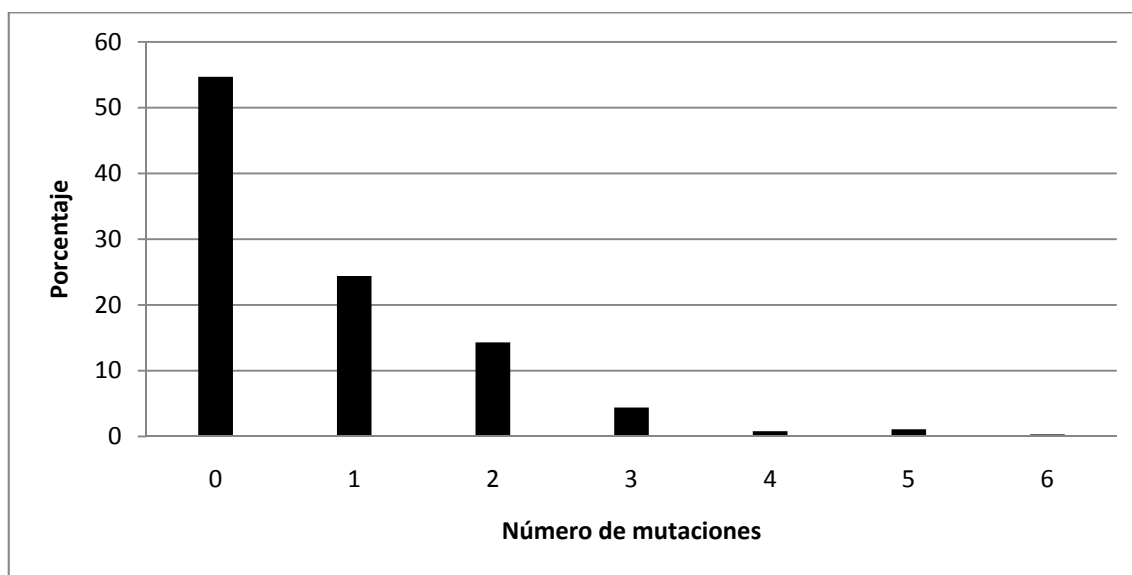
<b>Característica</b>	<b>Coresar (n=430)</b>	<b>Guiar (n=285)</b>	<b>p</b>
Edad	39.0 (78)	41.0 (69)	<0.01
Sexo masculino	358 (83.3)	239 (83.9)	0.91
Tiempo evolución del VIH	103.5 (304)	110.5 (1110)	0.10
Carga viral para VIH	37.710 (2'859.945)	25.100 (782.348)	0.16
Recuento de linfocitos T CD4	193 (1793)	185 (1605)	0.84
Buena adherencia reportada	128 (29.8)	113 (39.6)	<0.01
Coinfección			
Hepatitis B	12 (2.8)	8 (2.8)	0.83
Hepatitis C	9 (2.1)	6 (2.1)	0.80
TB en tratamiento con RIF	15 (3.5)	12 (4.2)	0.69
Número de NRTI usados	4.0 (7)	4.0 (7)	0.29
Número de NNRTI usados	1.0 (2)	1.0 (2)	0.02
Número de IP usados	2.0 (6)	2.0 (5)	0.76

\*TB: Tuberculosis. RIF: Rifampicina. NRTI: inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa.

IP: Inhibidores de proteasa. NNRTI: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa

## 2. Prevalencia de MRD y prevalencia de resistencia a DRV

La mutación I84V fue la MRD más frecuentemente observada en la población general y en los pacientes con resistencia a DRV, estando presente en 143 (22.7%) pacientes de la población general y en 32 (76.2%) pacientes con resistencia a DRV. Otra mutación frecuente en la población general (20.0%) fue L33F; encontrada también frecuentemente (>20%) en los pacientes con resistencia a DRV junto con las mutaciones V32I, I47V, L89V, I54L y T74P. En la figura 2 se muestra el porcentaje de pacientes de acuerdo al número de MRD acumuladas y en la tabla 2 se presentan las frecuencias absolutas y relativas de las MRD en la población general y en los pacientes resistentes a DRV.



**Figura 2.** Distribución porcentual según el número de MRD presentes en pacientes mexicanos con VIH y multirresistencia.

**Tabla 2.** Prevalencia de mutaciones que confieren resistencia a darunavir en pacientes mexicanos con VIH y multirresistencia.

