



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”

**FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIA A ETRAVIRINA
EN PACIENTES MEXICANOS VIH CON FALLA A
MÚLTIPLES ANTIRRETROVIRALES**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

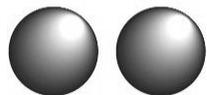
DR. ABRAHAM ENRIQUE KATIME ZÚÑIGA

TUTOR DE TESIS:

DR. LUIS ENRIQUE SOTO RAMÍREZ

ASESOR DE TESIS:

DR. JUAN JOSÉ CALVA MERCADO



INCMNSZ

MÉXICO, D.F.

MARZO 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.

FIRMAS APROBACIÓN TESIS

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Jefe de la Dirección de Enseñanza

Dr. Luis Enrique Soto Ramírez
Tutor de Tesis

Dr. Guillermo Ruiz Palacios y Santos
Profesor Titular del Curso

Dr. Juan J. Calva Mercado
Asesor de tesis

DEDICATORIA:

A mis amigos y compañeros.

A mis maestros.

A mis hermanos.

A mis padres porque siempre han estado conmigo.....

ÍNDICE.

RESUMEN.	3
MARCO TEÓRICO.	4
Introducción.	4
Evidencia clínica de la respuesta virológica a Etravirina.	4
Resistencia virológica de la Etravirina.	8
Score Tibotec.	9
Scores Tibotec y respuesta virológica a Etravirina.	14
Limitaciones clínicas del score Tibotec.	15
Score Monogram.	16
Puntos de corte biológico y clínico de Etravirina.	17
Correlación entre los puntos de corte clínico y respuesta virológica en los estudios DUETs.	19
Score Monogram optimizado.	19
Score Stanford.	21
Concordancia entre los diferentes scores de susceptibilidad genotípica a Etravirina.	23
Patrones mutacionales de discordancia entre los scores Tibotec y Monogram.	25
Susceptibilidad a Etravirina y exposición previa a INNTRs de primera generación.	26
Selección de mutaciones asociadas a resistencia por falla virológica a Efavirenz o Nevirapina.	27
Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs de primera generación y Etravirina en pacientes con exposición a Efavirenz o Nevirapina.	29
Prevalencia de combinaciones de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina.	33
Resistencia a Etravirina por SSG altos asociados a exposición previa a Nevirapina o Efavirenz.	34
Impacto de la exposición previa a INNTRs de primera generación en la respuesta virológica a Etravirina (Estudios clínicos).	36
Impacto de mutaciones específicas y combinaciones asociadas a resistencia en la respuesta virológica a Etravirina.	37
K103N y respuesta virológica a Etravirina.	37
Y181C y respuesta virológica a Etravirina.	40
G190A y respuesta virológica a Etravirina.	42
K101E y respuesta virológica a Etravirina.	43
A98G y respuesta virológica a Etravirina.	44
Mutaciones en el codón 138 y Etravirina.	45
M230L y Etravirina.	45
Mutaciones y fold change de Etravirina.	45
Hipersusceptibilidad a Etravirina.	47
Mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina en subpoblaciones virales minoritarias.	48

Persistencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs luego de suspender presión farmacológica.	48
Polimorfismos y resistencia a Etravirina.	49
VIH-1 subtipos no B y respuesta virológica a Etravirina (Estudios clínicos).	49
JUSTIFICACIÓN.	54
OBJETIVOS.	55
Primario.	55
Secundarios.	55
METODOLOGÍA.	56
DISEÑO DEL ESTUDIO.	56
POBLACIÓN DEL ESTUDIO.	56
Criterios de inclusión.	56
Criterios de exclusión.	56
Recolección de datos.	56
Definición de variables del estudio.	57
Análisis estadístico.	58
RESULTADOS	59
Población evaluada.	59
Población general.	59
Comparación entre los pacientes de CORESAR y los pacientes de GUIAR.	60
Pacientes excluidos.	60
Comparación entre los pacientes incluidos y los pacientes excluidos.	61
Prevalencia de resistencia a Etravirina en la población evaluada.	62
Prevalencia de exposición a INNTRs de primera generación en la población estudiada.	63
Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs de primera generación y Etravirina en la población estudiada.	64
Características generales de la población incluida en el estudio según la susceptibilidad a Etravirina.	67
Tratamiento antirretroviral al momento del ultimo genotipo según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada.	67
Historia de antirretrovirales según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada.	68

Mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada.	70
Exposición a INNTRs de primera generación y mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina en la población estudiada.	71
Mutaciones en la Transcriptasa reversa asociadas a resistencia a INTRs según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada.	79
Modelo de componentes principales y análisis multivariado.	80
DISCUSIÓN.	83
CONCLUSIONES.	93
BIBLIOGRAFÍA.	94
AGRADECIMIENTOS.	103

ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS:

3TC: Lamivudina
ABC: Abacavir.
ANRS: Agence Nationale de Recherche sur le SIDA.
ARCA: Antiretroviral Resistance Cohort Analysis.
ARV: Antirretroviral.
ARVs: antirretrovirales.
ATV: Atazanavir.
ATV/r: Atazanavir/Ritonavir.
Autor (p): Autor principal del estudio.
AZT: Zidovudina
BCO: Punto de corte biológico.
CCO: Punto de corte clínico.
CCO1: Punto de corte clínico inferior.
CCO2: Punto de corte clínico superior.
CCOs: Puntos de corte clínico.
CG: Cohorte CORESAR/GUIAR.
CI50: Concentración inhibitoria o efectiva 50.
CRFs: Formas recombinantes circulantes de VIH-1.
D4T: Estavudina.
DAPY: Diarilpirimidina.
DAPYs: Diarilpirimidinas.
DDI: Didanosina.
DRV: Darunavir.
DRV/r: Darunavir/Ritonavir.
EFV: Efavirenz.
E+N: Exposición a Efavirenz y Nevirapina.
ETV: Etravirina.
EUA: Estados Unidos de América.
FC: Fold change o variación relativa.
FTC: Emtricitabina
HS: Hipersusceptibilidad.
IAS: International AIDS Society–USA.
IC: Intervalo de confianza.
IIC: Intervalo intercuartilar.
INTR: Inhibidor nucleósido de la enzima Transcriptasa reversa del VIH.
INTRs: Inhibidores nucleósidos de la enzima Transcriptasa reversa del VIH.
INNTR: Inhibidor no nucleósido de la enzima Transcriptasa reversa del VIH.
INNTRs: Inhibidores no nucleósidos de la enzima Transcriptasa reversa del VIH.
IP: Inhibidor de la enzima Proteasa del VIH.
IP/r: Inhibidor de la enzima Proteasa del VIH reforzado con Ritonavir.
IPs: Inhibidores de la enzima Proteasa del VIH.
ITR: Inhibidor de la enzima Transcriptasa reversa del VIH.
ITRs: Inhibidores de la enzima Transcriptasa reversa del VIH.
ITT: Análisis basado en intención a tratar.
ITT – TLOVR: Análisis basado en intención a tratar y tiempo a pérdida de respuesta virológica.
LPV/r: Lopinavir/Ritonavir.
m: Muestras de aislados clínicos VIH-1.
MAR: Mutación asociada a resistencia.
MARs: Mutaciones asociadas a resistencia.
md: Mediana.
MN: Multinacional.
MVC: Maraviroc.
n: Numero de pacientes.

NAMs: Mutaciones asociadas a análogos nucleósidos de la Transcriptasa reversa.
NE: No especificado/a.
NR: No reportado/a.
NVP: Nevirapina.
 p : Nivel de significancia estadística.
Prev: Prevalencia.
 pt : Paciente.
Q1: Primer cuartil.
Q3: Tercer cuartil.
RAL: Raltegravir.
Ref: Referencia bibliográfica.
RV: Respuesta virológica.
SDM: Mutación específica dirigida.
SHCS: Swiss HIV Cohort Study.
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
SSG: Score de susceptibilidad genotípica.
T20: Enfuvirtide.
TAM: Mutación asociada a los Inhibidores nucleósidos análogos de Timidina.
TAMs: Mutaciones asociadas a los Inhibidores nucleósidos análogos de Timidina.
TDF: Tenofovir.
V: Población variable.
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.
VIH-*e*: Paciente VIH experimentado.
VO: Vía oral.
VPN: Valor predictivo negativo.
VPP: Valor predictivo positivo.
wt: Cepa viral salvaje.

