



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

**RESISTENCIA TRANSMITIDA A INHIBIDORES DE INTEGRASA EN PACIENTES
SIN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PREVIO, EXPERIENCIA EN UNIDAD
DE ATENCIÓN A PACIENTES CON VIH EN LA CDMX**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

CLÍNICA

PRESENTADO POR

MITZI NAYELI JIMÉNEZ SORIA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

HOSPITAL GENERAL TICOMÁN

DIRECTOR(ES) DE TESIS

JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

Marzo 2019 - Febrero 2023

CIUDAD DE MÉXICO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN

MEDICINA INTERNA

**RESISTENCIA TRANSMITIDA A INHIBIDORES DE INTEGRASA EN PACIENTES
SIN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PREVIO, EXPERIENCIA EN UNIDAD
DE ATENCIÓN A PACIENTES CON VIH EN LA CDMX**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

CLÍNICA

PRESENTADO POR

MITZI NAYELI JIMÉNEZ SORIA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

HOSPITAL GENERAL TICOMÁN

DIRECTOR(ES) DE TESIS

JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

Marzo 2019 - Febrero 2023

2023



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**Resistencia transmitida a inhibidores de integrasa en pacientes
sin tratamiento antirretroviral previo, experiencia en unidad de
atención a pacientes con VIH en la CDMX**

Autor: Dra. Mitzi Nayeli Jiménez Soria

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo

**Profesor Titular del Curso de Especialización
en Medicina Interna**

Vo. Bo.

Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano

**Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación
Secretaría de Salud de la Ciudad de México**



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Dr. José Juan Lozano Nuevo
Director de Tesis
Médico Adscrito del Servicio de Medicina Interna
Hospital General de Ticomán

ÍNDICE

Resumen	8
I. Introducción	8
II. Marco teórico	9
<i>Pregunta de investigación</i>	13
IV. Justificación	13
V. Hipótesis	14
VI. Objetivo general	14
VII. Objetivos específicos	14
VIII. Metodología	14
8.1. <i>Tipo de estudio</i>	15
8.2. <i>Población en estudio</i>	15
8.3. <i>Muestra (cálculo de tamaño de muestra en caso que requiera</i>	15
8.4. <i>Tipo de muestreo (probabilístico o no probabilístico) y estrategias de reclutamiento.</i>	16
8.5 <i>Variables</i>	17
8.6 <i>Mediciones e instrumentos de medición (validez y confiabilidad)</i>	18
8.7 <i>Análisis estadístico de los datos</i>	18
IX. Implicaciones éticas (riesgo del estudio)	19
X. Resultados	19
XI. Análisis de los resultados	20
XII. Discusión	20
XIII. Conclusiones	21
XIV. Bibliografía	21
Índice de tablas	
Tabla 1. Distribución del género de los participantes	23
Tabla 2. Distribución de los pacientes según la edad	23
Tabla 3. Tratamiento antirretroviral iniciado	24
Tabla 4. Carga viral inicial	24

Tabla 5. Conteo de CD4 inicial	25
Tabla 6. Cociente CD4/CD8 inicial en pacientes con VIH	25
Tabla 7. Resumen de los casos presentados en el estudio	26
Tabla 8. Carga viral control en los pacientes estudiados	27
Tabla 9. Conteo de células CD4 control	27
Tabla 10. Periodo de seguimiento de pacientes en TARV	28
Tabla 11. Mutaciones presentadas en los genotipos iniciales	29
Tabla 12. Resumen de los casos presentados por cada mutación, así como su periodo de seguimiento y CV control	30
Tabla 13. Prueba de normalidad Shapiro-Wilk	31
Tabla 14. Correlación Rho de Spearman	31

Índice de figuras

Fig. 1. Género de los participantes	32
Fig. 2. Histograma de las edades de los pacientes	33
Fig. 3. Tratamiento antirretroviral iniciado	33
Fig. 4. Distribución de carga viral inicial en los pacientes	34
Fig. 5. Distribución de conteo de CD4 inicial en los pacientes	34
Fig. 6. Cociente CD4/CD8 inicial de pacientes con VIH	35
Fig. 7. Carga viral control en pacientes en tratamiento antirretroviral	35
Fig. 8. Conteo de células CD4 posterior a TARV	36
Fig. 9. Periodo de seguimiento de pacientes con VIH	36
Fig. 10. Mutaciones a inhibidores de integrasa presentadas en el genotipo inicial	37
Fig. 11. Correlación de Spearman	37

Anexos

Anexo 1. Cronograma	38
Anexo 2. Abreviaturas	39

Resistencia transmitida a inhibidores de integrasa en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, experiencia en unidad de atención a pacientes con VIH en la CDMX

Resumen

Introducción: La resistencia al TARV es consecuencia del desarrollo de mutaciones que aparecen en los genes del VIH que codifican las proteínas virales que son la diana de los antirretrovirales, como resultado, se produce una pérdida total o parcial de la actividad del inhibidor. Objetivo general: Determinar si existe asociación entre la respuesta virológica observada y la presencia basal de mutaciones en sujetos con VIH que iniciaron tratamiento con Bictarvy, el cual es actualmente el tratamiento de elección en México para pacientes con VIH recién diagnosticados. Hipótesis: Existe asociación entre la respuesta virológica observada y la presencia basal de mutaciones en sujetos con VIH sin tratamiento antirretroviral previo. Metodología: Se analizaron los datos de pacientes adscritos a la Clínica Especializada Condesa, una clínica perteneciente a la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, con especial atención a personas con diagnóstico de VIH. Resultados: La mutación presentada con mayor frecuencia fue la S230R con el 31% de los casos, seguida por la E138EK y la E157Q, cada una con el 9.5% de los casos. De acuerdo con los estudios realizados en otros países las mutaciones presentadas en nuestros pacientes coinciden con las presentadas en Roma y en Estados Unidos, Conclusiones: No existe asociación entre la respuesta virológica observada y la presencia basal de mutaciones en sujetos con VIH sin tratamiento antirretroviral previo.

I. Introducción

Dentro de los antecedentes históricos de mayor relevancia para la enfermedad del VIH, es necesario citar el año 1996; ya que fue en este año cuando se introdujo al mercado el tratamiento antirretroviral de gran actividad también conocido como TARGA¹ y que hasta este momento es el tratamiento de elección. A partir de ese momento hemos sido testigos de una disminución notable en la progresión del VIH a SIDA y a un aumento de la supervivencia de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, no menos importante la introducción de este tratamiento ha disminuido considerablemente el daño por inflamación crónica y por lo tanto la aparición de enfermedades asociadas al VIH.

Previo al año 1996, los pacientes con VIH recibían tratamiento antirretroviral con monoterapia o terapia dual, lo cual resultó en la rápida aparición de resistencia a los mismos; recordando que una carga viral detectable es igual a transmisible, lo anterior dio como consecuencia una gran población de pacientes infectados por el VIH con un virus resistente a los medicamentos el cual podía transmitirse a personas no infectadas, iniciando así un círculo vicioso de pacientes infectados con un virus de VIH resistente a los fármacos existentes en ese momento en el mercado.

II. Marco teórico

Como concepto necesario para la comprensión de este estudio se conoce que la resistencia al tratamiento antirretroviral es consecuencia del desarrollo de mutaciones que aparecen en los genes del VIH que codifican las proteínas virales que son la diana de los antirretrovirales, como resultado, se produce una pérdida total o parcial de la actividad del inhibidor¹. Por lo tanto al tener a un paciente resistente al tratamiento antirretroviral tendremos 2 escenarios probables, presencia de mutaciones de resistencia o mal apego al tratamiento. La resistencia transmitida a fármacos en pacientes infectados por el VIH en el Reino Unido y la Unión Europea ha disminuido desde principios de la década de 2000 entre un 5%-10 %, según el grupo de riesgo del paciente, en México no existen datos que nos hablen acerca de dicha resistencia. La TDR generalmente involucra mutaciones que afectan a los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (NRTI), los inhibidores de la transcriptasa no nucleósidos (NNRTI) y, en menor medida, los inhibidores de la proteasa (PI)², ya que estos fueron los agentes de primera línea hasta hace relativamente poco tiempo.

Uso de inhibidores de integrasa en VIH

La integrasa del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) contiene 288 aminoácidos codificados desde el extremo 3' del gen pol, codificados desde 3 dominios. Los aminoácidos 1-50 se codifican desde el dominio N-terminal, el dominio del core catalítico codifica del 51-212, y el dominio C-terminal del 213-288. Las sustituciones de nucleótidos en posiciones concretas que inducen resistencia al fármaco, habitualmente deterioran la estabilidad de su unión al bolsillo del receptor, acortando la vida media de esta unión.

Los inhibidores de la integrasa han sido autorizados como parte del tratamiento antirretroviral en pacientes con diagnóstico de VIH, en el Reino Unido desde el año 2008³. La asociación británica del VIH (BHIVA) recomienda comenzar a todos los pacientes sin tratamiento previo en un régimen que contiene dos NRTI; conocido como backbone, más uno de los siguientes: un IP reforzado con ritonavir, un NNRTI o un inhibidor de la integrasa, además de realizar pruebas de resistencia del VIH de referencia en todos los diagnósticos nuevos antes de comenzar la TARGA.