<b>Mutación</b>	<b>Población incluida (N=631)</b>	<b>Resistentes a DRV (n=42)</b>
V11I – n (%)	24 (3.8)	8 (19.0)
V32I – n (%)	37 (5.9)	23 (54.8)
L33F – n (%)	126 (20.0)	24 (57.1)
I47V – n (%)	44 (7.0)	19 (45.2)
I50V – n (%)	7 (1.1)	1 (2.4)
I54L – n (%)	15 (2.4)	11 (26.2)
I54M – n (%)	11 (1.7)	7 (16.7)
T74P – n (%)	18 (2.9)	10 (23.8)
L76V – n (%)	26 (4.1)	3 (7.1)
I84V – n (%)	143 (22.7)	32 (76.2)
L89V – n (%)	34 (5.4)	13 (31.0)

La prevalencia de resistencia a DRV en toda la población (N=715) fue del 7.1% (51 pacientes) y en la población incluida en el estudio fue de 6.7% (42 pacientes), de acuerdo a la definición de la IAS-USA 2010 como se menciona en la sección de materiales y métodos.



### 3. Factores asociados con MRD

Al analizar los factores asociados con la presencia de cada una de las MRD se encontró que el uso de un IP en el esquema antirretroviral recibido por el paciente al momento de la evaluación (Uso IP actual), la suma de todos los períodos en los cuales el paciente recibió IP (Tiempo uso IP), el número de IP usados a lo largo de la vida del paciente (Número IP usados), el uso de IP en el esquema antirretroviral inicial (IP en 1° esquema), el uso de saquinavir (Uso SQV), fosamprenavir o amprenavir (Uso FAPV/APV), lopinavir/ritonavir (Uso KLT), atazanavir (Uso ATV) y tipranavir (Uso TPV), fueron variables que se asociaron con al menos una MRD, siendo el número de IP usados la que se asoció con el mayor número de ellas. En la tabla 3 se presentan las MRD y las variables con asociación a al menos una de ellas, presentándose las variables cualitativas con la razón de momios (OR) e intervalo de confianza (IC95%) y con el valor de  $p$  las variables cuantitativas.

**Tabla 3.** Factores asociados con la presencia de MRD en pacientes mexicanos con VIH y multirresistencia (siguiente página)

Variable – OR (IC95%)*									
Mutación	Uso IP actual	Tiempo Uso IP	Número IP usados	IP en 1° esquema	Uso SQV	Uso FAPV/APV	Uso KLT	Uso ATV	Uso TPV
V11I	7.62 (1.02-56.87)		0.03				3.81 (1.20-12.11)		
V32I	3.79 (1.22-11.8)		<0.01			3.19 (1.28-7.97)			2.47 (1.19-5.11)
L33F	3.30 (1.81-6.00)	<0.01	<0.01			2.30 (1.18-4.51)	3.39 (2.04-5.62)		3.03 (1.90-4.82)
I47V			<0.01			3.18 (1.35-7.52)	7.84 (2.54-24.14)		2.48 (1.26-4.88)
I50V				0.00 (0.00-0.54)					
I54L									
I54M			0.03			13.93 (4.29-45.30)			
T74P								4.34 (1.73-10.89)	3.65 (1.42-9.38)
L76V					0.26 (0.11-0.65)		13.88 (1.86-103.2)		
I84V	3.98 (2.20-7.22)	0.01	<0.01		1.93 (1.31-2.83)				4.93 (3.13-7.75)
L89V	5.37 (1.27-22.67)		<0.01		2.31 (1.10-4.85)				

\*Se presentan los OR e IC95% de las variables estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). La comparación de las variables cuantitativas usó una prueba no paramétrica (U-Mann Whitney), por lo que no fue posible obtener los OR e IC95%, pero los valores de  $p$  fueron  $< 0.05$ .

IP: Inhibidor de proteasa. SQV: Saquinavir. FAPV/APV: Fosamprenavir/Amprenavir. KLT: Lopinavir/ritonavir. ATV: Atazanavir. TPV: Tipranavir. Otros IP no tuvieron asociación estadísticamente significativa

#### 4. Factores asociados con resistencia a DRV

La comparación de las características demográficas y clínicas entre los pacientes con resistencia a DRV frente a aquellos que no la presentaban demostró que el grupo con resistencia tenía cargas virales más altas y más tiempo en falla virológica, siendo en ambos casos estadísticamente significativo ( $p=0.01$  y  $p=0.03$ , respectivamente) que los pacientes sin resistencia a DRV (tabla 4).