CÓDIGOS DE AMINOÁCIDOS:

A: Alanina.
C: Cisteína.
D: Ácido aspártico.
E: Ácido glutámico.
F: Fenilalanina.
G: Glicina.
H: Histidina.
I: Isoleucina.
K: Lisina.
L: Leucina.
M: Metionina.
N: Asparagina.
P: Prolina.
Q: Glutamina.
R: Arginina.
S: Serina.
T: Treonina.
V: Valina.
W: Triptófano.
Y: Tirosina.

RESUMEN.

Factores asociados a resistencia a Etravirina en pacientes Mexicanos VIH con falla a múltiples antirretrovirales.

Introducción: La Etravirina es un INNTR de segunda generación sin resistencia cruzada con Efavirenz o Nevirapina por su mayor barrera genética. La Etravirina actualmente hace parte de esquemas de rescate con Darunavir, Raltegravir, Enfuvirtide, y Maraviroc. La resistencia genotípica por score Monogram en muestras con resistencia a INNTRs fue reportada recientemente por los grupos de Tibotec y Monogram en 32.8%; en la actualidad se desconocen los factores asociados y la prevalencia de resistencia genotípica a Etravirina en la población Mexicana VIH con falla a múltiples antirretrovirales.

Objetivos: El objetivo principal del estudio fue caracterizar la población VIH experimentada en México con resistencia a Inhibidores no nucleósidos de la Transcriptasa reversa de primera generación y resistencia genotípica a Etravirina.

Materiales y Métodos: Se analizaron de forma retrospectiva pacientes con infección por VIH, con falla virológica al menos a dos esquemas de tratamiento antirretroviral, cuyos casos fueron presentados al Comité Nacional de Resistencias a Antirretrovirales (CORESAR) en el período comprendido del 8 de noviembre, 2008 al 25 de noviembre, 2010 y al Grupo GUIAR del 27 de marzo 2009 al 20 de mayo 2010, se excluyeron pacientes con uso previo de Etravirina, sin exposición previa a Nevirapina o Efavirenz, o uso previo de estos pero sin mutaciones asociadas a resistencia en el último genotipo, definiendo resistencia a Etravirina como score de Monogram >3.

Resultados: con una población inicial de 715 pacientes, se excluyeron 266, con lo cual quedaron 449 pacientes, la prevalencia de resistencia genotípica a Etravirina fue del 41.6%, las mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina más frecuentes fueron Y181C, G190A, L100I, K101E, V90I, P225H, Y188L, V106I, V179E, y la A98G; la falla virológica previa a Nevirapina se identificó como factor de riesgo de resistencia genotípica a Etravirina, mientras que el fracaso previo a Efavirenz no fue un factor predictor de resistencia a Etravirina; la presencia de la mutación K103N no se asoció a susceptibilidad o resistencia a Etravirina.

Conclusiones: La población Mexicana VIH experimentada presenta una alta prevalencia de resistencia genotípica a Etravirina por score Monogram (4 de cada 10 pacientes VIH experimentados son resistentes a Etravirina). La falla virológica previa con Nevirapina limitaría a futuro la terapia de rescate de pacientes VIH experimentados en falla virológica con esquemas basados en Etravirina.

MARCO TEÓRICO.

INTRODUCCIÓN.

En los últimos años la resistencia a Antirretrovirales (ARVs) ha venido en franco aumento, especialmente a Inhibidores de la Transcriptasa reversa (ITRs), donde en el grupo de los Inhibidores no nucleósidos (INNTRs) se presenta resistencia cruzada entre Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP) y Delavirdina (DLV), lo cual limitaría la utilidad de estos en terapias de rescate a falla virológica; con el desarrollo de Etravirina un INNTR de segunda generación se abre la posibilidad de utilizar nuevamente INNTRs en terapia de salvamento ya que la resistencia cruzada no es completa con Nevirapina o Efavirenz. (1-7)

Etravirina es un derivado diarilpirimidina (DAPY), que comparte el mecanismo de acción de los INNTRs de primera generación, uniéndose alostéricamente al bolsillo hidrofóbico de la enzima Transcriptasa reversa en su dominio p66 en proximidad a su sitio activo (unos 10 Å de distancia del sitio catalítico), con lo cual altera la conformación y movilidad de esta enzima, inhibiendo así la función enzimática de la Transcriptasa reversa (Inhibición no competitiva). (8-11)

A diferencia de Efavirenz y Nevirapina que con una sola mutación en la Transcriptasa reversa se confiere alto nivel de resistencia con reducción de la susceptibilidad mayor de 100 veces; la Etravirina presenta alto grado de flexibilidad molecular con la capacidad de rotación y reorientación para unirse al bolsillo hidrofóbico de la Transcriptasa reversa a pesar de cambios conformacionales causados por las mutaciones en la Transcriptasa reversa que impiden la unión de los INNTRs de primera generación. Esta capacidad de flexibilidad torsional de la molécula de Etravirina se debe a que es una molécula policíclica con tres anillos aromáticos con una sola unión entre los anillos. (12-15)

EVIDENCIA CLINICA DE LA RESPUESTA VIROLOGICA A ETRAVIRINA.