Estas pautas han dado como resultado un mayor uso de inhibidores de la integrasa tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes con tratamiento previo. La resistencia a la integrasa se ha detectado en pacientes que fracasaron en el tratamiento con un inhibidor de la integrasa y varía del 3% al 44%, sin embargo, la resistencia a la integrasa transmitida parece ser rara, con un pequeño número de informes de casos³. Respecto a esto último cabe mencionar que en muchos países no se ha logrado obtener una prevalencia de manera exacta dado que muy pocos laboratorios realizan pruebas de resistencia a la integrasa de referencia por lo cual en

muchos casos se desconoce la prevalencia real de la resistencia a la integrasa transmitida.

Variabilidad natural en el gen de la integrasa

Algunas mutaciones asociadas a resistencia a los inhibidores de la integrasa pueden aparecer de manera natural en pacientes que nunca han estado expuestos a esta familia de fármacos. El conocimiento de la frecuencia de estos cambios es de utilidad para estimar si existe una población que podría responder peor a esta nueva familia de fármacos. Hay una elevada variabilidad en el gen de la integrasa hasta un 64% de las posiciones son polimórficas. Por el contrario, la prevalencia en seroconvertidores no difiere de la encontrada en pacientes con infección crónica. Tampoco difiere la resistencia encontrada en sujetos naïve respecto a los pretratados con otros fármacos antirretrovirales. Todos los estudios confirman la ausencia de cambios tanto en las posiciones de mutaciones primarias (66,92,143,148 y 155), causales del compromiso total tanto a raltegravir como elvitegravir, como en la tríada catalítica DDE y en el motivo HHCC. Los cambios más frecuentemente observados de forma natural en la integrasa ocurren en posiciones descritas como mutaciones secundarias (V72I, V201I, T206S, I203M, K156N), cuyo impacto en la susceptibilidad a los inhibidores de la integrasa, cuando se dan de forma aislada, parece ser nula o escasa. Un estudio reciente ha confirmado lo anterior tras evaluar fenotípicamente la sensibilidad a elvitegravir y raltegravir en clones obtenidos a partir de muestras de pacientes naïve para inhibidores de la integrasa. Se analizaron 349 clones de 49 pacientes; se encontraron 15 clones (pertenecientes a 9 pacientes distintos) con una pérdida de sensibilidad mayor que la del umbral biológico establecido previamente para elvitegravir, raltegravir o ambos (6 clones, 4 clones y 5 clones, respectivamente). Sin embargo, la pérdida de susceptibilidad en la mayor parte de los casos fue sólo residual (2,4 veces de promedio), con la excepción del patrón E92G+T124N+V201I, que mostró ser 15,9 veces menos sensible a elvitegravir. Además, aislados virales tanto de VIH-2 como de VIH-1 grupo O, que presentan de manera natural múltiples polimorfismos en la integrasa en posiciones asociadas con resistencia, son sensibles a raltegravir, tanto in vitro como in vivo.

Por tanto, las mutaciones primarias que causan resistencia a inhibidores de la integrasa no aparecen de manera natural en la población naïve a estos fármacos, con independencia del subtipo viral, la exposición previa al tratamiento antirretroviral o el tiempo de infección por el VIH. Datos fenotípicos indican que la gran mayoría de los pacientes son sensibles a los inhibidores de la integrasa, a pesar de la presencia de ciertas mutaciones de resistencia secundarias de forma natural (polimorfismos).

En un estudio realizado en el Hospital Universitario Umberto I Sapienza en Roma Italia, entre el año 2006 y 2017 en el cual el objetivo fue evaluar la prevalencia de TDR entre personas infectadas por VIH-1 recién diagnosticadas que no habían

recibido tratamiento antirretroviral se detectaron mutaciones menores o accesorias en 9 pacientes (17,3%)⁵. Entre las mutaciones menores, se detectaron T97A y E157Q en 3 pacientes (5,8 %), G140S en 2 pacientes (3,8 %) y E138K en 1 paciente (1,9 %). Dos pacientes (3,8%) tenían la mutación mayor Q148H y la menor G140S, estos pacientes eran pareja y ambos eran consumidores activos de drogas y también compartían las mutaciones de transcriptasa inversa E138G, T215S, H221Y y M230L.

En el año 2021, se publicó en la revista internacional de agentes antimicrobianos una revisión acerca de las drogas actuales, los avances recientes y la resistencia a inhibidores de integrasa y los autores llegaron a la siguientes conclusión: tras los informes iniciales de resistencia a la integrasa transmitida en 2011, se especuló que veríamos un número creciente de pacientes con resistencia a la integrasa transmitida similar al observado tras los primeros informes de resistencia a los NRTI y NNRTI; sin embargo, esto no se ha materializado. La resistencia a la integrasa transmitida sigue siendo rara; identificamos solo 1 caso en 96 muestras de pacientes. Este parece ser el primer caso de resistencia a la integrasa transmitida en el Reino Unido.⁷

La prevalencia de mutaciones primarias transmitidas en la IN es cercana al 0%, y menos del 5% de sujetos tienen alguna mutación secundaria sin impacto sobre la actividad de DTG. Por ello, no se recomienda genotipar la IN en sujetos naive antes del inicio de su primer TAR con IN. En un análisis de 3.294 muestras genotipadas en la IN en Estados Unidos (2009-2012, 98% subtipo B), 471 sujetos (15,6%) presentaron alguna mutación frente a RAL o EVG, siendo las vías N155H o Q148 las más frecuentes (n = 197 cada una de ellas). De ellos, 111 (56%) presentaron Q148X + G140X y 83 (42%) Q148X asociada a otras mutaciones, la mayoría de ellos asociada a > 2 mutaciones. Solo 3 sujetos presentaron Q148X aislada. Q148H fue la mutación más frecuente en esta posición.

Antecedentes

La farmacoresistencia preexistente limita la utilidad de la terapia antirretroviral del VIH. Los estudios han demostrado la seguridad y eficacia de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, incluso en pacientes con sustituciones M184V/I. En el año 2021 se realizó una pequeña corte de 20 participantes en Estados Unidos, en la cual se investigaron los resultados virológicos a lo largo de 48 semanas de tratamiento con BIC/TAF/FTC en personas con resistencia primaria preexistente al inhibidor de la transferencia de cadena de integrasa (INSTI-R). Esta pequeña cohorte con INSTI-R primario logró y/o mantuvo la supresión virológica durante 48 semanas de tratamiento con BIC/TAF/FTC⁶.

III. Planteamiento del problema

La BHIVA recomienda comenzar a todos los pacientes sin tratamiento previo en un régimen que contiene dos NRTI; conocido como backbone, más uno de los siguientes: un IP reforzado con ritonavir, un NNRTI o un inhibidor de la integrasa.

Debido a que la farmacoresistencia preexistente puede limitar el uso de fármacos antirretrovirales y hacerlos menos efectivos, se recomienda realizar pruebas de resistencia genotípica antes de iniciar el tratamiento antirretroviral en personas diagnosticadas con VIH. La resistencia a la integrasa se ha detectado en pacientes que fracasaron en el tratamiento con un inhibidor de la integrasa y varía del 3% al 44%, sin embargo, la resistencia a la integrasa transmitida parece ser rara, con un pequeño número de informes de casos. En México no existen estudios que analicen la incidencia de este tipo de mutaciones, así como la repercusión que éstas pudieran llegar a tener en la carga virológica de los pacientes infectados por VIH quienes inician tratamiento antirretroviral por primera vez.

La resistencia primaria a los medicamentos INSTI reportada en los estudios son principalmente sustituciones que causan resistencia a RAL y EVG (T66A/I, E92Q, Y143C/H/R, S147G, Q148H/K/R, y N155H) y R263K, que confiere susceptibilidad reducida a EVG, DTG y BIC⁸. BIC y DTG generalmente tienen buena actividad contra variantes resistentes a RAL y EVG, pero con sus diferencias, porque algunos estudios han encontrado que BIC es más activo contra las variantes resistentes a INSTI que DTG. Específicamente, comparado con DTG, BIC tiene mayor actividad in vitro contra variantes con mutaciones G140/Q148 acompañadas de 1 o 2 sustituciones y variantes con la combinación E92Q/N155H. Hasta el momento no se han conducido estudios de falla virológica a BIC en individuos con resistencia a inhibidores de integrasa.

Los estudios tanto en pacientes sin tratamiento previo como virológicamente suprimidos han demostrado la seguridad y eficacia de Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida, un potente comprimido para pacientes con infección por VIH, único que se toma una vez al día. Esta eficacia también se extiende a pacientes con supresión virológica con ciertas sustituciones del inhibidor de la transcriptasa inversa, incluyendo M184V/I y sustituciones en los análogos de timidina. Sin embargo, el impacto de las sustituciones de INSTI-R en la eficacia de BIC/FTC/TAF no ha sido bien documentado. El objetivo de este estudio fue analizar los resultados virológicos en pacientes con diagnóstico reciente de VIH quienes iniciaron terapia antirretroviral con BIC/FTC/TAF y presentaron una o más mutaciones a inhibidores de integrasa en el genotipo inicial.

Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre la respuesta virológica observada y la presencia basal de mutaciones en sujetos con VIH, quienes no han recibido tratamiento antirretroviral previo?

IV. Justificación

El objetivo 90-90-90 del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) apunta a poner fin a la epidemia de SIDA para 2030⁹. La eficacia a largo plazo, la tolerabilidad y la seguridad de los medicamentos contra el VIH juegan un papel fundamental en el logro de estos ambiciosos objetivos. Además, el enfoque en los regímenes de TAR simplificados es crucial en los futuros desarrollos clínicos del tratamiento del VIH. Se ha demostrado que los inhibidores de integrasa aprobados por la FDA son importantes para el tratamiento de personas infectadas por el VIH-1, y se ha demostrado que el DTG en particular tiene una barrera genética mucho mayor a la resistencia.

Puesto que los inhibidores de la integrasa han demostrado ser una opción terapéutica muy atractiva, es previsible una rápida incorporación de la determinación de resistencia genotípica a estos fármacos, de modo que pronto será habitual en muchos hospitales que atienden a pacientes con infección por el VIH. Por ello, se está poniendo a punto métodos comerciales para obtener el genotipo de la integrasa. El primero en presentar resultados ha sido Abbott, que validó el ensayo con un panel de 84 muestras pertenecientes a diversos subtipos del VIH¹⁰. Siemens todavía no ha presentado su ensayo, aunque también está en desarrollo. La interpretación de las mutaciones de resistencia a los inhibidores de la integrasa es todavía compleja. Las guías de resistencia a los antirretrovirales elaboradas por los miembros de la plataforma de resistencias de la Red de Investigación en SIDA (RIS) española recogen la información disponible a partir de los ensayos clínicos. Es muy probable que en los próximos meses se incorporen nuevos criterios de interpretación de los genotipos de resistencia a esta nueva familia de antirretrovirales.

En las Clínicas Especializadas Condesa (Clínica Condesa en la alcaldía Cuauhtémoc y Clínica Condesa Iztapalapa en la alcaldía de Iztapalapa), se ofrece tratamiento integral a personas con diagnóstico de VIH, mediante un modelo ambulatorio de atención médica, con personal especializado y actualizado en el manejo de medicamentos antirretrovirales¹¹. Según las guías internacionales las combinaciones de tratamiento antirretroviral de inicio recomendadas son pautas aplicables a la mayoría de los pacientes, que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no inferior o superior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes y presentan ventajas adicionales por número de comprimidos, barrera de resistencia, tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas¹².

Como combinación de primera línea se encuentra BIC/FTC/TAF, fármaco de elección en México para inicio de TARV en pacientes con VIH.

V. Hipótesis

Hipótesis nula: No existe asociación entre la respuesta virológica observada y la presencia basal de mutaciones en sujetos con VIH sin tratamiento antirretroviral previo.

Hipótesis alterna: Existe asociación entre la respuesta virológica observada y la presencia basal de mutaciones en sujetos con VIH sin tratamiento antirretroviral previo.

VI. Objetivo general

Para cada fármaco antirretroviral, incluidos los inhibidores de la integrasa se construye un listado de mutaciones o cambios de nucleótidos que afectan específicamente su actividad y que se actualizan constantemente a medida que aparecen nuevos datos, por lo cual en este estudio se tienen como objetivos:

-Determinar si existe asociación entre la respuesta virológica observada y la presencia basal de mutaciones en sujetos con VIH que iniciaron tratamiento con Bictarvy (Bictegravir/Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina).

VII. Objetivos específicos

-Analizar las mutaciones más frecuentes que presentan los inhibidores de integrasa en nuestro país.

-Comparar las tasas de resistencia transmitida a inhibidores de integrasa entre México y la reportada en otros países.

-Determinar que tanta utilidad tiene en la práctica clínica realizar un genotipo inicial a todos los pacientes con diagnóstico de VIH que inician tratamiento antirretroviral.

VIII. Metodología

Se analizaron los datos de pacientes adscritos a la Clínica Especializada Condesa, una clínica perteneciente a la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, con especial atención a personas con diagnóstico de VIH. El análisis se realizó a partir de pacientes ingresados en la base de datos del Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de ARV (SALVAR), así como el Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas (CIENI) Portal Proyecto REDES en donde reportan los genotipos realizados a los pacientes que ingresan a la Clínica Especializada Condesa, quienes son candidatos al inicio de terapia antirretroviral por ser portadores del VIH, todo lo anterior previo consentimiento informado de cada uno de los pacientes.

Los datos de los genotipos reportados y recabados para este estudio utilizaron la Técnica In-House validada, basada en secuenciación de siguiente generación (Illumina). Resultados generados a partir de la secuencia consenso al 20% (sensibilidad equivalente a secuenciación tipo Sanger), utilizando el programa HIVdb de la Universidad de Stanford, versión 8.9 1 25/10/2019.

8.1. Tipo de estudio

Objetivo del estudio: clínico.

Fuente de obtención de datos: secundarios.

Tiempo en el que se estudia el problema: transversal.

Control de variables: observacional.

Fin o propósito: descriptivo.

Enfoque de la investigación: cualitativo.

8.2. Población en estudio

Personas de todas las edades no derecho habientes, quienes llegan por primera vez a la Clínica Especializada Condesa para realizar una prueba de antígeno de VIH y esta resulta positiva. Al resultar positiva la prueba son ingresados al sistema SALVAR contando con un expediente electrónico, a través del cual se obtuvieron los datos ya mencionados.

8.3. Muestra (cálculo de tamaño de muestra en caso que requiera)

$$n = \frac{NZ^2 pq}{d^2 (N - 1) + Z^2 pq}$$

Donde:

n= tamaño de la muestra

N= tamaño de la población

p= proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia

q= proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio

Z= valor de Z crítico, calculado en las tablas del área de la curva normal. Llamado también nivel de confianza.

d= nivel de precisión absoluta. Referido a la amplitud del intervalo de confianza deseado en la determinación del valor promedio de la variable en estudio.

Sustitución:

$$n = \frac{7500(1.96)^2 0.01(0.99)}{(0.05)^2 (7500-1) + (1.96)^2 0.01(0.99)} = \frac{7500(3.84) 0.01(0.99)}{0.0025 (7499) + 3.84 (0.01)(0.99)} = \frac{285.12}{18.74 + 0.038} = \frac{285.12}{18.77} = 15$$

8.4. Tipo de muestreo (probabilístico o no probabilístico) y estrategias de reclutamiento.

Muestreo no probabilístico. Por conveniencia o intencional.

Criterios de inclusión: Pacientes con VIH de reciente diagnóstico o no, que nunca hayan recibido tratamiento antirretroviral independientemente de la carga viral y conteo de CD4 inicial / Pacientes que forman parte del sistema SALVAR de la Clínica Especializada Condesa / Pacientes en quienes se eligió como tratamiento antirretroviral de primera línea Bictarvy (Bictegravir/Tenofovir alafenamida/Emtricitabina) / Pacientes en quienes se realizó genotipo previo al inicio de TARV / Pacientes cuyo genotipo reporto mutaciones mayores para inhibidores de integrasa.

Criterios de exclusión: Pacientes que tuvieron un esquema antirretroviral previo / Pacientes que se dieron de baja durante el periodo de estudio por defunción u otra causa / Pacientes cuyo genotipo inicial reporto una mutación diferente a inhibidores de integrasa / Pacientes en quienes se perdió el seguimiento por cualquier causa.

Criterios de eliminación: Pacientes sin VIH / Pacientes que iniciaron TARV con un fármaco diferente a Bictarvy.

8.5 Variables

Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Unidad de medida	Instrumento de medición
Género	Cualitativa nominal	conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes	masculino femenino	cuestionario
Edad	Cuantitativa continua	tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	años	cuestionario
Terapia antirretroviral.	Cualitativa nominal	combinación de fármacos utilizados para el tratamiento de VIH	BIC/TAF/FT C	cuestionario
Carga viral inicial	Cuantitativa discreta	carga viral al momento del diagnóstico de VIH	copias/ml	cuestionario
CD4 inicial	Cuantitativa discreta	células al momento del diagnóstico de VIH	células/mcl	cuestionario
CD4/CD8	Cuantitativa discreta	cociente entre CD4 y CD8 del organismo en un sujeto con diagnóstico de VIH	cociente	cuestionario
Carga viral control	Cuantitativa discreta	carga viral después de 3 meses de tratamiento	copias/ml	cuestionario
CD4 control	Cuantitativa discreta	células después de 3 meses de tratamiento.	células/mcl	cuestionario
Mutaciones	Cualitativa nominal	variación en la secuencia de un gen que codifica una proteína específica	puntaje Stanford	cuestionario
Mutación mayor	Cualitativa nominal	mutaciones de resistencia a fármacos no polimórficos que contribuyen en gran medida a reducir la susceptibilidad a uno o más INSTI. Puntuación: 30 a 60.	puntaje Stanford	cuestionario

8.6 Mediciones e instrumentos de medición (validez y confiabilidad)

Para la evaluación de métodos cualitativos como lo es la genotipificación para VIH como estrategia mundial para la prevención y evaluación de farmacorresistencia, la OMS establece los requisitos mínimos que debe cumplir un laboratorio para la producción de datos de genotipos de manera exacta y reproducible para aquellos países interesados en realizar vigilancia en farmacorresistencia para el VIH¹³.