Al evaluar la historia de tratamiento antirretroviral, se encontró que el tiempo de uso de IP se asoció con resistencia a DRV ( $p=0.02$ ), especialmente si estos medicamentos habían sido usados por más de 72 meses ( $p<0.01$ , OR 2.62, IC95% 1.33-5.18). El uso en algún momento de la historia terapéutica del paciente de FAPV/APV, reforzado o no reforzado ( $p<0.01$ , OR 5.82, IC95% 2.66-12.80) y de TPV ( $p<0.01$ , OR 4.26, IC95% 2.22-8.18), igualmente se asociaron de forma significativa con la presencia de resistencia a DRV (tabla 5).

El uso de un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (NRTI) en combinación con dos inhibidores análogos (NRTI) en el tratamiento recibido por el paciente al momento de realizar el genotipo se asoció de forma significativa con la ausencia de resistencia a DRV, ( $p<0.01$ , OR 0.10, IC95% 0.01-0.72). En la tabla 6 se presenta la comparación de los esquemas antirretrovirales en uso entre los dos grupos de pacientes estudiados.

**Tabla 4.** Características demográficas y clínicas de los pacientes mexicanos con VIH y multirresistencia (N=631).

<b>Variable</b>	<b>Resistente a DRV (n=42)</b>	<b>Sensible a DRV (n=589)</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC95%)</b>
Edad (años) – mediana (RIQ)	40.0 (55)	40.0 (79)	0.47	-
Sexo masculino – No. (%)	36/42 (85.7)	485/587 (82.3)	0.76	1.26 (0.53-2.99)
Recuento CD4 (cel/ml) – mediana (RIQ)	164 (1198)	193 (1793)	0.35	-
Ultima carga viral (copias/ml) – mediana (RIQ)	93.253 (2'859.509)	30.100 (1'099.945)	0.01	-
Tiempo evolución VIH (meses) – mediana (RIQ)	114 (215)	106 (1118)	0.19	-
Buena adherencia reportada – No. (%)	18/42 (42.9)	195/589 (33.1)	0.26	1.52 (0.81-2.84)
Coinfección hepatitis B – No. (%)	1/37 (2.4)	18/528 (3.1)	1.00	0.79 (0.10-6.06)
Coinfección hepatitis C – No. (%)	3/37 (7.1)	12/512 (2.0)	0.07	3.68 (0.99-13.65)
Coinfección tuberculosis – No. (%)	1/35 (2.4)	22/466 (3.7)	1.00	0.59 (0.08-4.54)
Tiempo en falla >60 meses – No. (%)	11/24 (45.8)	55/270 (20.4)	0.01	3.31 (1.43-7.65)

**Tabla 5.** Historia de tratamiento antirretroviral de los pacientes mexicanos con VIH y multirresistencia viral (N=631).

Variable	Resistente a	Sensible a	p	OR (IC95%)
	DRV (n=42)	DRV (n=589)		
Uso doble IP – No. (%)	11 (26.2)	87 (14.8)	0.07	2.05 (0.99-4.23)
Tiempo de uso IP (meses) – mediana (RIQ)	85.5 (165)	59.0 (236)	0.02	-
Tiempo de uso IP >36 meses – No. (%)	31/36 (86.1)	404/555 (72.8)	0.08	2.32 (0.91-5.87)
Uso IP no reforzado – No. (%)	25/40 (62.5)	380/579 (65.6)	0.82	0.87 (0.45-1.68)
Uso FAPV/APV – No. (%)	10 (23.8)	30 (5.1)	<0.01	5.82 (2.66-12.80)
Uso tipranavir – No. (%)	17 (40.5)	81 (13.8)	<0.01	4.26 (2.22-8.18)
Uso IP en primer esquema – No. (%)	20 (47.6)	336 (57.0)	0.30	0.68 (0.37-1.27)
Uso NNRTI en primer esquema – No. (%)	7 (16.7)	127 (21.6)	0.58	0.73 (0.32-1.64)
Número NRTI usados – mediana (RIQ)	5.0 (6)	4.0 (7)	0.23	-
Número NNRTI usados – mediana (RIQ)	1.0 (2)	1.0 (2)	0.40	-
Número IP usados – mediana (RIQ)	3.0 (5)	2.0 (5)	<0.01	-

IP: inhibidor de proteasa. FAPV/APV: Fosamprenavir/Amprenavir. NNRTI: Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos. NRTI: Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa

**Tabla 6.** Tratamiento antirretroviral actual en los pacientes mexicanos con VIH y multirresistencia (N=631).

Variable	Resistente a	Sensible a	p	OR (IC95%)
	DRV (n=42)	DRV (n=589)		
NRTI + IP – No. (%)	31 (73.8)	398 (67.6)	0.51	1.35 (0.67-2.71)
NRTI + NNRTI – No. (%)	1 (2.4)	117 (19.9)	<0.01	0.10 (0.01-0.72)
Uso tres NRTI – No. (%)	3 (7.1)	23 (3.9)	0.25	1.89 (0.58-6.20)
NRTI + NNRTI + IP – No. (%)	4 (9.5)	26 (4.4)	0.13	2.28 (0.79-6.59)
Otros* – No. (%)	2 (4.8)	27 (4.6)	1.00	1.04 (0.27-4.11)
Uso doble IP – No. (%)	6 (14.3)	48 (8.1)	0.28	1.88 (0.77-4.57)

\*Uso inhibidores de integrasa o de fusión, dos ITRAN únicamente, uso IP con ITRNN, uso dos IP únicamente.

IP: inhibidor de proteasa. NNRTI: Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos. NRTI: Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa

El análisis de regresión logística multivariado en el que se incluyeron las variables con valores de  $p < 0.10$  (se excluyó tiempo en falla por el alto número de datos perdidos) se presenta en la tabla 7 con los OR ajustados y los IC95%. El uso de FAPV/APV o TPV en algún momento de la historia terapéutica del paciente se asoció con la presencia de DRV (OR 5.52, IC95% 2.04-14.96 y OR 3.04, IC95% 1.32-7.00, respectivamente).

**Tabla 7.** Análisis multivariado de factores asociados con resistencia a darunavir en los pacientes mexicanos con VIH y multirresistencia ( $p < 0.10$  en análisis univariado)

Variable	$p$	OR ajustado	IC95%
Hepatitis C	0.97	1.00	0.99-1.01
Uso doble IP previo	0.83	1.12	0.40-3.17
Tiempo uso IP mayor a 36 meses	0.51	1.44	0.49-4.24
Historia uso FAPV/APV	<0.01	5.52	2.04-14.96
Historia uso TPV	0.01	3.04	1.32-7.00
Ultima carga viral	0.06	1.00	1.00-1.00
Número de IP usados	0.75	1.07	0.70-1.66
Uso actual de NRTI + NNRTI	0.10	0.18	0.02-1.37

IP: Inhibidor de proteasa. FAPV/APV: Fosamprenavir/Amprenavir. TPV: tipranavir. NRTI: Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa. NNRTI: Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa

## 5. Resistencia a DRV y resistencia a otros antirretrovirales

La presencia de resistencia a DRV se asoció de forma significativa con la presencia de resistencia a TPV ( $p < 0.01$ , OR 11.10, IC95% 5.44-22.60) y a NRTI mediada por mutaciones de resistencia a análogos timidínicos (del inglés TAMs) ( $p < 0.01$ , OR 4.85, IC95% 1.78-13.21), principalmente aquellas de la vía 1 ( $p = 0.03$ , OR 2.31, IC95% 1.13-4.72) (tabla 8).

**Tabla 8.** Resistencia a otros antirretrovirales y resistencia a darunavir

<b>Variable</b>	<b>Resistente a DRV (n=42)</b>	<b>Sensible a DRV (n=589)</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC95%)</b>
Resistencia a etravirina – n (%)	13 (31.0)	162 (27.5)	0.76	1.18 (0.61-2.31)
Resistencia a tipranavir – n (%)	16 (38.1)	31 (5.3)	<0.01	11.10 (5.44-22.60)
TAMs – n (%)	38 (90.5)	390 (66.2)	<0.01	4.85 (1.78-13.21)
TAMs vía 1 – n (%)	32 (76.2)	342 (58.1)	0.03	2.31 (1.13-4.72)
K65R – n (%)	1 (2.4)	35 (5.9)	0.50	0.39 (0.05-2.89)
M184V – n (%)	8 (19.0)	91 (15.4)	0.82	0.88 (0.46-1.67)
L74V – n (%)	27 (64.3)	396 (67.2)	0.69	1.29 (0.59-2.82)

TAMs: Del inglés mutaciones de resistencia a análogos timidínicos



## DISCUSIÓN

La presente investigación definió la prevalencia de MRD y de resistencia a DRV, así como los factores asociados con la presencia de cada MRD y con la resistencia global en una población mexicana experimentada en falla virológica y con evidencia de resistencia a múltiples antirretrovirales.