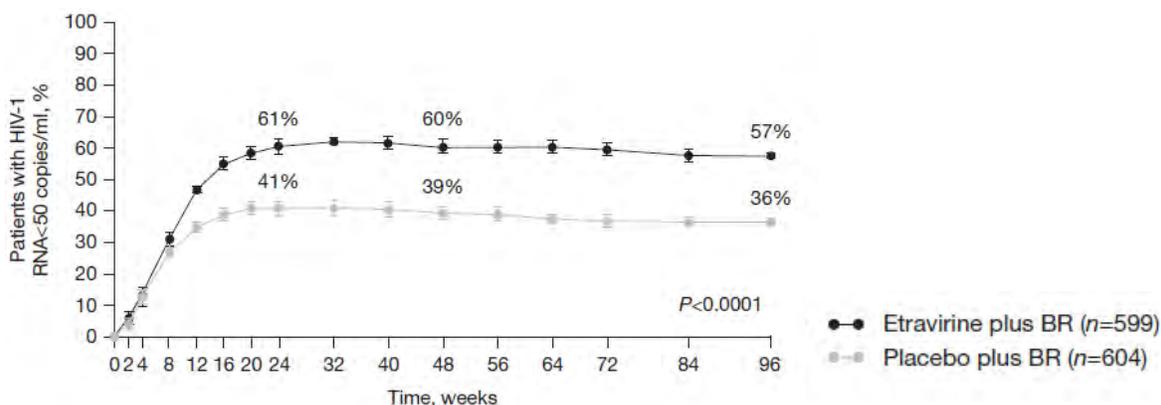
La evidencia actual de ETV en pacientes VIH experimentados se basa en un análisis combinado de los estudios DUET-1 y DUET-2, los cuales fueron ensayos clínicos multinacionales aleatorizados, controlados por placebo y doble ciegos (fase III) a 48 semanas con una extensión opcional de 48 semanas, la única diferencia en estos estudios era la zona geográfica, DUET-1 fue realizado con pacientes de Tailandia, Australia, Europa, y América; mientras DUET-2 con pacientes de Europa, Australia, Canadá, y Estados Unidos de Norte América (EUA), en general, fueron pacientes de 185 centros en 19 países; los criterios de inclusión fueron pacientes VIH-experimentados de 18 o más años de edad, en falla virológica con carga viral mayor de 5000 copias/ml bajo un esquema antirretroviral estable en las últimas 8 semanas, una o más mutaciones de resistencia en el genotipo de base o en genotipos previos a INNTRs, y tres o más mutaciones de resistencia a inhibidores de proteasa (IPs) (D30N,

V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S, o L90M); los criterios de exclusión fueron: enfermedad defintoria de SIDA activa, Hepatitis B o C crónica con niveles de transaminasas AST o ALT cinco veces por encima del valor considerado como límite superior de la normalidad y expectativa de vida menor de seis meses; estos fueron aleatorizados (1:1) a ETV 200 mg vía oral (VO) cada 12 h o placebo más un régimen de base con Darunavir/Ritonavir (DRV/r) 600/100 mg VO cada 12 h, un INTR seleccionado por el investigador y Enfuvirtide (T20) de forma opcional. (16-22)

El desenlace primario en estos estudios fue la proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24, con un análisis basado en intención a tratar y tiempo a pérdida de respuesta virológica (ITT - TLOVR), con posterior evaluación a la semana 48, y opcional extensión a la semana 96. Adicionalmente se evaluó lo relacionado al comportamiento de los CD4/mm3 y el perfil de seguridad (eventos adversos). Teniendo en cuenta el análisis combinado de los dos estudios se aleatorizaron 599 pacientes en el grupo ETV y 604 en el grupo placebo.

