



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

UMAE HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN MÉDICA EN PATOLOGÍA CLÍNICA

PREVALENCIA DE MUTACIONES QUE CONFIEREN RESISTENCIA
GENOTÍPICA A LOS NUEVOS INHIBIDORES DE PROTEASA EN
PACIENTES ALTAMENTE EXPERIMENTADOS A TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

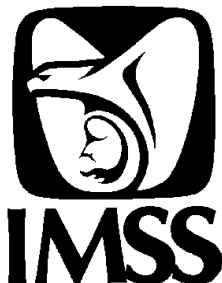
**ESPECIALISTA EN MEDICINA
PATOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

DRA. CARLA ILEANA ARROYO ANDUIZA

ASESOR: DR. JOSÉ ANTONIO MATA MARIN

CO-ASESOR: DR. JESÚS GAYTÁN MARTÍNEZ



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

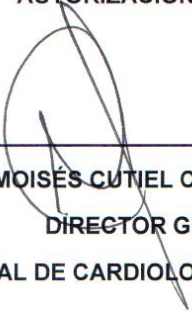
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AUTORIZACION DE TESIS:


DR. MOISÉS CUTIEL CALDERON ABBO

DIRECTOR GENERAL

UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA, CMN SIGLO XXI, IMSS

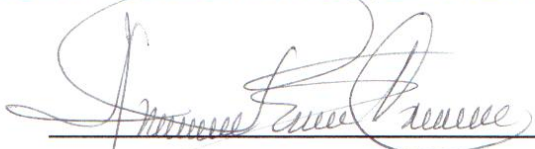



DR. JESÚS SALVADOR VALENCIA SANCHEZ

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA, CMN SIGLO XXI, IMSS

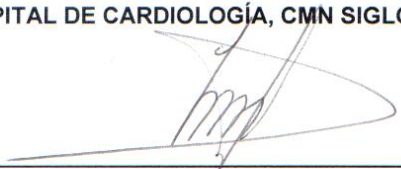



DRA. NOEMÍ PATRICIA CASTILLO TORRES

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN
PATOLOGÍA CLÍNICA**

UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA, CMN SIGLO XXI, IMSS




ASESOR DE TESIS

JOSÉ ANTONIO MATA MARIN

**MEDICO ADSCRITO A HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DANIEL MÉNDEZ
HERNÁNDEZ" UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" IMSS**



DRA. CARLA ILEANA ARROYO ANDUIZA
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PATOLOGIA CLINICA
SEDE CMN SIGLO XXI UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGIA

No. De Registro: R-2011-35021-14

CONTENIDO



1. RESUMEN	4
2. ABSTRACT	6
3. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	8
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
6. HIPÓTESIS	14
7. OBJETIVO	14
8. JUSTIFICACIÓN	15
9. MATERIAL Y MÉTODOS	
9.1 CARACTERÍSTICAS DE LUGAR, TIEMPO Y PERSONA	16
9.2 DISEÑO DEL ESTUDIO	17
9.3 CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA	18
9.4 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	18
9.5 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	23
10. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS	25
11. RESULTADOS	26
12. DISCUSIÓN	35
13. CONCLUSIONES	39
14. BIBLIOGRAFÍA	40
15. ANEXOS	47
16. APÉNDICE	49

1. RESUMEN

Introducción

La Resistencia farmacológica a la terapia antirretroviral es un problema mayor en la práctica clínica ya que resulta en falla al tratamiento. Algunos de los nuevos agentes antirretrovirales se caracterizan por su alta barrera genética como son Darunavir (DRV) y Tipranavir (TPV) recomendados en pacientes altamente experimentados a terapia antirretroviral con resistencia a otros inhibidores de proteasa.

Objetivo

Estimar la prevalencia de mutaciones de resistencia genotípica a DRV y TPV en pacientes mexicanos infectados con VIH, altamente experimentados a terapia antirretroviral (TARV).

Material y métodos

Es un estudio transversal observacional donde se incluyeron pacientes con falla virológica tratados con un mínimo de 2 regímenes de antirretrovirales con inhibidores de proteasa de un comité nacional (GERA). Para el propósito del análisis se evaluó la resistencia a DRV y TPV utilizando el sistema de puntuación de Stanford para interpretación de mutaciones que confieren resistencias.

Resultados

Se incluyeron 280 pacientes, con una media de edad de 43 (IQR 39-49) años; 259 (92.5%) fueron hombres, 4% eran coinfectados con virus de hepatitis B y 1% eran coinfectados con virus de hepatitis C, la mediana del tiempo que tuvieron exposición a

TARV fue de 131 (IQR 98-149) meses, la mediana del número de regímenes usados fue de 5 (IQR de 4-7), la mediana de fármacos antirretrovirales usados fue de 11 (IQR 9-13). En cuanto a los parámetros virológicos la carga viral RNA VIH fue de 29,262 copias/ ml (IQR 6,597- 92,550), la cuenta de células CD4+ de 216 células/ μ l (IQR 108-328).

Conclusión

Se encontró una alta frecuencia de mutaciones de resistencia a DRV y TPV en pacientes mexicanos infectados con VIH altamente experimentados a terapia antirretroviral, sin embargo al clasificarlo de acuerdo a la puntuación de resistencia de la base de datos de Stanford el nivel alto de resistencia fue poco común en estos pacientes.

2. ABSTRACT

Background

Drug resistance is a major problem in clinical practice and results in treatment failure. Some of the new antiretroviral agents are characterized by their high genetic barrier such as Darunavir (DRV) and Tipranavir (TPV) which are recommended in heavily-experienced patients with resistance to other protease inhibitors.

Objective

To estimate the prevalence of genotypic resistance to DRV and TPV in HIV infected Mexican patients heavily-experienced to antiretroviral therapy.

Material & Methods

A transversal observational study of all patients with virological failure who were treated with at least 2 ARV regimens with protease inhibitors were included from a national committee (GERA). For the purpose of this analysis we evaluated resistance to DRV and TPV using Stanford database.

Results

We assessed 280 subjects, mean age (SD $\pm$) of our subjects was 43 (IQR 39-49); 92% were male, who failed 2 to 15 ART regimens (median 5); 4% were coinfecting with HBV and 1% were coinfecting with HCV. Month median drug exposure was 121 (range 12-219); The median viral load was 29,262 copies/ml (IQR 6,797 to 92,550), CD4+ cells count 216 cell/ μ l (IQR 108 to 328).

Conclusion

Prevalence of resistance to DRV and TPV was frequent in HIV infected Mexican patients heavily-experienced to antiretroviral therapy, comparing with Stanford data base high-level resistance was uncommon.

3. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Actualmente la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un problema de salud pública en el mundo ya que existen 33.4 millones de personas que viven con VIH, 2.7 millones de nuevos casos anuales y 2 millones que fallecen cada año (principalmente en edad reproductiva) (1). Uno de los retos principales para todo paciente infectado por VIH es el acceso a un tratamiento antirretroviral (TARV) adecuado para lograr una mejor expectativa de vida (2).