Para la técnica de genotipificación de VIH-1 la veracidad debe ser evaluada comparando la similitud de secuencias (Nucleótidos, aminoácidos y mutaciones de farmacorresistencia incluyendo los cambios de aminoácidos mixtos), por medio de réplicas de la misma muestra en la misma corrida. Se recomienda como mínimo realizar 5 réplicas de 3 muestras que tengan diferentes subtipos de los VIH-1 y diferentes patrones de mutaciones de resistencia. Las secuencias de las réplicas de la misma muestra deben ser comparadas y sus discrepancias cuantificadas.

Para los genotipos iniciales realizados y reportados en este trabajo se utilizó la Técnica In-House validada, basada en secuenciación de siguiente generación (Illumina). Los resultados generados a partir de la secuencia consenso al 20% (sensibilidad equivalente a secuenciación tipo Sanger). Utilizando el programa HIVdb de la Universidad de Stanford, versión 8.9 1 25/10/2019.

El programa HIVdb evalúa qué tan activo es probable que sea un ARV contra un virus mutante en particular en comparación con la actividad de ese ARV contra un virus de tipo salvaje. En el sistema HIVdb, a cada DRM se le asigna una puntuación de penalización por drogas y un comentario; la puntuación total de un fármaco se obtiene sumando las puntuaciones de cada DRM asociado con la resistencia a ese fármaco. Utilizando la puntuación total del fármaco, el programa informa uno de los siguientes 5 niveles de resistencia inferida al fármaco: susceptible, resistencia potencial de bajo nivel, resistencia de bajo nivel, resistencia intermedia y resistencia de alto nivel. La base de datos para resistencia a fármacos utilizados en la infección por VIH clasifica a las mutaciones en: mayor, accesoria y otras, de trascendencia para este trabajo vale la pena enfatizar el significado de mutación mayor (mutaciones de resistencia a fármacos no polimórficos que contribuyen en gran medida a reducir la susceptibilidad a uno o más INSTI y varios no polimórficos)¹⁴ estos suelen tener una puntuación de penalización de 30 a 60.

La carga viral se cuantificó mediante exámenes de biología molecular utilizando la prueba Real Time HIV, m2000, Abbott. El conteo de CD4, CD8 y cociente CD4/CD8 a través del multitest CD45/CD4/CD8/CD3, FACSCANTO II, Becton Dickinson.

8.7 Análisis estadístico de los datos

Para el análisis estadístico de los datos se realizaron como primer paso pruebas de normalidad, específicamente Shapiro Wilk al tratarse de un estudio con muestra menor de 50 individuos, obteniendo una significancia de 0 para ambas variables estudiadas, aceptando la hipótesis alterna; la distribución de los datos no siguen una

distribución normal. Por lo tanto se utilizó una prueba no paramétrica para determinar el coeficiente de correlación.

Al emplear la correlación de Spearman, se obtuvieron los siguientes datos (Tabla 13), la interpretación de los mismos se describirá en el apartado de resultados. El análisis de los datos se llevará a cabo con el programa estadístico IBM SPSS Statistics Visor. Versión 25.

IX. Implicaciones éticas (riesgo del estudio)

Riesgo mínimo o menor al mínimo, al tratarse de un estudio descriptivo, en el cual únicamente se recabaron datos de expedientes electrónicos de pacientes adscritos a la Clínica Especializada Condesa, perteneciente a la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

X. Resultados

Durante el periodo de estudio fueron incluidos 38 pacientes, de los cuales el 100% fueron del género masculino (Fig.1.), sin importar su preferencia sexual, lo cual es una muestra clara del tipo de población que atiende la Clínica Condesa, siendo el grueso de la población hombres que tienen sexo con hombres. De estos pacientes el 39% tuvieron entre 20 y 27 años, el 34% de 28 a 35 años y sólo el 5% entre 56 y 62, lo cual nuevamente nos da una idea de la población vulnerable para adquirir la infección por VIH, lo cual no es diferente a lo presentado en otros trabajos.

Como se comentó en los criterios de inclusión del estudio, el tratamiento antirretroviral iniciado en el 97.4% de los casos fue la combinación Bictegravir/Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina ya que actualmente es el tratamiento de primera línea para pacientes con diagnóstico de VIH, lo cual se recomienda según las guías internacionales. En el 2.6% de los casos se inicio Dolutegravir / Abacavir / Lamivudina debido a que este paciente fue captado en la consulta de la Clínica Condesa en donde se realizó el diagnóstico, así como el genotipo inicial, posteriormente el seguimiento y tratamiento se inició en otro estado, sin embargo se incluyo en la base de datos por presentar un genotipo con resistencia a integrasa y encontrarse con un tratamiento que incluía dicho medicamento (Dolutegravir). (Fig. 3.)

La carga viral inicial con la cual se diagnóstico a los pacientes con infección por VIH fue muy variable entre la población, siendo en el 68% de los casos entre 821 y 84610 copias/mL, en el 13.2% de los casos entre 84611 y 168399, 7.9% entre 419767 y 503555 (Tabla 4 y Fig. 4.). Respecto al conteo de CD4 inicial el 39.5% de los pacientes tuvieron entre 148 y 276 céls/mcl, el 28.9% entre 18 y 147 céls/mcl, el 21.1% entre 277 y 405 céls/mcl, 7.9% entre 406 y 534 céls/mcl y 2.6% entre 739 y 794 céls/mcl. (Tabla 5 y Fig.5.) Cabe mencionar que un gran porcentaje de la población tenía al momento del diagnóstico menos de 200 copias/mL, lo cual podría influir en la respuesta al tratamiento por el retraso en el mismo; lo cual podría analizar en un estudio posterior, así como el mayor riesgo de complicaciones, pensando en infecciones oportunistas. En la Tabla 7 se resumen los 38 casos, así como las características demográficas la población estudiada.

Posterior a un periodo de seguimiento variable para cada paciente (Tabla 10 y Fig.10.) se tomó una carga viral de control en aquellos pacientes con diagnóstico de VIH, quienes presentaron una mutación mayor a inhibidor de integrasa en el genotipo inicial y que iniciaron tratamiento antirretroviral con Bictarvy. Dicha carga viral disminuyó hasta ser indetectable (<39 copias/ml) en el 92.1% de los casos (Tabla 8), hubieron 3 casos en los cuales la carga viral no fue indetectable y en quienes habría que seguir durante un periodo de tiempo más extenso, a determinar si el apego al tratamiento es el adecuado ya que de acuerdo a las guías nacionales e internacionales, la primera causa de falla virológica es la toma incorrecta del medicamento. En el caso de que el apego al mismo fuera el adecuado podríamos atribuir la falla a la mutación farmacológica presentada. El conteo de células CD4 control fue de 288 a 470 células/mcl en el 28.9%, 471 a 653 céls/mcl en el 26.3% de los casos, 104-287 células/mcl en el 18.4% de los casos y 654 a 836 células/mcl en el 15.8% de los casos (Tabla 9 y Fig.9.).

Las mutaciones presentadas en los genotipos iniciales de los pacientes se encuentran descritas en la Tabla 11, siendo la mutación presentada con mayor frecuencia la S230R con el 31% de los casos, seguida por la E138EK y la E157Q, cada una con el 9.5% de los casos. De acuerdo con los estudios realizados en otros países y citados en el marco teórico de este trabajo las mutaciones presentadas en nuestros pacientes coinciden con las presentadas en Roma y en Estados Unidos, sin embargo al igual que en esos estudios no hubo correlación entre las mutaciones presentadas y la respuesta de dichas personas al tratamiento antirretroviral. En la Tabla 12 se muestra de manera resumida las mutaciones presentadas y la carga viral control en los 38 casos estudiados.

XI. Análisis de los resultados

En cuanto a la prueba de hipótesis de correlación de elección para este estudio, se utilizó la prueba no paramétrica Rho de Spearman (Tabla 14), de acuerdo a los resultados obteniendo una significancia para la variable mutación de 0.667 y para la carga viral 0.667 ($p > 0.05$) por lo cual se acepta la hipótesis nula y se rechaza la hipótesis alterna, estableciendo entonces de acuerdo a la pregunta de investigación que no existe asociación entre la respuesta virológica observada y la presencia basal de mutaciones en sujetos con VIH sin tratamiento antirretroviral previo. De acuerdo al coeficiente de correlación (-0.074) se establece que existe una correlación negativa débil entre ambas variables.

XII. Discusión

El impacto de las sustituciones de INSTI-R en la eficacia de BIC/FTC/TAF no ha sido bien documentado, el objetivo de este estudio fue analizar los resultados virológicos en pacientes con diagnóstico reciente de VIH quienes iniciaron terapia antirretroviral con BIC/FTC/TAF y presentaron una o más mutaciones a inhibidores de integrasa en el genotipo inicial, de los 38 casos descritos solamente 7 pacientes no se encontraban indetectables, dentro de las limitaciones del estudio, se pudo hacer una revisión

exhaustiva acerca de la causa de dicha falla virológica ya que en la mayoría de los casos puede deberse al mal apego que llegan a tener los pacientes por diferentes causas. Por cuestiones de tiempo y en algunos casos por no poder contactar a los pacientes no se realizó un cuestionario adecuado para evaluar el apego al tratamiento y por lo tanto no podemos atribuir que esos 7 casos sean debido a la presencia o no a inhibidor de integrasa. Dentro de esos mismos casos se podría dar seguimiento y tomar una carga viral de control pudiendo de esta forma conseguir una carga viral indetectable.