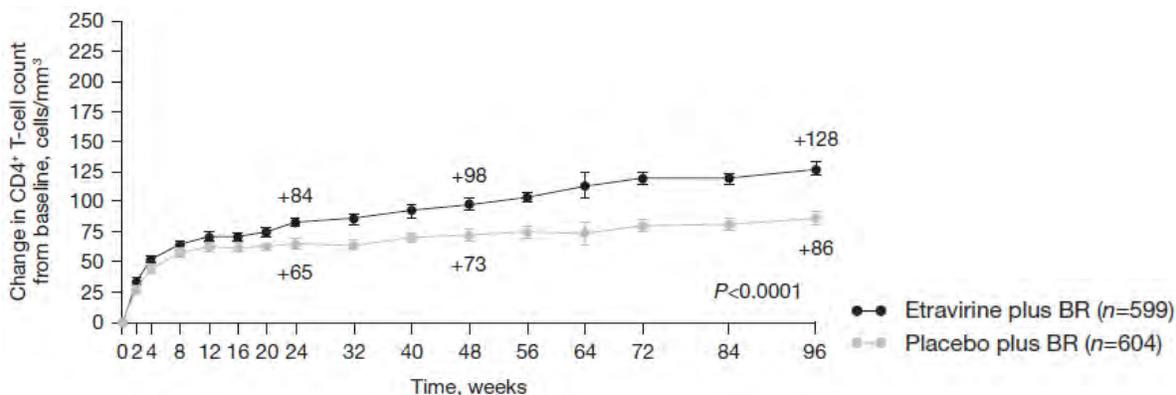
La respuesta virológica e inmunológica fue mayor en el grupo Etravirina con respecto al grupo placebo desde la semana 24 hasta la semana 96 (Grafica 1 y 2). (22)

Grafica 1. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml (Respuesta virológica) hasta la semana 96. Análisis basado en intención a tratar y tiempo a pérdida de respuesta virológica (ITT - TLOVR). (22)



Tomado de: Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B, Towner W, Haubrich R, Nijs S, Vingerhoets J, Woodfall B, Witek J. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther.* 2010; 15(7):1045-52.

Grafica 2. Análisis combinado estudios DUETs. Cambio en el recuento de los CD4/mm³ con respecto al valor basal (Respuesta inmunológica) hasta la semana 96. Análisis basado en intención a tratar (ITT). (22)



Tomado de: Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B, Towner W, Haubrich R, Nijs S, Vingerhoets J, Woodfall B, Witek J. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther.* 2010; 15(7):1045-52.

La eficacia de ETV en esquemas de rescate de pacientes VIH experimentados ha sido evaluada en otros escenarios, entre los cuales podríamos mencionar el ensayo clínico no controlado ANRS 139 TRIO (23), donde se reclutaron 103 pacientes VIH experimentados sin exposición previa a ETV, RAL (Raltegravir), y Darunavir (DRV), con carga viral >1000 copias/ml bajo un esquema ARV estable en las últimas 8 semanas y genotipo con tres o más mutaciones asociadas a resistencia de IPs (MARs IPs ≥ 3), un máximo de tres mutaciones asociadas a resistencia de DRV (MARs DRV ≤ 3: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V), tres o más mutaciones asociadas a resistencia de INTRs (MARs INTRs ≥ 3), y un máximo de 3 mutaciones asociadas a resistencia de INNTR (MARs INNTRs ≤ 3: A98G, L100I, K101Q/P/E, K103H/N/S/T, V106A/M, V108I, E138G/K/Q, V179D/E/F/G/I, Y181C/I/V/C/H/L, Y188C/H/L, G190A/C/E/Q/S, P225H, F227C/L, M230I/L, P236L, K238N/T, Y318F).

A todos los pacientes se les inicio ETV, DRV/r, y RAL, y según criterio medico se permitió adicionar INTRs y/o T20. El desenlace primario fue la proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml a la semana 24 y los desenlaces secundarios fueron la respuesta virológica a la semana 48, respuesta inmunológica y tolerancia del esquema ARV. La proporción de pacientes indetectables a la semana 24 y 48 fue del 90% (IC 95% 85-96%) y 86% respectivamente, el aumento de CD4 a la semana 48 fue de 108/mm³. Es importante anotar que 86 pacientes recibieron un INTR y 12 pacientes T20 como un régimen de base optimizado, sin embargo en el 60% de estos el score genotípico de sensibilidad del esquema optimizado era menor de uno, lo cual implicaría que la adición de INTRs o T20 no ofrecía ningún beneficio adicional al TRIO ETV-DRV/r-RAL.