Los fármacos que se utilizan actualmente para el tratamiento de la infección causada por el VIH se clasifican en seis grupos diferentes: inhibidores de la transcriptasa inversa nucleós(t)idos (NRTI), que actúan como cadenas terminales de DNA e inhiben la transcripción del genoma viral de RNA a DNA; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) se unen e inhiben la transcriptasa reversa, que es la enzima encargada de la transcripción viral; inhibidores de la proteasa (IP) su objetivo es la enzima que se requiere para la fragmentación de proteínas precursoras (*gag* y *gag-pol*) que permiten el ensamblaje final de la capa interna de las partículas virales; inhibidores de entrada (EI), que bloquean la penetración de viriones de VIH a las células CD4+; inhibidores del CCR5, e inhibidores de la integrasa (II) (3). El uso de combinaciones de fármacos antirretrovirales (ARV), también llamada terapia antirretroviral altamente activa (HAART) ha demostrado importante efectividad en el control de la progresión de la enfermedad por VIH además de prolongar la supervivencia (4). Sin embargo, la falla al tratamiento puede ocurrir, como resultado de poca tolerabilidad, falta de adherencia y dosis inadecuadas (5, 6, 7), por lo que los beneficios se comprometen por el desarrollo de resistencias (8). Estas son la consecuencia de mutaciones que se localizan en las

proteínas (enzimas) virales que son el objetivo de los fármacos ARV (9). La resistencia a los medicamentos ARV es una importante limitación para el éxito en la terapia contra el VIH (10). El diagnóstico de multidrogoresistencia (MDR) incrementa el riesgo de muerte al menos 3 veces más que el observado en individuos infectados con VIH sin MDR; por lo que, la modificación de la TARV después de la emergencia de MDR se puede asociar a un aumento en la respuesta virológica (11). La meta terapéutica para pacientes con experiencia a tratamiento es una supresión virológica máxima y duradera, es decir, mantener una carga viral < 50 copias/ml (12). Cabe destacar, que una de las primeras causas de falla al TARV es la resistencia farmacológica (13, 14). Existen interacciones sinérgicas y antagónicas entre las mutaciones a los fármacos (15). No todas las mutaciones reducen la susceptibilidad, algunas pueden compensar debido al efecto de otras mutaciones o son indicadores de alguna resistencia a un fármaco emergente (16). Existen estudios retrospectivos donde se informa que iniciar un tratamiento a pacientes con VIH MDR es un predictor independiente de falla virológica al nuevo tratamiento. El análisis de la resistencia puede mejorar el desenlace del tratamiento en estos pacientes infectados (17). Esta información ha justificado el estudio de la resistencia genotípica del virus de manera rutinaria en pacientes con VIH (18).

El análisis de la resistencia está recomendado al momento del diagnóstico de VIH como parte de la evaluación inicial en pacientes sin experiencia a tratamiento y en casos de falla viral en países industrializados, debido a la transmisión de virus MDR de persona a persona entre adultos o de madre a hijo (10, 19, 20).

Papel de los inhibidores de la Proteasa.

La necesidad del uso de agentes con diferentes patrones de resistencia ha llevado al desarrollo de nuevos ARV en los últimos años. Para evitar los problemas asociados con los fármacos previos, estos agentes deben ser potentes, mejor tolerados y fáciles de administrar en término de horario, dosis e interacciones alimentarias. El Tipranavir es el primer IP especialmente desarrollado para el manejo de VIH resistente a otros IP. Es una molécula inhibidora no peptídica, pequeña y flexible. Anteriormente los IP fueron desarrollados en base a secuencias preferidas de la proteasa del VIH, pero el desarrollo de resistencias individuales o cruzadas motivó la investigación de componentes no peptídicos como las ureas y sulfonamidas que especialmente inhiben a la proteasa del VIH (21). Dos mecanismos subrayan la potencia del Tipranavir contra el VIH resistente a los IP: la unión al sitio activo de la enzima proteasa con menos puentes de hidrógeno que los IP peptídicos, lo que resulta en un aumento de la flexibilidad y, la habilidad para ajustarse a las sustituciones de aminoácidos en el sitio activo (22). La actividad contra virus resistentes radica en la interacción entre el puente de hidrógeno con la unión amida de la estructura principal del sitio activo Asp30 de la proteasa. El Tipranavir requiere sinergia farmacocinética con ritonavir para alcanzar niveles terapéuticos y debe ser administrado con alimentos para una óptima absorción. Ambos son inhibidores e inductores del citocromo p450, con un alto potencial para interacciones farmacológicas. La resistencia posterior al tratamiento con Tipranavir aun no está bien descrita. Tipranavir se asocia con elevación de AST, ALT, colesterol y triglicéridos, y sus efectos adversos son principalmente molestias gastrointestinales (23). El estudio RESIST-1 (The Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir) evaluó la eficacia y seguridad de Tipranavir/ritonavir (TPV/r) en

pacientes infectados con VIH en Norteamérica y Australia, demostró actividad antiviral superior comparada con otros IP a la semana 24 de tratamiento en pacientes con MDR (24). Por otra parte, el estudio RESIST-II (The Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir fue realizado en Europa y Latinoamérica; ambos estudios fueron abiertos, fase III, evaluaron la eficacia y seguridad de TPV/r contra un IP/r más un régimen optimizado, se concluyó que TPV/r tiene una actividad superior y mejores beneficios inmunológicos que otros IP en pacientes con VIH MDR (25). Se han descrito siete mutaciones que se asocian con resistencia a Tipranavir (L33F, I47V, Q58E, T74P, V82L, V82T y I84V). También hay catorce más implicadas con un papel menor en la resistencia a Tipranavir (L10V, I13V, K20M, K20R, E35G, M36I, K43T, M46L, I54A, I54M, I54V, H69K, N83D y L90M) (26). Los efectos adversos más frecuentemente asociados al uso de TPV son: dislipidemia, hepatotoxicidad, cefalea, diarrea, náusea, exantema, prurito y dolor abdominal, en menor frecuencia y en pacientes con factores de riesgo se ha reportado hemorragia intracraneal (24-26).

Otro IP es el Darunavir, el cual presenta grandes propiedades de unión, además de fuertes interacciones de cadena, puentes de hidrógeno con la proteasa del VIH así como de la proteasa mutada. Esto permite una mayor actividad contra cepas resistentes comparado con otros IP. Las cepas resistentes al Darunavir necesitan someterse a múltiples mutaciones simultáneas para vencer la afinidad de unión del Darunavir (27, 28). Los efectos adversos más comunes del Darunavir son: diarrea (32%), náusea (18%), nasofaringitis (12%), cefalea (11%) e infecciones de vías respiratorias altas (10%) (29).

Los estudios POWER 1, 2 y 3 (Performance Of TMC114/r When evaluated in treatment-Experienced patients with PI Resistance) evaluaron la eficacia y seguridad de Darunavir/ritonavir contra IP seleccionados por el investigador en pacientes con VIH previamente tratados en falla virológica, demostrando a la semana 24 de tratamiento una mejor respuesta virológica e incremento en el conteo de las células CD4+ en relación al otro IP (30, 31, 32).

La resistencia al Darunavir se ha asociado a 11 mutaciones (V111I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, G73S, L76V, I84V y L89V) (33). Un estudio demostró que arriba del 20% de las fallas al tratamiento se asocian con las mutaciones V32I y I54L (34).

Los IP de nueva generación como Darunavir y Tipranavir son capaces de mantener actividad antiviral en contra de varias cepas de VIH resistentes a otros IP; además estos fármacos se ocupan muy frecuentemente como parte del esquema de rescate en el paciente con VIH MDR (16).

La MDR a IP es un problema importante en la práctica clínica, lo que lleva a la falla al tratamiento. Los nuevos IP tales como DRV y TPV están caracterizados por su alta barrera genética y se recomiendan en pacientes altamente experimentados con resistencia a otros IP. El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de resistencia genotípica a DRV y TPV en pacientes mexicanos altamente experimentados a TARV, enviados al comité nacional GERA.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes infectados por VIH con multidrogoresistencia a antirretrovirales causan incremento en la mortalidad. El uso de medicamentos de alta barrera genética y los de nueva clase son ampliamente usados en el rescate de estos pacientes. Los inhibidores de proteasa de nueva generación como Tipranavir y Darunavir tienen una barrera genética más amplia y pueden potencialmente incluirse en el esquema de rescate de pacientes con uso previo de otros inhibidores de proteasa.

Existe poco conocimiento acerca de la resistencia a inhibidores de proteasa a nivel internacional y esta falta de información se acentúa en nuestro país, los patrones de mutaciones no están bien definidos, lo que dificulta la elección de un tratamiento adecuado en estos pacientes, por lo tanto, el médico cuenta con una seria carencia de conocimientos cuando se enfrenta a un paciente con falla virológica.