Se identificaron las MRD L33F e I84V como las mutaciones más frecuentes tanto en la población incluida como en los pacientes con resistencia a DRV, resultado concordante con todas las demás series publicadas (17,20,21,23,42). I84V en presencia de V82T y ausencia de L10F se ha relacionado con una sensibilidad relativa a DRV/r (42); por el contrario la presencia de L76V, encontrada en el 7.1% de los pacientes con resistencia en el trabajo actual, tiene un potente impacto sobre la resistencia a DRV, a la vez que disminuye el riesgo de seleccionar otras MRD (20). La frecuencia de la mutación I50V fue baja la población estudiada (2.4%), pero al igual que la mutación L76V, es considerada una mutación mayor de resistencia a DRV que tienen gran impacto sobre las puntuaciones de resistencia (46). Las mutaciones I54L e I54M, estuvieron presentes en el 26.2% y 16.7%, respectivamente, de los pacientes con resistencia a DRV, siendo un hallazgo poco frecuente en el total de pacientes incluidos (2.4% y 1.7% respectivamente). Un grupo de estas MRD, que incluye V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M y L76V, ha sido identificado como un cluster asociado con disminución de la sensibilidad a todos los IP, incluyendo DRV, APV y KLT, por Rheed y cols (50).

La prevalencia de resistencia a DRV varía en función de la experiencia en uso de antirretrovirales de la población estudiada y del método para definirla, así como el momento de medición, siendo por supuesto superior cuando se evalúa en pacientes fallando al tratamiento con DRV/r. Se reporta tan baja como 4.1% en pacientes de Estados Unidos con historia de exposición a IP y tan alta como 64% en pacientes franceses fallando a DRV/r (20,23). La prevalencia encontrada en la población mexicana estudiada (6.7%), virgen a DRV, es semejante a la reportada en Brasil y España (21,41), valor que confirma a DRV como una opción importante en el manejo de pacientes experimentados en falla.

Los IP que ha usado previamente el paciente son los principales factores que favorecen la aparición de MRD; es esta investigación el uso de FAPV/APV se asoció con la presencia de V32I, L33F, I47V, I54M, como ha sido descrito previamente, pero no se encontró asociación con I50V, I54L e I84V, cuya aparición también se ha asociado con el uso de este antirretroviral (20,41). KLT tuvo asociación significativa con las MRD V11I, L33F, I47V, L76V; las tres últimas previamente reconocidas como mutaciones que emergen en pacientes con falla virológica durante tratamiento con KLT (20,41). La aparición de I84V también ha sido relacionada con la falla a SQV, a si como lo han sido la L33F e I54M (41), sin embargo este estudio solo encontró asociación entre uso previo de SQV y presencia de I84V. La presencia de la mutación T74P se asoció con el uso previo de ATV, asociación de la cual no conocemos una descripción previa.

Otros factores asociados con MRD fueron el tiempo de uso de IP para la presencia de L33F e I84V y el número de IP usados previamente, que se asoció con todas las MRD excepto I50V, I54L, T74P y L76V. La asociación entre el número de IP usados y la presencia de MRD ya había sido descrita por Mitsuya y cols (23,41). El uso de IP en el esquema sobre el que se realizó el genotipo se asoció de forma significativa con V11I, V32I, L33F, I84V, L89V en el estudio actual.

El análisis multivariado identificó el uso previo de FAPV/APV como un factor asociado con la presencia de resistencia a DRV, a pesar del menor uso de FAPV/APV frente a otros IP; esta asociación ha sido previamente documentada en otras poblaciones (23,41,43) y es explicada por la semejanza estructural entre FAPV/APV y DRV. Nueve de las once MRD también disminuyen la sensibilidad a FAPV/APV, principalmente las vías V32I + I47V y la I50V (41,43). El uso previo de TPV también presentó asociación significativa con resistencia a DRV; resultado discordante con otros estudios que no encontraron asociación y por el contrario reportaron ausencia de efecto de las MRD sobre la sensibilidad a TPV, conservándose como alternativa en pacientes con falla a DRV/r (19,20,43), pero en línea con el estudio de Poveda y cols que encontró resistencia cruzada en la mitad de los genotipos de pacientes fallando a TPV o DRV/r (44). La relación encontrada entre TPV y resistencia a DRV puede estar relacionada con el extenso uso de TPV en México como terapia de última línea para pacientes en falla antes de la entrada de DRV/r al mercado.