Un grupo Español evaluó de forma prospectiva la eficacia de esquemas de terapia antirretroviral en pacientes VIH experimentados en falla virológica que incluyeran al menos tres antirretrovirales de nueva generación (Etravirina, Darunavir, Raltegravir, y Maraviroc) sin la utilización de INTR (24). Se estratificaron los pacientes (n=122 pacientes) en aquellos con esquema ARV que incluía un INTR (n= 63 pacientes) y aquellos con esquema ARV sin INTR (n=59 pacientes). El desenlace primario fue la proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 48. Los esquemas antirretrovirales de base más frecuentemente utilizados fueron: Darunavir/Ritonavir, Etravirina, y Raltegravir (DRV/r + ETV + RAL) en el 61% de los casos y Darunavir/Ritonavir, Raltegravir, y Maraviroc (DRV/r + RAL + MVC) en el 27% de los casos. Entre los pacientes que recibieron INTRs, los más utilizados fueron Tenofovir y Emtricitabina (Truvada) en el 65% de los casos y Lamivudina sola en el 16% de los pacientes. Los INTRs fueron considerados parcialmente activos en 43 de 63 pacientes e inactivos en 20 de 63 pacientes. Sin tener en cuenta los INTRs, 65% de los pacientes recibieron al menos tres antirretrovirales activos y el 100% recibieron mínimo dos antirretrovirales activos. En análisis de intención a tratar no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos con una proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 48 de evaluación del 78% (49/63 pacientes) en el grupo con INTR (IC 95% 67-88%) y del 78% (46/59 pacientes) en el grupo sin INTR (IC 95% 67-88%) ($p=1$). En el grupo que utilizó INTR no se presentaron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó la respuesta virológica a la semana 48 entre aquellos que tenían INTR parcialmente activo o INTR inactivo.

En cuanto a la respuesta inmunológica a la semana 48 no se registraron diferencias estadísticamente significativas, el grupo con INTR presentó un aumento en sus CD4 de 87 células/mm³ (IIC 29-181) mientras que el grupo sin INTR registró un aumento en sus CD4 de 116 células/mm³ (IIC 21-259) ($p=0.91$). Este estudio presenta la limitación de la ausencia de aleatorización, sin embargo sugiere la falta de beneficio de agregar un cuarto fármaco (INTR) a un esquema de tres medicamentos activos basados en Etravirina, Darunavir/Ritonavir, Raltegravir o Maraviroc.

Recientemente se publicó una cohorte de 28 pacientes VIH experimentados en falla virológica con terapia de rescate a base de Etravirina (200 mg cada 12 horas), Raltegravir (400 mg cada 12 horas) y Maraviroc (600 mg cada 12 horas) con una respuesta virológica del 93% (carga viral menor de 50 copias/ml) ($p<0.0001$) e incremento de CD4 de 267 células/mm³ (136-355) a la semana 48. (25)

Otros estudios no controlados reportan altas tasas de respuesta virológica con el esquema TRIO (Etravirina + Darunavir/Ritonavir + Raltegravir), en los EUA (26) con 53 pacientes el 94% tuvieron respuesta virológica con carga viral menor a 75 copias/ml a la semana 24, y en España (27) con 32 pacientes el 94% mostraron respuesta virológica con carga viral menor a 50 copias/ml a la semana 24.

RESISTENCIA VIROLOGICA A ETRAVIRINA.

Para comprender el proceso de resistencia virológica a Etravirina, la enzima Transcriptasa reversa es un dímero asimétrico con dos polipéptidos de 66 y 51 kD, la cual cataliza la conversión del RNA viral a DNA viral. (28)

La resistencia a los INNTRs se produce por dos vías: mutaciones que modifican el sitio de unión de los INNTRs en el bolsillo de la Transcriptasa reversa y/o mutaciones que cambian la entrada al bolsillo de la Transcriptasa reversa. (29)