Es necesario conocer la prevalencia y el patrón de resistencias a Darunavir y Tipranavir al que se enfrentan los médicos tratantes de VIH, de acuerdo a los esquemas de puntuación internacionales principalmente el sistema de Stanford; dicha información proporcionará un panorama más amplio para la optimización del tratamiento en pacientes altamente experimentados a terapia antirretroviral en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de resistencia genotípica de acuerdo al sistema de puntuación de Stanford a Darunavir y Tipranavir en pacientes con VIH altamente experimentados a terapia antirretroviral en falla virológica?

6. HIPÓTESIS

Solo evaluaremos prevalencia de resistencia genotípica en pacientes multitratados por lo que no generamos una hipótesis.

7. OBJETIVO

Determinar la prevalencia de resistencia genotípica de acuerdo al sistema de puntuación de Stanford a Darunavir y Tipranavir en pacientes con VIH altamente experimentados a terapia antirretroviral en falla virológica.

8. JUSTIFICACIÓN

El paciente con VIH y multidrogoresistencia tiene un incremento en la mortalidad. Los inhibidores de proteasa son parte fundamental en la terapia de rescate del paciente altamente experimentado a tratamiento antirretroviral en falla virológica.

Estos datos ofrecerán a los médicos tratantes de VIH una idea de la prevalencia y patrón de resistencias a los inhibidores de proteasa que se desarrolla en falla virológica con exposición previa a otros fármacos de la misma clase y puede ser un valioso auxiliar en la terapia de rescate de estos pacientes.

El paciente se beneficiará ampliamente de los resultados debido a que un mejor conocimiento de las resistencias a antirretrovirales optimizará la elección del tratamiento de rescate y por consiguiente, tendrá una mejor expectativa y calidad de vida.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR TIEMPO Y PERSONA:

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), los pacientes que se encuentran en falla virológica posterior a 2 regímenes de tratamiento son enviados al Grupo de Expertos en Resistencias a Antirretrovirales (GERA) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), para la elección de una terapia de rescate.

Los médicos del instituto deben enviar a sus pacientes en falla virológica a dicho comité con los requisitos solicitados, que incluyen un resumen clínico y el perfil de mutaciones de resistencia del virus (genotipo).

Durante el periodo comprendido entre Julio del 2009 a Julio del 2011 se identificarán los casos enviados a valoración por el GERA, a estos pacientes se les realizará un análisis de los datos enviados incluyendo el sistema de puntuación genotípico para resistencia según el sistema de Stanford.

Se evaluará de acuerdo a este sistema de puntuación la resistencia y sensibilidad a los inhibidores de proteasa en evaluación (Darunavir y Tipranavir). La información será capturada y analizada en la base de datos SPSS.

9.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal de prevalencia

a) Por el control de la maniobra experimental por el investigador:

OBSERVACIONAL

b) Por la medición del fenómeno en el tiempo: **TRANSVERSAL**

c) Por la presencia de un grupo control: **DESCRIPTIVO**

d) Por la dirección del análisis: **TRANSVERSAL, RETROLECTIVO**

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Pacientes enviados a valoración a GERA

• **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes del hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” y pacientes enviados al GERA
2. Diagnóstico de infección por VIH confirmado por Western Blot.
3. Falla virológica con al menos 2 esquemas previos de tratamiento antirretroviral que incluyan al menos en uno un IP.

• **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

1. Cuestionario con información incompleta de los datos mencionados
2. Sin genotipo reciente (> 6 meses de antigüedad)

• **CRITERIOS DE ELIMINACION**

1. No se visualizaron.

9.3. CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

No se calculó el tamaño de la muestra debido a que se incluirán todos los pacientes que han sido valorados por el GERA en el periodo de tiempo ya referido.

9.4. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

Variable: Mutaciones que confieren resistencia al tratamiento antirretroviral por inhibidores de la proteasa (DRV y TPV).

Definición operativa: Resultado de estudio genético de la carga viral del paciente multitratado (más de 2 terapias ARV). Estas mutaciones se darán importancia de acuerdo a al sistema de puntuación de Stanford, las cuales son las siguientes:

Codones de mutaciones de resistencia a Inhibidores de Proteasa		
L10F/I/R/V/Y	K43T	G73A/C/S/T
V11I	M46I/L/V	T74P/S
I13V	I47A/V	L76V
G16E	G48A/M/Q/S/T/V	V77I
K20I/M/R/T/V	I50L/V	V82A/C/F/I/L/M/S/T
	F53L/Y	N83D
L24I/F	I54A/L/M/S/T/V	I84A/C/V
D30N	Q58E	I85V
V32I	D60E	N88D/G/S/T
L33F/I/V	I62V	L89I/M/T/V
E35G	L63P	L90M
M36I/L/T/V	A71I/L/T/V	I93L/M

Tipo de variable: Cualitativo.

Unidades de medición: Presencia/Ausencia.

Variable: Perfil de Resistencia a Inhibidores de la Proteasa.

Definición operativa: Resistencia a los inhibidores de la proteasa por las mutaciones identificadas según el algoritmo de Stanford.

Se clasifica en bajo nivel de resistencia, intermedio nivel de resistencia y alto nivel de resistencia.

Inhibidores de Proteasa	
Tipranavir (TPV)	Darunavir (DRV)

Tipo de variable: Cualitativo politómico.

Unidades de medición: Nivel de resistencia a IP.

VARIABLE INDEPENDIENTE

Variable: Edad

Definición operativa: Años cumplidos referidos por el paciente

Tipo de variable: Cuantitativo

Categoría: Continuo

Unidades de medición: 1, 2, 3, 4, 5... ∞ años.

Variable: Sexo

Definición operativa: Condición orgánica, masculina o femenina a la que se identifica de nacimiento al paciente

Tipo de variable: Cualitativo

Categoría: Nominal

Unidades de medición: Masculino, Femenino

Variable: Tiempo de Evolución de la infección por VIH

Definición operativa: Años transcurridos desde el diagnóstico de VIH hasta el momento del estudio.

Tipo de variable: Cuantitativo

Categoría: Continuo

Unidades de medición: 1, 2, 3, 4, 5... ∞ años.

Variable: Tiempo de Evolución con tratamiento ARV

Definición operativa: Años transcurridos desde el inicio del tratamiento ARV de VIH hasta el momento del estudio.

Tipo de variable: Cuantitativo

Categoría: Continuo

Unidades de medición: 1, 2, 3, 4, 5... ∞ años.

Variable: Número de esquemas utilizados

Definición operativa: Número de esquemas de antirretrovirales utilizados hasta el inicio del estudio.

Tipo de variable: Cuantitativo

Categoría: discontinuo

Unidades de medición: 1, 2, 3, 4, 5... ∞ Esquemas.

Variable: Inhibidores de la proteasa utilizados

Definición operativa: Inhibidor de la proteasa utilizado hasta el inicio del estudio.

Tipo de variable: Cualitativo

Categoría: Nominal

Unidades de medición: 1, 2, 3, 4, 5.... ∞ inhibidores de la proteasa.

IP	
Fosamprenavir (fAPV)	Atazanavir (ATV)
Indinavir (IDV)	Tipranavir (TPV)
Nelfinavir (NFV)	Darunavir (DRV)
Ritonavir (RTV)	Lopinavir (LPV)
Saquinavir (SQV)	

Variable: Conteo de células CD4+

Definición operativa: Número de linfocitos CD4+ encontrados en los pacientes al inicio del estudio en Número de células/ μ l

Tipo de variable: Cuantitativo

Categoría: Continuo

Unidades de medición: 0,1, 2, 3, 4, 5...100... 300...400... ∞ células CD4+ / μ l

Variable: Carga viral

Definición operativa: Número de copias encontradas por ml al inicio del estudio.