Debido al diseño de esta investigación existen limitaciones importantes a tener en cuenta. Siendo un estudio transversal las conclusiones solo pueden establecerse en términos de asociación y no de causalidad. La calidad de los datos se ve afectada por ser este un estudio retrospectivo que obtiene su información a partir de los datos remitidos por los médicos tratantes, especialmente lo referido a historia de tratamientos previos y tiempos en falla, la gran cantidad de datos perdidos en esta última variable limitó su inclusión en el análisis multivariado. Se consideró que la unión de las dos poblaciones estudiadas (CORESAR y GUIAR) era posible al compartir similares criterios de inclusión, aunque mostraran diferencias significativas en cuanto a edad, adherencia y uso de NNRTI.

El estudio de este grupo de pacientes mexicanos con VIH, experimentados y con resistencia a múltiples antirretrovirales permitió identificar una prevalencia de resistencia a DRV del 6.7%, a las mutaciones I84V y L33F como las más frecuentes, identificó factores asociados con cada una de las MRD y las relaciones significativas entre el uso previo de TPV y FAPV/APV con la presencia de resistencia a DRV. Estudios posteriores deberán evaluar en esta población la respuesta a DRV/r en función del número de MRD presentes y deberán identificar las causas por las cuales la multiresistencia y las MRD surgieron.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, Jochmans D, Tahri A, Pauwels R, Wigerinck P, de Béthune MP. TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(6):2314-21.
2. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, Fourie J, De Meyer S, De Pauw M, Lefebvre E, Vangeneugden T, Spinosa-Guzman S. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS.* 2008;22:1389-97.
3. Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I, Van de Castele T, Lavreys L, de Béthune MP, Picchio G. Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther.* 2011;16:99-108.
4. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, Norris D, Lefebvre E, de Béthune MP, Tomaka F, De Pauw M, Vangeneugden T, Spinosa-Guzman S; TITAN study group. 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.* 2007;370:49-58.

5. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, Workman C, Van De Casteele T, De Doncker P, Lathouwers E, Tomaka F. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2011;25:929-39.
6. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, Wöhrmann A, Katlama C, Wilkin T, Haubrich R, Cohen C, Farthing C, Jayaweera D, Markowitz M, Ruane P, Spinosa-Guzman S, Lefebvre E; POWER 1 and 2 study groups. 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*. 2007;369:1169-78.
7. Arastéh K, Yeni P, Pozniak A, Grinsztejn B, Jayaweera D, Roberts A, Hoy J, De Meyer S, Vangeneugden T, Tomaka F. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. *Antivir Ther*. 2009;14:859-64.
8. Molina JM, Cohen C, Katlama C, Grinsztejn B, Timerman A, Pedro Rde J, Vangeneugden T, Miralles D, Meyer SD, Parys W, Lefebvre E; TMC114-C208 Study Group; TMC114-C215 Study Group. Safety and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week results of POWER 3. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:24-31.
9. De Meyer S, Hill A, Picchio G, DeMasi R, De Paepe E, de Béthune MP. Influence of baseline protease inhibitor resistance on the efficacy of

- darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir in the TITAN trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49:563-4.
10. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, Katlama C, Pialoux G, Jacomet C, Piketty C, Bollens D, Molina JM, Chêne G; ANRS 139 TRIO Trial Group. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1441-9.
  11. Imaz A, del Saz SV, Ribas MA, Curran A, Caballero E, Falcó V, Crespo M, Ocaña I, Diaz M, de Gopegui ER, Riera M, Ribera E. Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir: a safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52:382-6.
  12. Towner W, Lalezari J, Sension MG, Wohlfeiler M, Gathe J, Appelbaum JS, Bellman P, Gottlieb MS, Ryan R, Nijs S, Hoogstoel A, Van Solingen-Ristea R, Witek J. Efficacy, safety, and tolerability of etravirine with and without darunavir/ritonavir or raltegravir in treatment-experienced patients: analysis of the etravirine early access program in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53:614-8.
  13. Thuret I, Chaix ML, Tamalet C, Reliquet V, Firtion G, Tricoire J, Rabaud C, Frange P, Aumaître H, Blanche S. Raltegravir, etravirine and r-darunavir

- combination in adolescents with multidrug-resistant virus. *AIDS*. 2009;23:2364-6.
14. Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, Schmidt W, Hill A, Van Delft Y, Moecklinghoff C, Arribas J. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1878-85.
  15. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM, Molina JM, Hoen B, Pakianather S, Peytavin G, Marcelin AG, Flandre P. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS*. 2010;24:2365-74.
  16. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, Pulido F, Hill A, van Delft Y, Stark T, Moecklinghoff C. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS*. 2010;24:223-30.
  17. De Meyer S, Vangeneugden T, van Baelen B, de Paepe E, van Marck H, Picchio G, Lefebvre E, de Béthune MP. Resistance profile of darunavir: combined 24-week results from the POWER trials. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:379-88.



18. Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, Günthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, Richman DD. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2010. *Top HIV Med.* 2010;18:156-63.
19. García Deltoro M. Resistencia a Darunavir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26 Supl10:51-60
20. Lambert-Niclot S, Flandre P, Canestri A, Peytavin G, Blanc C, Agher R, Soulié C, Wirden M, Katlama C, Calvez V, Marcelin AG. 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.* 2008;52:491-6.
21. Vidal JE, Freitas AC, Song AT, Campos SV, Dalben M, Hernandez AV. Prevalence and factors associated with darunavir resistance mutations in multi-experienced HIV-1-infected patients failing other protease inhibitors in a referral teaching center in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2011;15:245-8
22. Poveda E, de Mendoza C, Martin-Carbonero L, Corral A, Briz V, González-Lahoz J, Soriano V. Prevalence of darunavir resistance mutations in HIV-1-infected patients failing other protease inhibitors. *Antimicrob Chemother.* 2007;60:885-8.

23. Mitsuya Y, Liu TF, Rhee SY, Fessel WJ, Shafer RW. Prevalence of darunavir resistance-associated mutations: patterns of occurrence and association with past treatment. *J Infect Dis.* 2007;196:1177-9.
24. King NM, Prabu-Jeyabalan M, Nalivaika EA, Wigerinck P, de Béthune MP, Schiffer CA. Structural and thermodynamics basis for the binding of TMC114, a next-generation human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *J Virol.* 2004;78:12012-21.
25. Molina JM, Hill A. Darunavir (TMC114): a new hiv-1 protease inhibitor. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:1951-1964.
26. McKeage K, Perry C, Keam SJ. Darunavir. A review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs.* 2009;69:477-503.
27. Koh Y, Matsumi S, Das D, Amano M, Davis DA, Li J, Leschenko S, Baldrige A, Shioda T, Yarchoan R, Ghosh AK, Mitsuya H. Potent inhibition of HIV-1 replication by novel non-peptidyl small molecule inhibitors of protease dimerization. *J Biol Chem.* 2007;282:28709-20.
28. Koh Y, Nakata H, Maeda K, Ogata H, Bilcer G, Devasamudram T, Kincaid JF, Boross P, Wang YF, Tie Y, Volarath P, Gaddis L, Harrison RW, Weber IT, Ghosh AK, Mitsuya H. Novel bis-Tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity

- against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3123-9.
29. Dierynck I, De Wit M, Gustin E, Keuleers I, Vandersmissen J, Hallenberger S, Hertogs K. Binding kinetics of darunavir to human immunodeficiency virus type 1 protease explain the potent antiviral activity and high genetic barrier. *J Virol.* 2007;81:13845-51.
30. Pasquau-Liaño J, Hidalgo-Tenorio C. Características químicas, mecanismo de acción y actividad antiviral de darunavir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26supl10:3-9.
31. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, Workman K, Dierynck I, Sekar V, Vanden Abeele C, Lavreys L. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS.* 2009;23:1679-88.
- 32 Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I, Van de Castele T, Lavreys L, de Béthune MP, Picchio G. Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther.* 2011;16:99-108.
33. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JSG, Rizzardini G, Telenti A, Gatell JM, Günthard HF, Hammer SM, Jacobsen DM, Reiss P, Richman DD, Volberding PA, Yeni P, Schooley RT. Antiretroviral treatment of adult HIV

- infection. 2010 Recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 2010;304:321-333.
34. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1–166.
35. De Meyer S, Lathouwers E, Dierynck I, De Paepe E, Van Baelen B, Vangeneugden T, Spinosa-Guzman S, Lefebvre E, Picchio G, de Béthune MP. Characterization of virologic failure patients on darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients. AIDS. 2009;23:1829-40.
36. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, Workman C, Van De Casteele T, De Doncker P, Lathouwers E, Tomaka F. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. AIDS. 2011;25:929-39.
37. De Meyer S, Spinosa-Guzman S, Vangeneugden TJ, de Béthune MP, Miralles GD. Efficacy of once-daily darunavir/ritonavir 800/100 mg in HIV-infected, treatment-experienced patients with no baseline resistance-associated mutations to darunavir. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;49:179-182.
38. Pulido F, Arribas JR, Hill A, Van Delft Y, Moecklinghoff C. Analysis of drug resistance during HIV RNA viraemia in the MONET trial of darunavir/ritonavir monotherapy. Antivir Ther. 2011;16(1):59-65.
39. Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B, Towner W, Haubrich R, Nijs S, Vingerhoets J, Woodfall B, Witek J. Efficacy and safety of

etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther.* 2010;15(7):1045-52.