Una de las variables incluidas en el estudio fue el cociente CD4/CD8, el cual es un área de oportunidad para un estudio posterior al reportarse cierta relación entre dicho cociente y el riesgo cardiovascular.

Se puede considerar un número de participantes significativo debido a que cumplimos con el número de la N, sin embargo podría ampliarse la base de datos, así como dar un seguimiento más amplio para evaluar si efectivamente esos pacientes continúan con carga viral indetectable.

XIII. Conclusiones

En el presente estudio, el cual incluyó genotipos realizados entre Marzo del 2019 y Marzo del 2022, en pacientes adscritos a la Clínica Especializada Condesa perteneciente a la Secretaría de Salud de la Ciudad de México no existe asociación entre la respuesta virológica observada y la presencia basal de las mutaciones antes descritas, en sujetos con VIH sin tratamiento antirretroviral previo, por lo cual hasta el momento la presencia de mutaciones a inhibidores de integrasa en un genotipo inicial de pacientes diagnosticados con VIH no es un punto de práctica clínica para elegir un medicamento diferente al de elección en México, sugiriendo un seguimiento estrecho en estos pacientes, así como realizar cargas virales de control en cada consulta para verificar la indetectabilidad y en el caso contrario hacer una revisión exhaustiva de que podría estar causando dicha falla virológica.

XIV. Bibliografía

1. Garrido, C., de Mendoza, C., & Soriano, V. (2008). Resistencia a los inhibidores de integrasa. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica*. (12). 40–46.
2. Bradley-Stewart, A., Urcia, C., MacLean, A., Aitken, C., & Gunson, R. (2017). HIV- 1 integrase inhibitor resistance among treatment naive patients in the West of Scotland. *Journal of Clinical Virology*. (92). 7–10.
3. Mbhele, N., Chimukangara, B., & Gordon, M. (2021). HIV-1 integrase strand transfer inhibitors: a review of current drugs, recent advances and drug resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*. (57).
4. Llibre, J. M., & Clotet, B. (2015). Perfil de resistencias y barrera genética de dolutegravir. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. (33). 20–25.

5. Mazzuti, L., Melengu, T., Falasca, F., Calabretto, M., Cella, E., Ciccozzi, M., Mezzaroma, I., Iaiani, G., Spaziante, M., d'Ettoire, G., Fimiani, C., Vullo, V., Antonelli, G., & Turriziani, O. (2020). Transmitted drug resistance mutations and trends of HIV-1 subtypes in treatment-naive patients: A single-centre experience. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. (20) 298–303.
6. Michelle L. D'Antoni, PhD. (2022). Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Efficacy in participants with preexisting primary integrase inhibitor resistance through 48 weeks of Phase 3 Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. (89). 433–440.
7. Mouscadet, J.-F., Delelis, O., Marcelin, A.-G., & Tchertanov, L. (2010). Resistance to HIV-1 integrase inhibitors: A structural perspective. *Drug Resistance Updates* (13). 139–150.
8. Bailey, A. J., Rhee, S. Y., & Shafer, R. W. (2022). Integrase Strand Transfer Inhibitor Resistance in Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naive Persons. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 379(10), 736–743.
9. Scutari, R., Alteri, C., Vicenti, I., Di Carlo, D., Zuccaro, V., Incardona, F., Borghi, V., Bezenchek, A., Andreoni, M., Antinori, A., Perno, C. F., Cascio, A., de Luca, A., Zazzi, M., & Santoro, M. M. (2020). Evaluation of HIV-1 integrase resistance emergence and evolution in patients treated with integrase inhibitors. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. (20). 163–169.
10. Castillo, S. L., Corio, C., Garritano, G., Cobo, L., & Gutierrez, M. (2018). Mutational pathways of resistance to inhibitors of integrase (INIs) in patients treated with first generation INIs and their impact in Dolutegravir sensitivity. *International Journal of Infectious Diseases*. (73) 100.
11. Clínica Especializada Condesa. (2022). Gobierno de la Ciudad de México. <https://condesacdmx.mx>.
12. Panel de expertos de GeSIDA y División de control de VIH. (Enero 2022). *Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana*. <https://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/antirretroviral-vigentes>.
13. Parkin, N., de Mendoza, C., Schuurman, R., Jennings, C., Bremer, J., Jordan, M. R., Group, W. D. G. W. (2012). Evaluation of in-house genotyping assay performance using dried blood spot specimens in the Global World Health Organization laboratory network. *Clin Infect Dis*, 54 Suppl 4, S273-279. doi:10.1093/cid/cir982
14. Stanford University (2022). *HIV Drug Resistance Database Genotypic Resistance Interpretation System*. <https://hivdb.stanford.edu/page/release-notes/>

Tablas

Tabla 1

Distribución del género de los participantes

	%
Masculino	100

Tabla 2

Distribución de los pacientes según la edad

Edad	fi	Fi	%
20 - 27	15	15	39.5
28 - 34	13	28	34.2
35 - 41	5	33	13.2
42 - 48	1	34	2.6
49 - 55	2	36	5.3
56 - 62	2	38	5.3
Total	38		100

Tabla 3

Tratamiento antirretroviral iniciado

	Frecuencia	%
BIC/ TAF / FTC	37	97.4
DTG / ABC/ 3TC	1	2.6
Total	38	100

Tabla 4

Carga viral inicial

CV	Frecuencia	%
821 - 84610	26	68.4
84611 - 168399	5	13.2
168400 - 252188	1	2.6
252189 - 335977	2	5.3
335978 - 419766	1	2.6
419767 - 503555	3	7.9
Total	38	100

Tabla 5

Conteo de CD4 inicial

CD4	Frecuencia	%
18 - 147	11	28.9
148 - 276	15	39.5
277 - 405	8	21.1
406 - 534	3	7.9
793 - 794	1	2.6
Total	38	100

Tabla 6

Cociente CD4/CD8 inicial en pacientes con VIH

CD4/CD8	Frecuencia	%
0.02 - .40	27	71.1
.41 - .78	9	23.7
.79 - 1.16	1	2.6
2.31 - 2.34	1	2.6
Total	38	100

Tabla 7

Resumen de los casos presentados en el estudio

	Género	Edad	Antirretroviral	Carga viral inicial	CD4 inicial	Log Carga viral	CD4/CD8
1	MASCULINO	36	BIC/TAF/FTC	503555	83	5.7	0.08
2	MASCULINO	38	BIC/TAF/FTC	2895	494	3.46	0.6
3	MASCULINO	36	BIC/TAF/FTC	205169	20	5.31	0.04
4	MASCULINO	32	BIC/TAF/FTC	19042	286	4.28	0.47
5	MASCULINO	23	BIC/TAF/FTC	980	29	2.9	0.09
6	MASCULINO	60	BIC/TAF/FTC	72140	183	4.86	0.09
7	MASCULINO	24	BIC/TAF/FTC	45538	311	4.6	0.41
8	MASCULINO	31	BIC/TAF/FTC	367507	358	5.57	0.57
9	MASCULINO	34	BIC/TAF/FTC	78681	221	4.9	0.23
10	MASCULINO	32	BIC/TAF/FTC	40477	24	4.6	0.05
11	MASCULINO	31	BIC/TAF/FTC	57353	196	4.76	0.18
12	MASCULINO	31	BIC/TAF/FTC	135047	292	5.13	0.18
13	MASCULINO	35	BIC/TAF/FTC	101055	87	5	0.14
14	MASCULINO	38	BIC/TAF/FTC	821	794	2.91	2.34
15	MASCULINO	30	BIC/TAF/FTC	139374	222	5.14	0.45
16	MASCULINO	27	BIC/TAF/FTC	28425	18	4.45	0.04
17	MASCULINO	23	BIC/TAF/FTC	8365	406	3.92	0.29
18	MASCULINO	27	BIC/TAF/FTC	67354	23	4.83	0.02
19	MASCULINO	29	BIC/TAF/FTC	25099	185	4.4	0.36
20	MASCULINO	53	BIC/TAF/FTC	12460	151	4.1	0.33
21	MASCULINO	22	BIC/TAF/FTC	109774	248	5.04	0.24
22	MASCULINO	26	BIC/TAF/FTC	20875	190	4.32	0.37
23	MASCULINO	62	BIC/TAF/FTC	39042	314	4.59	0.52
24	MASCULINO	20	BIC/TAF/FTC	52666	425	4.72	0.55
25	MASCULINO	22	DTG/ABC/3TC	9825	138	3.99	0.16
26	MASCULINO	32	BIC/TAF/FTC	270593	248	5.43	0.34
27	MASCULINO	24	BIC/TAF/FTC	28172	265	4.45	0.28
28	MASCULINO	22	BIC/TAF/FTC	48554	371	4.69	0.51
29	MASCULINO	29	BIC/TAF/FTC	96958	343	4.99	0.87
30	MASCULINO	26	BIC/TAF/FTC	19324	146	4.29	0.16
31	MASCULINO	31	BIC/TAF/FTC	28884	163	4.46	0.17
32	MASCULINO	33	BIC/TAF/FTC	72970	112	4.86	0.07
33	MASCULINO	27	BIC/TAF/FTC	82821	320	4.92	0.4
34	MASCULINO	28	BIC/TAF/FTC	19944	169	4.3	0.32
35	MASCULINO	22	BIC/TAF/FTC	503555	167	7	0.38
36	MASCULINO	51	BIC/TAF/FTC	503555	173	7	0.48
37	MASCULINO	42	BIC/TAF/FTC	268419	189	5.43	0.29
38	MASCULINO	21	BIC/TAF/FTC	71341	25	4.85	0.05
Total	38	38	38	38	38	38	38