Tipo de variable: Cuantitativo

Categoría: Discontinuo

Unidades de medición: 0, 41, 42, 43,...100... 300000...4000000... ∞ copias/ml

9.5 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Todo paciente con falla viral a dos o más esquemas de tratamiento de los hospitales con clínica de VIH del IMSS se les evalúa como paciente con multidrogoresistencia se realiza un perfil de mutaciones de resistencia del virus y se envía para valoración en el GERA.

La toma de muestra sanguínea para la identificación del perfil de mutaciones se realizó posterior a la identificación del sujeto como paciente con VIH multitratado con falla viral. Las muestras son procesadas en el laboratorio Quest Diagnostic donde se realiza la amplificación por PCR del RNA VIH-1 y posteriormente secuenciación automatizada de DNA. La amplificación incluye 600-bp regiones. La prueba usa un secuenciador de aplicación automática del DNA capilar que se usa como control de una muestra que contiene todas las mutaciones conocidas. La sensibilidad del equipo referido es superior al 95% con una carga viral de > 400 copias/mL.

A los pacientes enviados a GERA, se realizó un análisis de antecedentes enviados así como valoración del genotipo.

El análisis del perfil de mutaciones para identificar aquellas con relevancia se realizó a través del sistema de puntuación de Stanford.

La información generada por estos casos se capturó en una base de datos para su análisis en el paquete estadístico SPSS. Esta información se describe mediante frecuencias simples y relativas con intervalos de confianza del 95%.

ANÁLISIS DE DATOS

I. Captura y validación de la información en la computadora.

La recolección y captura de los datos se realizó después organizar e integrar de la información de cada paciente cumpliendo los criterios de inclusión.

II. Descripción de los datos:

Las variables se describen como continuas de razón y cualitativas nominales.

Las pruebas estadísticas que se utilizaron fueron:

- Análisis descriptivo: Uso de frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión.

Proporciones e intervalos de confianza 95%.

III. Paquete estadístico a utilizar: SPSS.

10. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

El tipo de estudio es descriptivo, por lo que no se realizó manipulación de alguna variable que perjudicara la autonomía del paciente ni que afectara el principio de beneficencia-no maleficencia del individuo. Este protocolo estuvo regido por los principios especificados en la Declaración de Ginebra con su corrección más reciente en la 46ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, en Estocolmo, Suecia, realizada en septiembre del 2004 y la Declaración de Helsinki enmendada en la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia en octubre del 2000, con nota de clarificación del párrafo 30 realizada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial realizada en Tokio del 2004.

La realización del presente estudio se encuentra dentro de la Ley General de Salud de la República Mexicana clasificando el riesgo al paciente como menor al mínimo.

11. RESULTADOS

Se estudio un total de 280 pacientes con diagnóstico de VIH altamente experimentados a TARV, tuvieron una media de edad de 43 (IQR 39-49) años; 259 (92.5%) fueron hombres y 21 (7.5%) fueron mujeres. La mediana del tiempo que tuvieron exposición a TARV fue de 131 (IQR 98-149) meses. La mediana del número de regímenes usados fue de 5 (IQR de 4-7), la mediana de fármacos antirretrovirales usados fue de 11 (IQR 9-13). En cuanto a los parámetros virológicos la carga viral RNA VIH fue de 29,262 copias/ml (IQR 6,597- 92,550), la cuenta de células CD4+ fue de 216 células/ μ l (IQR 108-328). El estadio clínico de los pacientes de acuerdo a la clasificación de VIH de los CDC de 1993 (Apéndice 1) fue de A1 9 (3.2%), A2 17 (6%), A3 7 (2.5%), B1 3 (1%), B2 23 (8.2%), B3 32 (11.4%), C1 0, C2 39 (13.9%) y C3 149 (53.2%) (Tabla 1).

Los antirretrovirales con historial de manejo en estos pacientes, se agruparon de acuerdo a la clasificación internacional en:

- **Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos Nucleósidos (ITRAN)**, donde se incluyeron: Lamivudina (LMV) con 169 pacientes (60%), Zidovudina (ZDV) con 169 pacientes (60%), Abacavir (ABV) presentando 138 pacientes (49%), Didanosina (ddl) fueron 138 pacientes (49%) y Estavudina (d4T) con 111 pacientes (39%).
- **Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Análogos Nucleósidos (ITRnAN)**, se encontraron: Efavirenz (EFV) presentando 155 (55%) pacientes y Nevirapina (NVP) con 72 (25%) de los pacientes
- **Otros:** Enfuvirtide (ENF o T20) 18 pacientes (6%). (Tabla 2)

- **Inhibidores de la Proteasa (IP)**, los principales que se utilizaron son los siguientes: Lopinavir (LPV), 148 pacientes (52%), Saquinavir (SQV), 132 pacientes (47%), Indinavir (IDV), 91 (32%) pacientes.(Tabla 3)

Tabla 1. Características basales de los pacientes n = 280

Edad:

Media, (IQR 25%,75%) 43 (39-49%) años

Sexo:

Hombres 259 (92.5%)pacientes

Mujeres 21 (7.5%) pacientes

Presencia de Virus de la Hepatitis B 11 (4%) pacientes

Presencia de Virus de la Hepatitis C 3 (1%) pacientes

Carga Viral:

Mediana (IQR 25%, 75%) 29,262 (6,597-92,550) copias/ml

Cuenta de CD4+:

Mediana (IQR 25%, 75%) 216 (108-328) células/ml

Tiempo de terapia con ARV:

Mediana (IQR 25%, 75%) 131 (98-149) meses

Numero de Esquemas:

Mediana (IQR 25%, 75%) 5 (4-7) esquemas

Cantidad de ARV empleados:

Mediana (IQR 25%, 75%) 11 (9-13) ARV

Estadio clínico de acuerdo a la clasificación de CDC (1993):

A1 9 (3.2%) pacientes

A2 17 (6%) pacientes

A3 7 (2.5%) pacientes

B1	3 (1%)	pacientes
B2	23 (8.2%)	pacientes
B3	32 (11.4%)	pacientes
C1	0	pacientes
C2	39 (13.9%)	pacientes
C3	149 (53.2%)	pacientes

Tabla 2. Clasificación de Antirretrovirales en historial de pacientes n=280		
Grupo de antirretrovirales:	Pacientes	
Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos Nucleósidos (ITRAN)		
Abacavir (ABC)	138	(49%)
Didanosina (ddI)	138	(49%)
Emtricitabina (FTC)	91	(32%)
Lamivudina (LMV)	169	(60%)
Estavudina (d4T)	111	(39%)
Zidovudina (ZDV o AZT)	169	(60%)
Tenofovir (TDF o TFV)	101	(36%)
Zalcitabina (ddC)	57	(20%)
Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Análogos Nucleósidos (ITRnAN)		
Efavirenz (EFV)	155	(55%)
Nevirapina (NVP)	72	(25%)
Etravirina (ETR o ETV)	8	(3%)
Otros		
Enfuvirtide (ENF o T20)	18	(6%)

Tabla 3. Clasificación de Inhibidores de la proteasa en historial de pacientes n=280		
Grupo de Inhibidores de la Proteasa (IP):	Pacientes	
Fosamprenavir (fAPV)	17	(6%)
Indinavir (IDV)	91	(32%)
Nelfinavir (NFV)	39	(14%)
Ritonavir (RTV)	173	(62%)
Saquinavir (SQV)	132	(47%)
Lopinavir (LPV)	148	(52%)
Atazanavir (ATV)	53	(19%)
Tipranavir (TPV)	16	(9)
Darunavir (DRV)	6	(2%)
Amprenavir (AMP)	21	(7%)