40. Steigbiel RT, Cooper DA, Tepler H, Eron JJ; Gatell JM, Kumar PN, Rockstroh JK, Schechter M, Katlama C, Markowitz M, Yeni P, Loutfy MR, Lazzarin A, Lennox JL, Clotet B, Zhao J, Wan H, Rhodes RR, Strohmaier KM, Barnard RJ, Isaacs RD, Nguyen BYT, for the BENCHMRK study team. Long-term efficacy and safety of raltegravir combined with optimized background therapy in treatment experienced patients with drug-resistant HIV infection: Week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 phase III trials. *Clin Infect Dis.* 2010;50:605-12.
41. Poveda E, de Mendoza C, Martin-Carbonero L, Corral A, Briz V, González-Lahoz J, Soriano V. Prevalence of darunavir resistance mutations in HIV-1 infected patients failing other protease inhibitors. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:885-8.
42. Talbot AM, Grant P, Taylos J, Baril JG, Liu TF, Charest H, Benner B, Roger M, Shafer R, Cantin R, Zolopa A. Predicting tipranavir and darunavir resistance using genotypic, phenotypic, and virtual phenotypic resistance patterns: an independent cohort analysis of clinical isolates highly resistant to all other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2473-79.
43. Delaugerre C, Pavie J, Palmer P, Ghosn J, Blanche S, Roudiere L, Dominguez S, Mortier E, Molina JM, de Truchis P. Pattern and impact of emerging

resistance mutations in treatment experienced patients failing darunavir-containing regimen. *AIDS*. 2008;1809-13.

44. Poveda E, Anta L, Blanco JL, Casado JL, Gutiérrez K, García F, Gómez-Sirvent JL, Iribarren JA, Soriano V, de Mendoza C on behalf of the resistance platform of the Spanish AIDS Research network (ResRIS). Drug resistance mutations in HIV-infected patients in the Spanish drug resistance database failing tipranavir and darunavir therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:3018-20.
45. Dailly E, Rodallec A, Allavena C, Deslandes G, Garnier E, Billaud E, Ferré V, Reliquet V, Bouquié R, Raffi F, Jolliet P. Virological response to darunavir in patients infected with HIV is linked to darunavir resistance-associated mutations corrected by the count of mutations with positive impact and is not associated with pharmacological and combined virological/pharmacological parameters. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011 May. Epub ahead of print.
46. Descamps D, Lambert-Niclot S, Marcelin AG, Peytavin G, Roquebert B, Katlama C, Yeni P, Felices M, Calvez V, Brun-Vézinet F. Mutations associated with virological response to darunavir/ritonavir in HIV-1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:585-92.
47. Gonzalez de Requena D, Bonora S, Viganò O, Calcagno A, Cometto C, D'Avolio A, Baietto L, Ghisetti V, Magnani S, Ferramosca S, Vitiello P, Galli M, Rusconi S, Di Perri G. Comparative evaluation of seven resistance interpretation

algorithms and their derived genotypic inhibitory quotients for the prediction of 48 week virological response to darunavir-based salvage regimens. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:192-200.

48. De Luca A, Di Giambenedetto S, Maserati R, Gianotti N, Narciso P, Antinori A, Di Perri G, Prosperi MC, Baldanti F, Micheli V, Zazzi M, Perno CF, Santoro MM; TMC114-C226 study group; ARCA study group. Interpretation of genotypic HIV-1 resistance to darunavir and virological response: validation of available systems and of a new score. *Antivir Ther.* 2011;16:489-97.

49. Delaugerre C, Buyck JF, Peytavin G, Viard JP, Chaix ML, Zucman D, Mortier E, Blanche S, Rouveix E, Force G, Aegerter P, de Truchis P. Factors predictive of successful darunavir/ritonavir-based therapy in highly antiretroviral-experienced HIV-1-infected patients (the DARWEST study). *J Clin Virol.* 2010;47:248-52.

50. Rhee SY, Liu TF, Holmes SP, Shafer RW. HIV-1 subtype B protease and reverse transcriptase amino acid covariation. *PLoS Comput Biol.* 2007;3:e87.