Tabla 8

Carga viral control en los pacientes estudiados

Carga viral	Frecuencia	%
38 - 126	35	92.1
215 - 302	1	2.6
479 - 566	1	2.6
567 - 568	1	2.6
Total	38	100

Tabla 9

Conteo de células CD4 control

CD4	Frecuencia	%
104 - 287	7	18.4
288 - 470	11	28.9
471 - 653	10	26.3
654 - 836	6	15.8
837 - 1019	2	5.3
1203	2	5.3
Total	38	100

Tabla 10

Periodo de seguimiento de pacientes en TARV

Semanas	Frecuencia	%
04 - 20	18	47.4
21 - 36	7	18.4
37 - 52	6	15.8
53 - 68	4	10.5
69 - 84	1	2.6
85 - 100	2	5.3
Total	38	100

Tabla 11

Mutaciones presentadas en los genotipos iniciales

Mutación	Frecuencia	%
S230R	13	31
T66S	1	2.4
E138EK	4	9.5
E157Q	4	9.5
G140S	1	2.4
Q148N	1	2.4
R263RK	1	2.4
T97A	4	9.5
N155H	1	2.4
E138A	2	4.8
E138K	1	2.4
S147G	1	2.4
G163K	1	2.4
G163GR	1	2.4
Q148QR	2	4.8
H51HY	1	2.4
E138T	1	2.4
Total	40	95.2
Sistema	2	4.8
Total	42	100

Tabla 12

Resumen de los casos presentados por cada mutación, así como su periodo de seguimiento y CV control

Mutación	Número de casos	Periodo seguimiento	Carga viral control	Conteo de CD4 control
S230R	1	100	INDETECTABLE	399
	2	28	INDETECTABLE	711
	3	32	INDETECTABLE	338
	4	4	546	104
	5	10	INDETECTABLE	639
	6	12	56	411
	7	48	INDETECTABLE	924
	8	44	INDETECTABLE	639
	9	20	INDETECTABLE	694
	10	20	INDETECTABLE	1203
	11	14	INDETECTABLE	711
	12	7	INDETECTABLE	443
T66S	1	88	INDETECTABLE	694
E138EK	1	64	41	768
	2	33	INDETECTABLE	262
	3	6	INDETECTABLE	1203
E157Q	1	8	57	279
	2	12	INDETECTABLE	443
	3	7	223	421
	4	5	INDETECTABLE	711
G140S	1	76	INDETECTABLE	204
R263RK	1	56	INDETECTABLE	296
T97A	1	8	INDETECTABLE	924
	2	12	44	205
	3	8	INDETECTABLE	257
	4	9	INDETECTABLE	639
N155H	1	36	INDETECTABLE	622
E138A	1	68	INDETECTABLE	338
	2	23	INDETECTABLE	603
E138K	1	8	INDETECTABLE	443
S147G	1	52	INDETECTABLE	622
G163GR	1	7	54	477
Q148QR	1	68	INDETECTABLE	296
	2	52	INDETECTABLE	603
H51HY	1	41	INDETECTABLE	443
E138T	1	47	INDETECTABLE	603
Total	N	36	36	36

*NOTA: 2 de los pacientes no presentaron mutación mayor a inhibidores de integrasa, sin embargo fueron incluidos por presentar mutaciones menores descritas en los resultados de este estudio.

Tabla 13

Prueba de normalidad Shapiro-Wilk

Variable	Estadístico	gl	Sig.	
Presencia de mutaciones		0.854	36	0
Carga viral control		0.255	36	0

Tabla 14

Correlación Rho de Spearman

		Mutaciones	Carga viral control
Mutaciones	Coefficiente de correlación	1	-0.074
	Sig. (bilateral)	.	0.667
	N	40	36
Carga viral control	Coefficiente de correlación	-0.074	1
	Sig. (bilateral)	0.667	.
	N	36	38