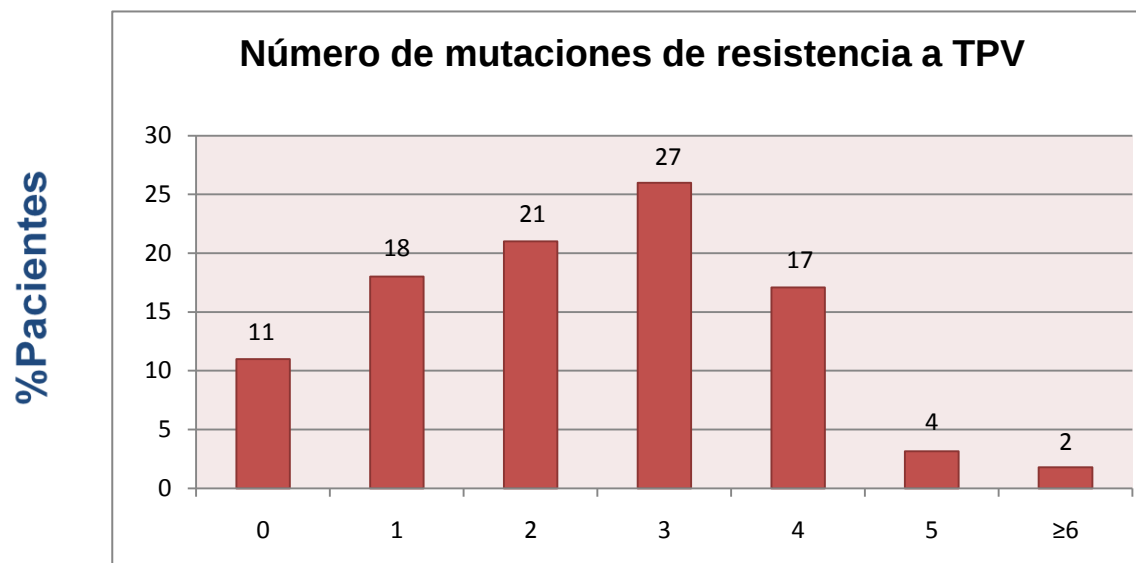
De acuerdo a los codones de mutaciones de resistencia a los inhibidores de la proteasa descritos en la base de datos de Stanford encontramos que la mutación L63P fue la más prevalente, encontrándose en 243 pacientes (87% con IC 95% 82-90%), la mutación L10F/I/R/V/Y se presentó en 231 pacientes (82% con IC 95% 77-86%), la mutación A71I/L/T/V se verificó en 229 pacientes (81% con IC 95% 76-85%), la mutación M36I/L/T/V se observó en 166 pacientes (59% con IC 95% 53-64%) por último la mutación V82A/C/F/I/L/M/S/T se describió en 157 pacientes (56% con IC 51-61%) como se observa en la tabla 4.

Tabla 4.		
Codones de Mutaciones de resistencia a IP	Prevalencia N (%)	IC 95%
L10F/I/R/V/Y	231 (82%)	77-86%
V11I	19 (7%)	4-10%
I13V	87 (31%)	25-36%
K20I/M/R/T/V	141 (50%)	44-56%
L24I/F	30 (11%)	7-14%
D30N	9 (3%)	1-5%
V32I	24 (9%)	5-12%
L33F/I/V	111 (40%)	34-45%
M36I/L/T/V	166 (59%)	53-64%
K43T	56 (20%)	15-25%
M46I/L/V	149 (53%)	47-58%
I47A/V	43 (15%)	11-20%
G48A/M/Q/S/T/V	46 (16%)	12-21%
I50L/V	20 (7%)	4-10%
I54A/L/M/S/T/V	3 (1%)	0-3%
Q58E	46 (16%)	12-21%
L63P	243 (87%)	82-90%

A71I/L/T/V	229 (81%)	76-85%
G73A/C/S/T	78 (28%)	22-33%
T74P/S	80 (29%)	23-34%
L76V	6 (2%)	0-4%
V77I	85 (30%)	25-35%
V82A/C/F/I/L/M/S/T	157 (56%)	50-61%
I84A/C/V	100 (36%)	30-41%
N88D/G/S/T	13 (5%)	2-7%
L89I/M/T/V	30 (11%)	7-14%
L90M	163 (58%)	52-63%
I93L/M	80 (29%)	23-34%

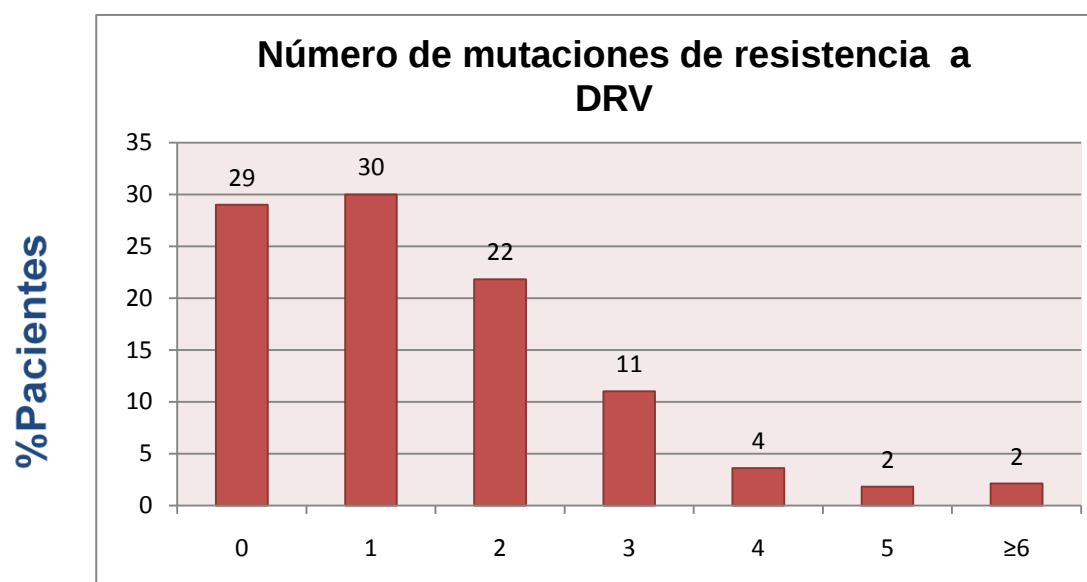
El número de mutaciones de resistencia a TPV: ninguna en 31 (11%) de los pacientes y 6 pacientes (2%) tuvieron 6 o más mutaciones de resistencia (Figura1).

Figura 1



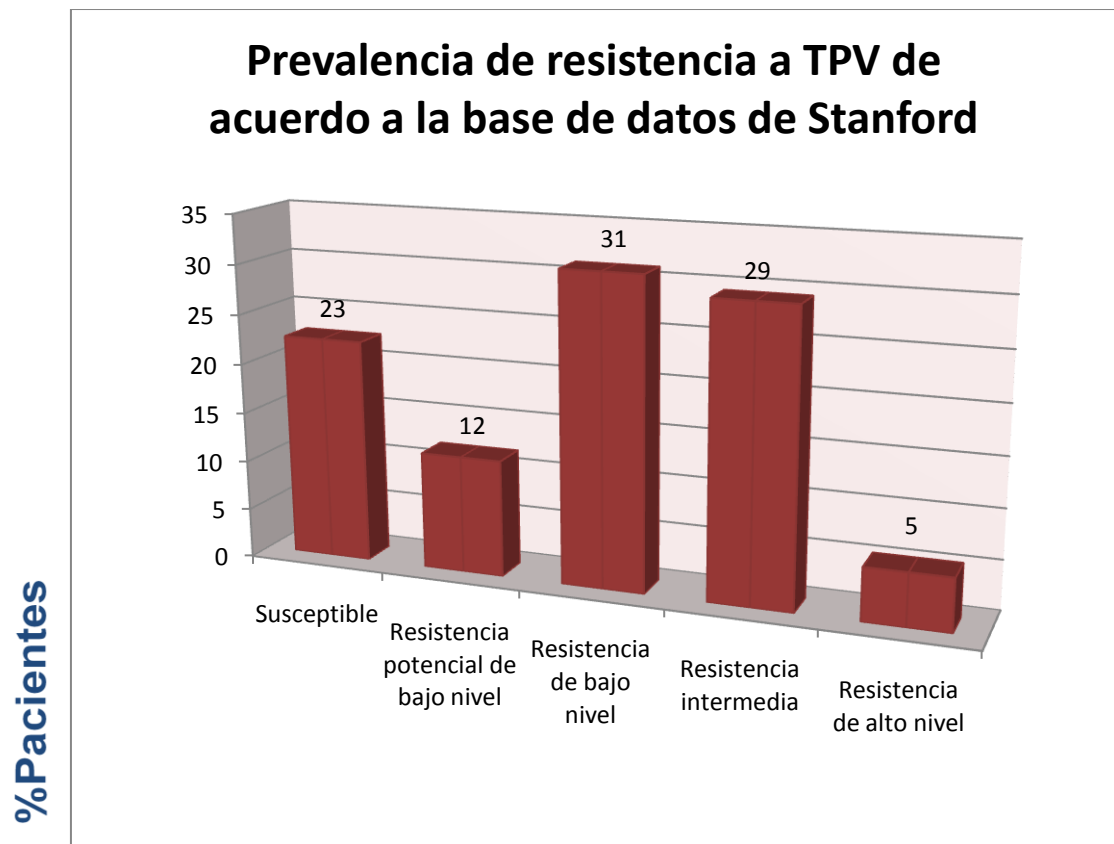
El número de mutaciones de resistencia a DRV, fue ninguna en 81 (29%) de los pacientes y solamente 6 (2%) presentaron 6 o más mutaciones de resistencia (figura 2).

Figura 2



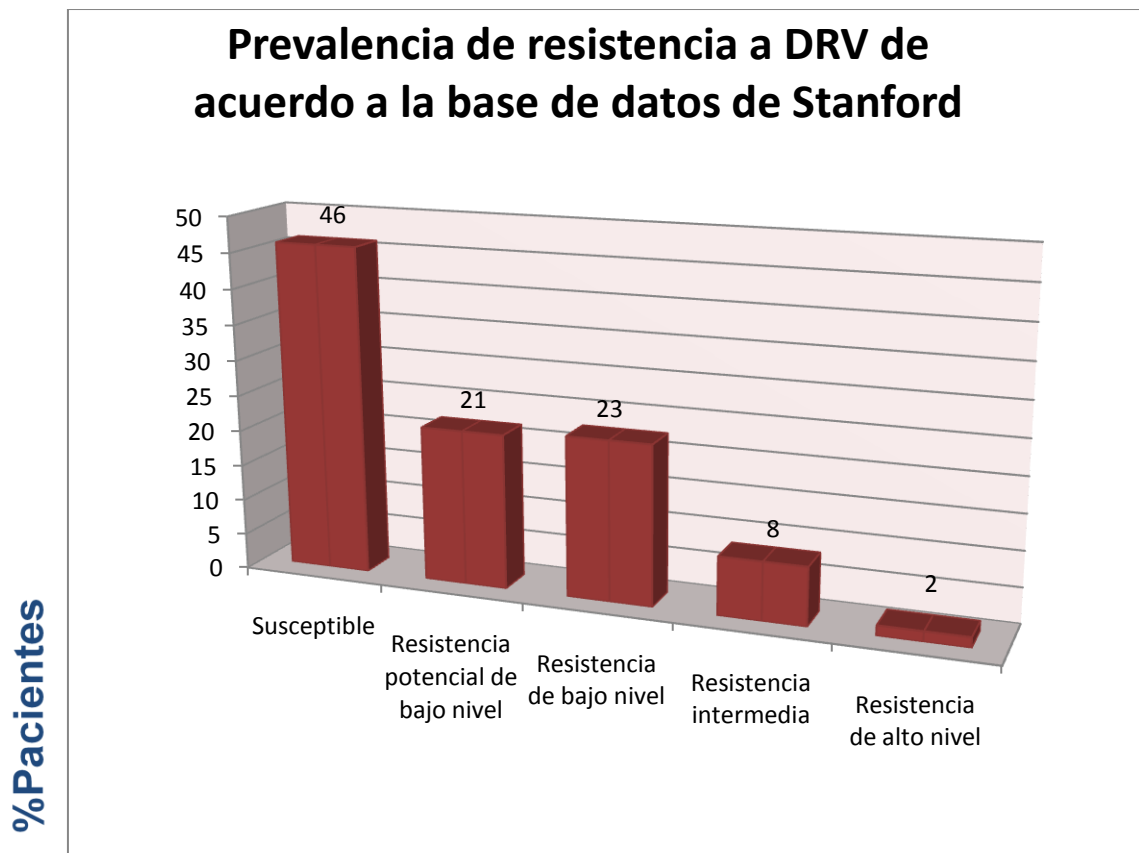
Se clasificó la prevalencia de resistencia a TPV de acuerdo a la puntuación de resistencia de base de datos de Stanford, se encontró que 64 (23%) pacientes fueron susceptibles y 14 (5%) pacientes presentaron resistencia de alto nivel (figura 3).

Figura 3



Se clasificó igualmente la prevalencia de resistencia a DRV con base a la puntuación de resistencia de la escala Stanford, se identificó que 128 (46%) de los pacientes fueron susceptibles y 7 pacientes (2%) presentaron resistencia de alto nivel. (figura 4)

Figura 4



12. DISCUSIÓN

En este estudio de 280 pacientes adultos mexicanos con VIH valorados en GERA en falla virológica con MDR fue explorado el nivel de resistencia a los inhibidores de proteasa de alta barrera genética; más de un tercio de los pacientes fueron susceptibles a estos fármacos. La resistencia de alto nivel se encontró en 2% para DRV y 5% para TPV.

Estos resultados indican que en nuestra población el uso de DRV y TPV pueden ser parte fundamental en los esquemas de rescate utilizados de pacientes altamente experimentados a TARV.

En este estudio también encontramos que los inhibidores de proteasa que se emplearon con mayor frecuencia en regímenes previos fueron lopinavir, saquinavir e indinavir, los cuales fueron usados en al menos la mitad de los pacientes.

Nuestro estudio también mostró que en pacientes altamente experimentados a TARV los codones de resistencia a inhibidores de la proteasa que se encontraron con mayor frecuencia fueron: L63P, L10F/I/R/V/Y, A71I/L/T/V, M36I/L/T/V y V82A/C/F/I/L/M/S/T.

Cuando evaluamos los genotipos de los pacientes, la presencia de 6 o más mutaciones se encontró en tan sólo 2% de los pacientes para DRV y TPV.

En México no se tienen estudios publicados que evalúen la resistencia a inhibidores de proteasa en pacientes experimentados a tratamiento.

En un estudio en Brasil realizado por Toledo PV *et al*; publicado en 2010, se realizó una prevalencia de mutaciones de resistencia a IP en 467 pacientes experimentados a

tratamiento, las mutaciones más frecuentemente encontradas fueron 90M, 82ATFS, 46I y 54V, en comparación con nuestro estudio sólo concordamos en el codón 82 dentro de las más frecuentes, sin embargo los otros codones reportados también fueron identificados de forma frecuente en nuestros pacientes (36).

En otro estudio realizado por de Vidal JE *et al* en 2011, se realizó una prevalencia e identificación de factores asociados a mutaciones de resistencia a DRV en pacientes con VIH-1 multitratados con falla a otros inhibidores de proteasa en un centro de referencia en Brasil, con una muestra de 171 pacientes, se encontró que sólo el 6% tenía 3 o más mutaciones de resistencia a DRV, a diferencia de nuestro estudio donde encontramos que 19% de los pacientes tenían 3 o más mutaciones de resistencia; sin embargo nosotros incluimos tanto mutaciones menores y mayores contempladas por el sistema de puntuación de Stanford (37).