Figuras

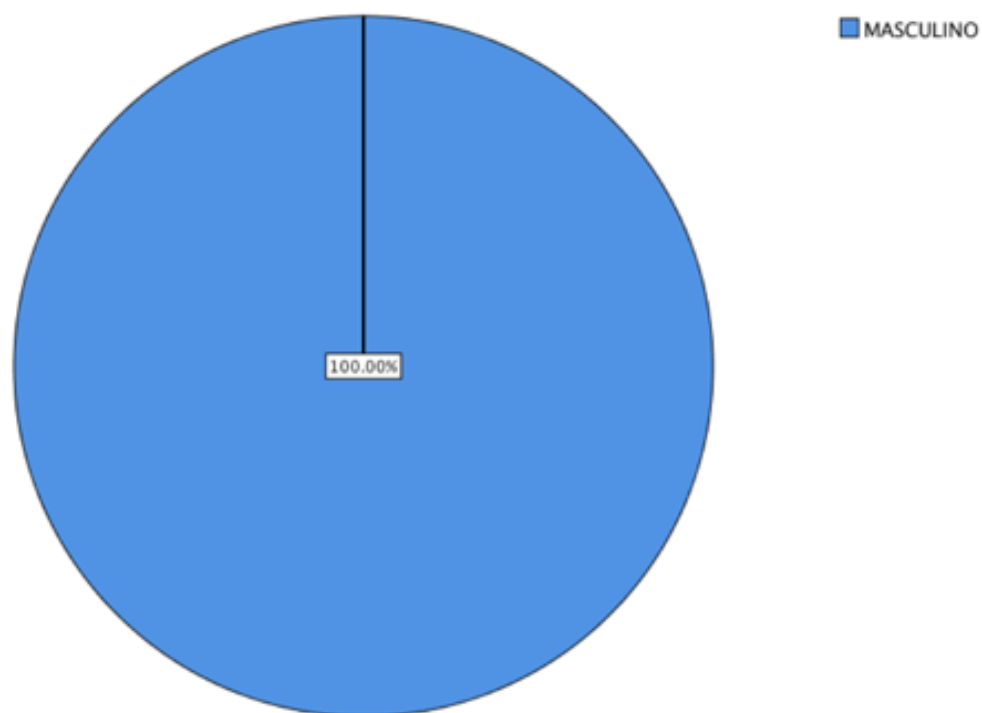


Fig.1. Género de los participantes

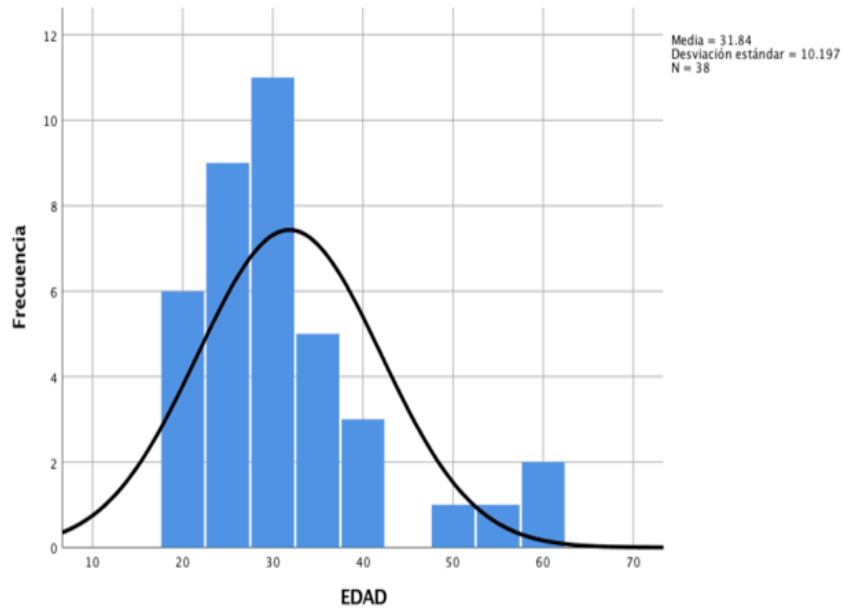


Fig. 2. Histograma de las edades de los pacientes

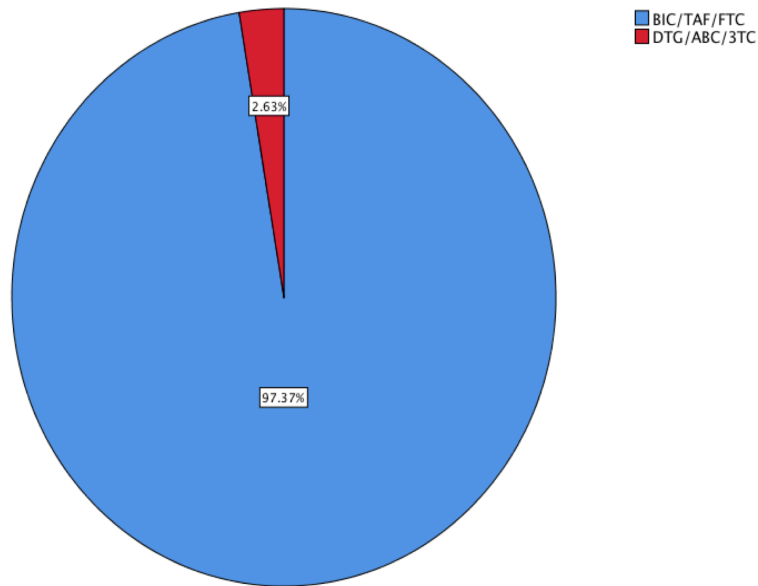


Fig.3. Tratamiento antirretroviral iniciado

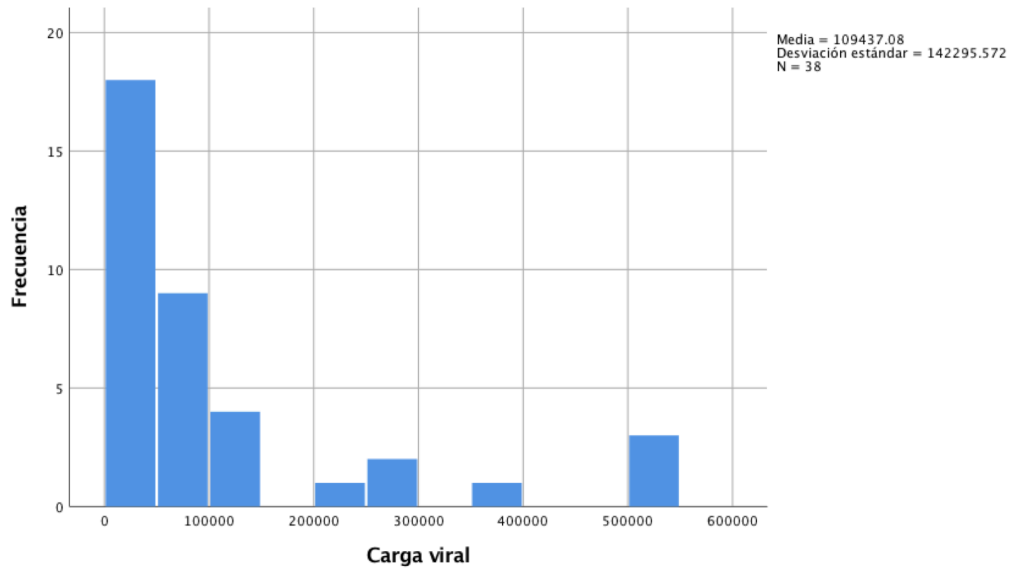


Fig. 4. Distribución de carga viral inicial en los pacientes

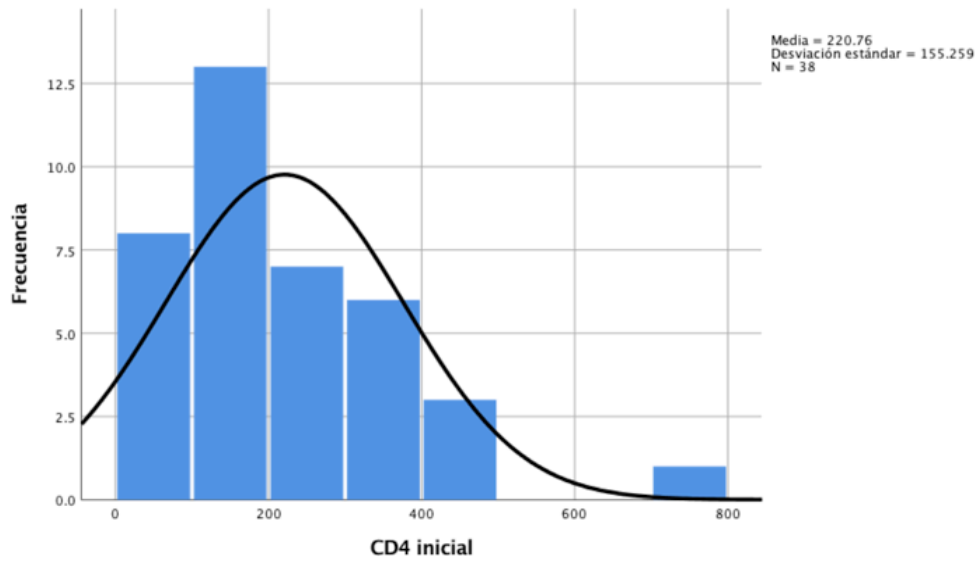


Fig. 5. Distribución de conteo de CD4 inicial en los pacientes

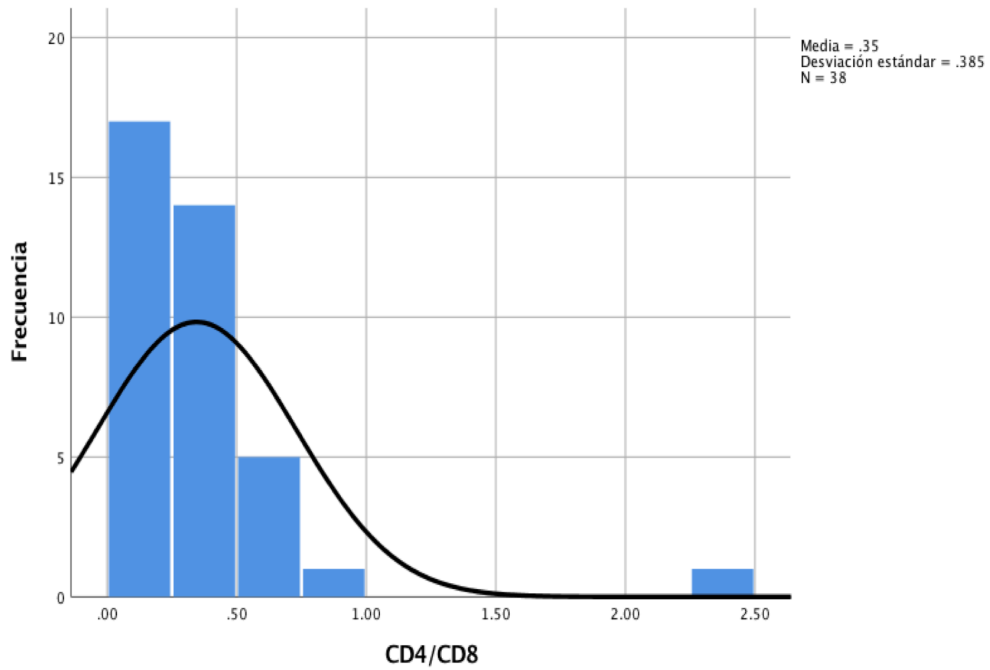


Fig. 6. Cociente CD4/CD8 inicial de pacientes con VIH

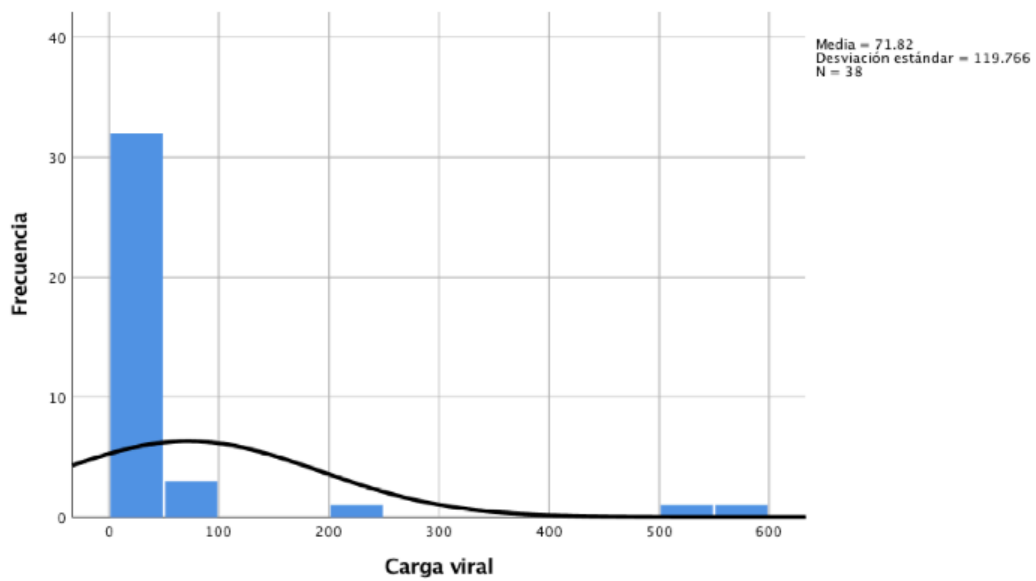


Fig. 7. Carga viral control en pacientes en tratamiento antirretroviral

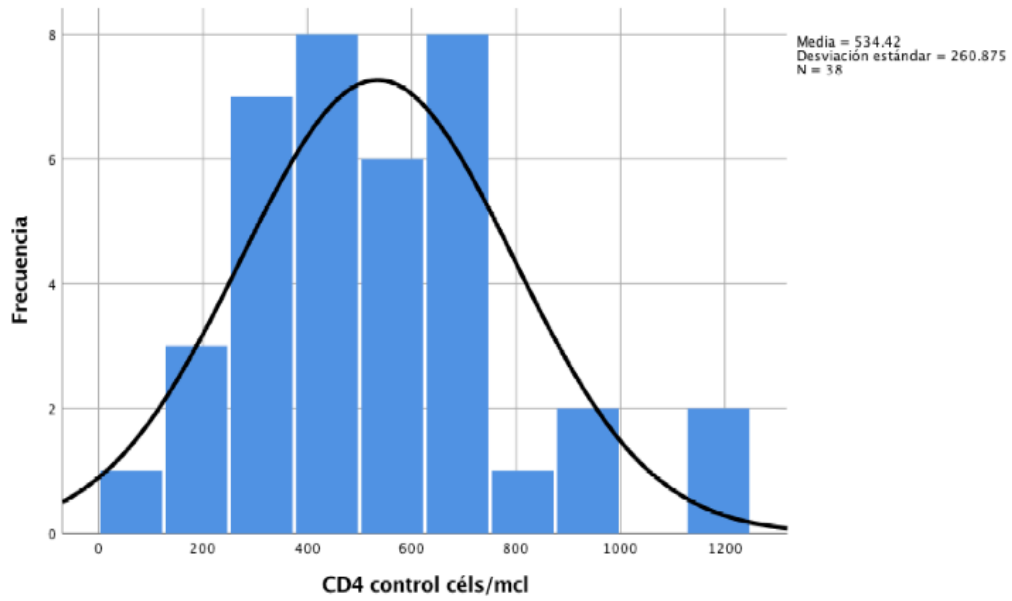


Fig. 8. Conteo de células CD4 posterior a TARV

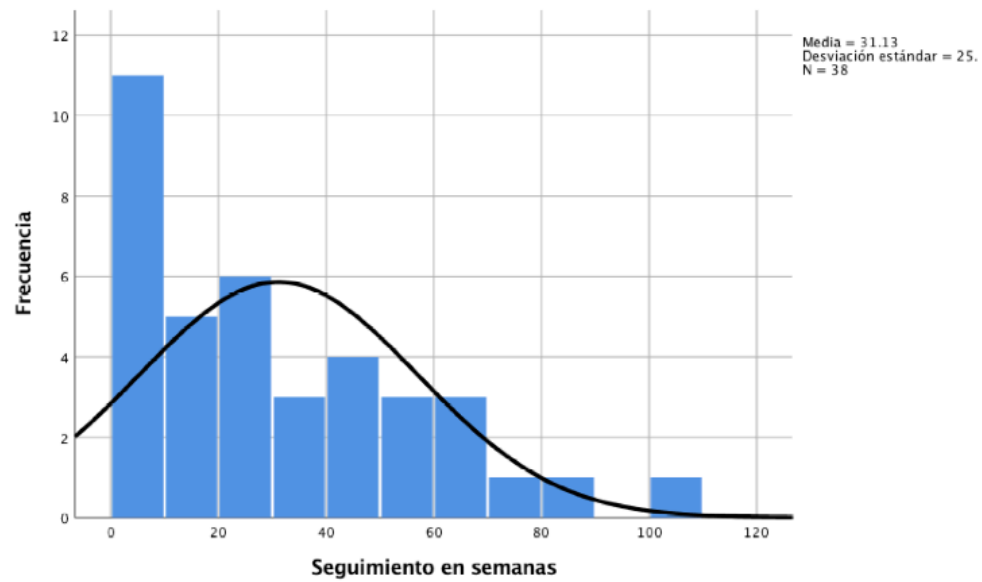


Fig. 9. Periodo de seguimiento de pacientes con VIH

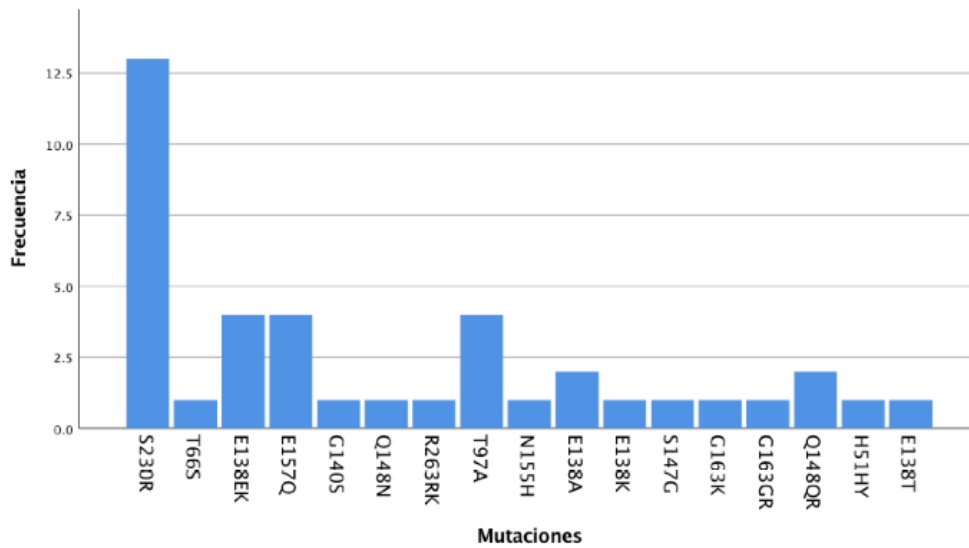


Fig. 10. Mutaciones a inhibidores de integrasa presentadas en el genotipo inicial

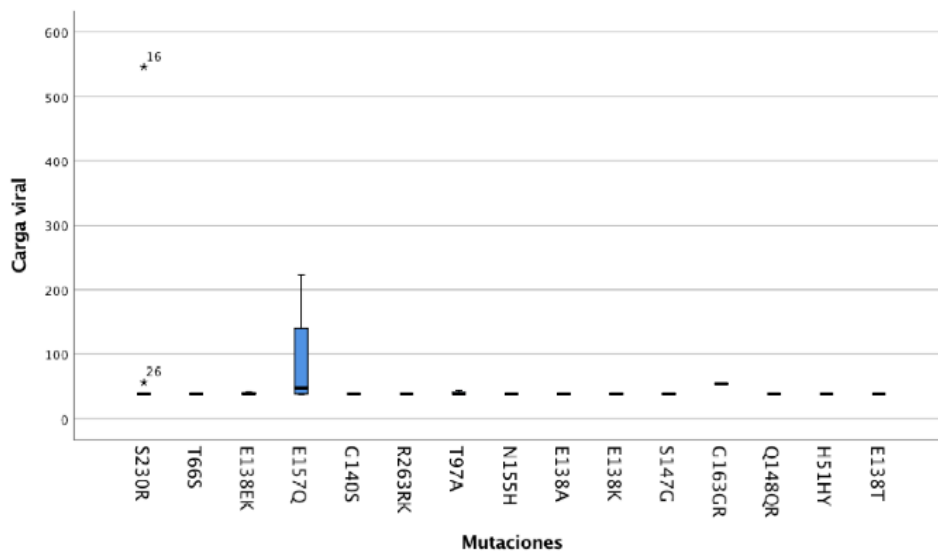


Fig. 11. Correlación de Spearman

*Número de caso en falla virológica posterior a TARV

Anexos

Cronograma

Mes	Ene 2021	Feb 2021	Mar 2021	Abr 2021	May 2021	Jun 2021	Jul 2021	Ago 2021	Feb 2022	Mar 2022
Elección tema	X									
Autorización por servicio		X								
Elaboración del protocolo			X							
Aprobación del protocolo				X						
Recolección de datos					X	X	X			
Análisis de datos y revisión del proyecto								X		
Informe de resultados									X	
Elaboración de tesis										X

Abreviaturas

BHIVA: Asociación Británica del VIH
BIC: Bictegravir
BIC/TAF/FTC: Bictegravir / Tenofovir Alafenamida / Emtricitabina
CDMX: Ciudad de México
CIENI: Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas
DRM: Drug Resistance Mutations (Mutaciones de resistencia a fármacos)
DTG: Dolutegravir
EVG: Elvitegravir
FDA: Administración de alimentos y medicamentos
IN: Integrasa
INSTI-R: resistencia primaria preexistente al inhibidor de la transferencia de cadena de integrasa.
IP: Inhibidores de proteasa
NNRTI: Inhibidores de la transcriptasa no nucleósidos
NRTI: Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos

OMS: Organización Mundial de la Salud
RAL: Raltegravir
RIS: Red de Investigación en SIDA
SALVAR: Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de ARV
SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad
TARV o **TAR:** Tratamiento antirretroviral
TDR: Resistencia transmitida a fármacos
VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana
VIH-1: Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1
VIH-2: Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 2