Yumi Mitsuya *et al*; reportaron en el 2007, en Oakland, California, E.U. A; dos poblaciones: una de 1,175 sujetos del norte de California y otra 2,744 foráneos; observó que en el 30% y el 24% de los pacientes respectivamente, se encontraron una o más mutaciones asociadas a resistencia a DRV de las 11 mutaciones que le reducen susceptibilidad, las más comunes M46I y L90M; a diferencia de nuestro estudio, donde encontramos que el 71% de los pacientes tiene una o más mutaciones a DRV de acuerdo al sistema de clasificación de Stanford (38).

Un estudio de Eva Poveda *et al*, en Madrid, España, publicado en 2007, reportaron la prevalencia de mutaciones con resistencia a DRV en pacientes tratados con IP, se analizaron 1,021 pacientes, clasificaron las mutaciones en mayores y menores, siendo las mutaciones mayores más frecuentes: I84V (14.5%) y L76V (2.7%), las mutaciones

menores más comunes: V32S (39%) y G73S (12.8%). Establecieron que el 6.7% de la población estudiada tenía 3 o más resistencias a DRV; en nuestro estudio sin embargo, encontramos que 19% de nuestra población tiene 3 o más mutaciones de resistencia a DRV, esto debido a que nuestros pacientes tienen exposición a múltiples regímenes y algunos de ellos se han mantenido en falla virológica durante varios meses e incluso años con esquemas que contienen IP por la falta de acceso a nuevos fármacos en nuestro país (39).

En los estudios POWER 1, 2 y 3 (se demuestra que DRV/r es una terapia adecuada para el rescate en pacientes con MDR, ya que los pacientes presentan menor carga viral y aumento en la celularidad de CD4+) y en el estudio realizado por De Meyer *et al*; se identificaron 11 mutaciones y 10 posiciones de proteasa asociadas a reducir la susceptibilidad *in vivo* e *in vitro* de DRV que fueron: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, G73S, L76V, I84V y L89V, además establecieron que L33V y L89M no se incluyeron debido a su gran polimorfismo; en nuestro estudio de prevalencia, incluimos las mutaciones de resistencia descritas en estos estudios y agregamos las mutaciones descritas por IAS USA (31-34).

Los estudios RESIST 1 y 2 (se demuestra la superioridad de TPV/r contra la actividad antiviral en una elevada muestra comparado con ritonavir con otro IP en pacientes con VIH-1 con experiencia a tratamiento antirretroviral con carga viral basal elevada, a la semana 24 de iniciado el tratamiento) reportan los codones de 15 genes con mutaciones de proteasa primarios: 30N, 46I/L, 48V, 50V, 82A/F/L/T, 84V, 90M; éstos los contemplamos para el análisis de nuestros pacientes (24,25).

En el estudio multicéntrico realizado por Rhee *et al*, en 2010, en California E.U.A., analiza la susceptibilidad *in vitro* de 2,725 pacientes infectados con VIH, de los cuales en 1,265 pacientes analizó la susceptibilidad para tipranavir y en 642 pacientes analizó la susceptibilidad para DRV, encontró varias mutaciones de resistencia a IP, las cuales fueron contempladas en nuestro estudio (16).

Nuestro estudio cuenta con algunas debilidades, ya que es de diseño transversal y la captura de datos se realizó en forma retrolectiva, tenemos un tamaño de la muestra pequeña en comparación con algunos estudios internacionales en pacientes altamente experimentados a TARV, no realizamos asociaciones ni buscamos factores de riesgo para desarrollar mutaciones a algunos de los 2 inhibidores de la proteasa evaluados.

Por otra parte consideramos que es el único estudio realizado en nuestro país donde se evalúen datos de resistencia a estos inhibidores de proteasa y debido a que GERA evalúa datos de todo el IMSS este estudio tienen una representatividad nacional.

Amerita realizarse un estudio de cohorte prospectiva para analizar de forma más confiable la resistencia a estos fármacos además de establecer los factores asociados al desarrollo de su resistencia. Esto puede además servir al clínico tomador de decisiones como una herramienta al recomendar un régimen de rescate.

13.CONCLUSIONES

Las mutaciones a inhibidores de proteasa de alta barrera genética son frecuentes en nuestra población de pacientes altamente experimentados a tratamiento ARV; sin embargo, la resistencia de alto nivel a estos fármacos es muy poco frecuente. En los esquemas de rescate recomendados por GERA puede usarse alguno de estos fármacos dentro del régimen sugerido. La recomendación de cualquiera de los inhibidores de proteasa depende del patrón de resistencias y de las mutaciones genotípicas que se reporten, más que por el número de mutaciones de la proteasa que se presenten.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.who.int/hiv/data/2009_global_summary.gif, del 4 de Marzo del 2010.
2. Mzileni MO, Longo-Mbenza B, Chephe TJ. Mortality and causes of death in HIV-positive patients receiving antiretroviral therapy at Tshepang Clinic in Doctor George Mukhari Hospital. *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118: 548-54.
3. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med.* 2004; 350:1023-35.
4. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998 26; 338:853-60.
5. Dieleman JP, Jambroes M, Gyssens IC, Sturkenboom MC, Stricker BH, Mulder WM, de Wolf F, Weverling GJ, Lange JM, Reiss P, Brinkman K; ATHENA Study Group. Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. The ATHENA cohort. *AIDS.* 2002 29; 16: 737-45.
6. Raboud JM, Harris M, Rae S, Montaner JS. Impact of adherence on duration of virological suppression among patients receiving combination antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2002 ; 3: 118-24.
7. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, Schleif WA, Shivaprakash M, Emini EA. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis.* 2000; 182: 758-65.
8. Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, Battegay M, Vernazza P, Bernasconi E, Opravil M, Kaufmann D, Sudre P, Francioli P, Telenti

- A. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA*. 1999; 282: 2220-6.
9. Richman DD, Morton SC, Wrin T, Hellmann N, Berry S, Shapiro MF, Bozzette SA. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. *AIDS*. 2004; 18: 1393-401.
10. Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM, Brun-Vézinet F, Clotet B, Hammer SM, Johnson VA, Kuritzkes DR, Mellors JW, Pillay D, Yeni PG, Jacobsen DM, Richman DD. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 266-85.
11. Grover D, Copas A, Green H, Edwards SG, Dunn DT, Sabin C, Phillips A, Allen E, Pillay D; UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance and UK Collaborative HIV Cohort Study (UK CHIC). What is the risk of mortality following diagnosis of multidrug-resistant HIV-1? *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61:705-13.
12. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, Thompson MA, Carpenter CC, Fischl MA, Gazzard BG, Gatell JM, Hirsch MS, Katzenstein DA, Richman DD, Vella S, Yeni PG, Volberding PA. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society--USA panel; *Top HIV Med*. 2006; 14: 827-43.
13. Richman DD, Morton SC, Wrin T, Hellmann N, Berry S, Shapiro MF, Bozzette SA. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. *AIDS*. 2004; 18: 1393-401.

14. Clotet B, Strategies for overcoming resistance in HIV-1 infected patients receiving HAART. *AIDS Rev.* 2004; 6: 123-30.
15. Larder BA. Interactions between drug resistance mutations in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *J Gen Virol.* 1994; 75: 951-7.
16. Rhee SY, Fessel WJ, Liu TF, Marlowe NM, Rowland CM, Rode RA, Vandamme AM, Van Laethem K, Brun-Vezinet F, Calvez V, Taylor J, Hurley L, Horberg M, Shafer RW. Predictive value of HIV-1 genotypic resistance test interpretation algorithms. *J Infect Dis.* 2009; 200: 453-63.
17. Vandamme AM, Sönnnerborg A, Ait-Khaled M, Albert J, Asjo B, Bacheler L, Banhegyi D, Boucher C, Brun-Vézinet F, Camacho R, Clevenbergh P, Clumeck N, Dedes N, De Luca A, Doerr HW, Faudon JL, Gatti G, Gerstoft J, Hall WW, Hatzakis A, Hellmann N, Horban A, Lundgren JD, Kempf D, Miller M, Miller V, Myers TW, Nielsen C, Opravil M, Palmisano L, Perno CF, Phillips A, Pillay D, Pumarola T, Ruiz L, Salminen M, Schapiro J, Schmidt B, Schmit JC, Schuurman R, Shulse E, Soriano V, Staszewski S, Vella S, Youle M, Ziermann R, Perrin L. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antivir Ther.* 2004; 9: 829-48.
18. DeGruttola V, Dix L, D'Aquila R, Holder D, Phillips A, Ait-Khaled M, Baxter J, Clevenbergh P, Hammer S, Harrigan R, Katzenstein D, Lanier R, Miller M, Para M, Yerly S, Zolopa A, Murray J, Patick A, Miller V, Castillo S, Pedneault L, Mellors J. The relation between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. *Antivir Ther.* 2000; 5:41-8.

19. Booth CL, Geretti AM. Prevalence and determinants of transmitted antiretroviral drug resistance in HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59: 1047-56.
20. Arrivé E, Newell ML, Ekouevi DK, Chaix ML, Thiebaut R, Masquelier B, Leroy V, Perre PV, Rouzioux C, Dabis F; Ghent Group on HIV in Women and Children. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2007; 36: 1009-21.
21. Turner SR, Strohbach JW, Tommasi RA, Aristoff PA, Johnson PD, Skulnick HI, Dolak LA, Seest EP, Tomich PK, Bohanon MJ, Horng MM, Lynn JC, Chong KT, Hinshaw RR, Watenpaugh KD, Janakiraman MN, Thaisrivongs S. Tipranavir (PNU-140690): a potent, orally bioavailable nonpeptidic HIV protease inhibitor of the 5, 6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrone sulfonamide class. *J Med Chem.* 1998; 41: 3467-76.
22. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, van den Eynde CH, DeCian W, Wang Y, Freimuth WW, Tarpley G. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS.* 2000; 14: 1943-8.
23. Temesgen Z, Feinberg J. Tipranavir: a new option for the treatment of drug-resistant HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 761-9.
24. Gathe J, Cooper DA, Farthing C, Jayaweera D, Norris D, Pierone G Jr, Steinhart CR, Trottier B, Walmsley SL, Workman C, Mukwaya G, Kohlbrenner V, Dohnanyi C, McCallister S, Mayers D; RESIST-1 Study Group. Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 1337-46.

25. Cahn P, Villacian J, Lazzarin A, Katlama C, Grinsztejn B, Arasteh K, López P, Clumeck N, Gerstoft J, Stavrianeas N, Moreno S, Antunes F, Neubacher D, Mayers D. 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.* 2006; 43: 1347-56.
26. 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.
27. King NM, Prabu-Jeyabalan M, Nalivaika EA, Wigerinck P, de Béthune MP, Schiffer CA. Structural and thermodynamic basis for the binding of TMC114, a next-generation human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *J Virol.* 2004; 78: 12012-21.
28. Tie Y, Boross PI, Wang YF, Gaddis L, Hussain AK, Leshchenko S, Ghosh AK, Louis JM, Harrison RW, Weber IT. High resolution crystal structures of HIV-1 protease with a potent non-peptide inhibitor (UIC-94017) active against multi-drug-resistant clinical strains. *J Mol Biol.* 2004; 338: 341-52.
29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A, Rockstroh J, Stoeckl A, Vetter N, Yeni P, Parys W, Vangeneugden T; POWER 1 study group. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS*. 2007; 21: 395-402.
34. Haubrich R, Berger D, Chiliade P, Colson A, Conant M, Gallant J, Wilkin T, Nadler J, Pierone G, Saag M, van Baelen B, Lefebvre E; POWER 2 Study Group. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS*. 2007; 21: 11-8.

35. Eva Poveda, Carmen de Mendoza, Luz Martin-Carbonero, Angélica Corral, Verónica Briz, Juan González-Lahoz y Vincent Soriano; Prevalence of darunavir resistance mutations in HIV-1-infected patients failing other protease inhibitors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007; 60: 885–888.
36. Toledo PV, Carvalho DS, Romagnoli L, Marcinko G, Cunha CA, Souza MN, Brindeiro R, Queiroz-Telles F. HIV-1 genotypic resistance profile of patients failing antiretroviral therapy in Paraná, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2010; 14: 360-71.
37. 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.
38. Young TP, Parkin NT, Stawiski E, Pilot-Matias T, Trinh R, Kempf DJ, Norton M. *Antimicrob Agents Chemother*. Prevalence, mutation patterns, and effects on protease inhibitor susceptibility of the L76V mutation in HIV-1 protease. 2010; 54: 4903-6.
39. 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.

Protease

[illegible]

16. APENDICE 1

Clasificación CDC 1993

Es la que sustituye a la clasificación de 1986 y a la definición de caso de SIDA de 1987. Se basa fundamentalmente en el recuento de linfocitos CD4. Añade nuevas categorías clínicas a las aceptadas con anterioridad. Como en la anterior, las categorías son excluyentes y el enfermo debe clasificarse en la más avanzada de ellas.

Categorías según la cifra de linfocitos CD4 (o porcentaje respecto a los linfocitos totales)

- **Categoría 1:** Más de 500 / microlitro ($> 28\%$) Categorías clínicas: A1, B1 y C1
- **Categoría 2:** Entre 499 y 200 / microlitro (28-14%) Categorías clínicas: A2, B2 y C2
- **Categoría 3:** Menos de 199 / microlitro ($< 14\%$) Categorías clínicas: A3, B3 y C3

La **categoría clínica A** se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente.

La **categoría clínica B** se aplica a los pacientes que han presentado síntomas relacionados con la infección por el VIH pero que no se encuadren dentro de la categoría clínica C.

La **categoría clínica C** se aplica a los pacientes que han presentado alguno de los cuadros incluidos en la definición de SIDA de 1987 más otros tres nuevos (ver **situaciones clínicas** diagnósticas de SIDA, más adelante).

Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de SIDA. Las dos últimas categorías, basadas en el recuento de CD4, no se aceptan por la OMS para Europa.

Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA

Se aceptan cuando existe una infección por VIH bien documentada y no existe otra causa de inmunodeficiencia.

Son las incluidas en el grupo IV C1 de la clasificación de 1986, la definición de caso de SIDA de 1987 (23 primeras) y la categoría C de la clasificación de 1993.

01. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
02. Candidiasis esofágica
03. Coccidioidomicosis generalizada
04. Criptococosis extrapulmonar
05. Criptosporidiasis con diarrea de más de 1 mes
06. Infección por citomegalovirus de un órgano diferente al hígado, bazo o ganglios linfáticos
07. Retinitis por citomegalovirus
08. Encefalopatía por VIH
09. Infección por el virus del herpes simple que cause úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis.
10. Histoplasmosis diseminada
11. Isosporidiasis crónica
12. Sarcoma de Kaposi
13. Linfoma de Burkitt o equivalente
14. Linfoma inmunoblástico o equivalente

15. Linfoma cerebral primario
16. Infección por MAI o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar
17. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
18. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
19. Neumonía por *P. carinii*
20. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
21. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* que no sean *S. typhi*
22. Toxoplasmosis cerebral
23. Wasting syndrome (síndrome de desgaste)
24. Carcinoma de cérvix invasivo
25. Tuberculosis pulmonar
26. Neumonía recurrente

Las infecciones por citomegalovirus, herpes simple y toxoplasma si se producen en pacientes con edad superior al mes. Ninguna de estas infecciones o neoplasias son indicativas de SIDA si no están asociadas a una seropositividad VIH demostrada; además deben demostrarse por histología, citología y/o cultivo.