Los INNTRs se unen al bolsillo hidrofóbico de la enzima Transcriptasa reversa, el cual esta delineado por aminoácidos aromáticos (Y181, Y188, F227, W229 y Y232), aminoácidos hidrofóbicos (P59, L100, V106, V179, L234 y P236), y aminoácidos hidrofílicos (K101, K103, S105, D132 y E224) de la subunidad p66 (66-kDa) y dos aminoácidos de la subunidad p51 (I135 and E138). El sitio de unión específico de los INNTRs se encuentra localizado entre los codones 100 a 110 y 180 a 190. Los estudios in vivo e in vitro han venido determinando el impacto en la susceptibilidad a Etravirina con mutaciones puntuales en dichos aminoácidos que hacen parte del bolsillo de la Transcriptasa reversa. Específicamente, la resistencia a Etravirina se origina por mutaciones alrededor del bolsillo hidrofóbico de la Transcriptasa reversa, con frecuencia en los aminoácidos de la posiciones 100 a 110, 180 a 190, y 220 a 240, las cuales también comprometen la actividad de los INNTRs de primera generación (Efavirenz y Nevirapina). Recientemente se han identificado mutaciones en las conexiones de los dominios (dominio C-terminal) que se asocian a disminución de la susceptibilidad a Etravirina (N348I, T369I y E399D). (30)

La K103 se encuentra en el asa de conexión $\beta 5$ - $\beta 6$ cerca a la entrada del bolsillo hidrofóbico, la mutación K103N colapsa parcialmente la entrada del bolsillo razón por la cual moléculas rígidas como los INNTRs de primera generación no pueden entrar, a diferencia de la Etravirina que por su flexibilidad molecular puede adaptarse a los cambios conformacionales de la Transcriptasa reversa, por lo cual la resistencia cruzada entre Efavirenz/Nevirapina y Etravirina no es completa. El residuo M230 se encuentra localizado en el asa $\beta 12$ - $\beta 13$, la cual comprende los aminoácidos 227 a 225, esta zona es clave en la estabilidad estructural y funcional de la enzima (primer grip). (31-32)

El desarrollo de resistencia a ETR es un fenómeno complejo que requiere de la acumulación y coexistencia de varias mutaciones, y varía según el número y tipo de mutaciones presentes. ETR tiene una barrera genética frente al desarrollo de resistencia del VIH-1 superior a la de los ITRNNs de primera generación, y no aplica al fenómeno de todo o nada que muestran estos fármacos con una sola mutación. Para desarrollar resistencia completa se requieren en general de 3 a 5 mutaciones, dependiendo del peso de cada una de ellas. Sin embargo, en pacientes con 1 a 3 mutaciones asociadas a resistencia a ETV y actividad intermedia del fármaco, la presencia de otra mutación oculta en subpoblaciones virales minoritarias (<20%) podría llegar a tener relevancia clínica. (33)

La IAS (International AIDS Society–USA) actualizo recientemente la lista de mutaciones asociadas resistencia a INNTRs. (Figura 1)

Figura 1. Mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs (IAS). (34)

Nonnucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) ^{2,m}															
Efavirenz			L	K	K	V	V		Y	Y	G		P		
			100	101	103	106	108		181	188	190		225		
			I	P	N	M	I		C	L	S		H		
Etravirine ⁿ		V	A	L	K		V		E	V	Y		G		M
		90	98	100	101		106		138	179	181		190		230
			I	G	I*	E	I		A	D	C*		S		L
									G	F	I*		A		
									K	T	V*				
Nevirapine			L	K	K	V	V			Y	Y	G			
			100	101	103	106	108		181	188	190				
			I	P	N	A	I		C	C	A				
									I	L	H				

Tomado de: Johnson V, Brun-Vézinet F, Clotet B, Günthard H, Kuritzkes D, Pillay D, Schapiro J, Richman D. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: December 2010. International AIDS Society–USA. Top HIV Med. 2010; 18(5):156-163.

Se han desarrollado varios sistemas para predecir susceptibilidad genotípica a Etravirina (Scores de susceptibilidad genotípica – SSG).

SCORE TIBOTEC.

El primer score desarrollado para evaluar susceptibilidad genotípica a Etravirina lo desarrollo el grupo Tibotec, que utilizo datos de pacientes procedentes de los estudios DUETs, evaluando la respuesta virológica obtenida a la semana 24, según la presencia de mutaciones asociadas a resistencia ITRNNs presentes basalmente. En dicho análisis, se excluyeron pacientes que discontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide por primera vez (de novo) para evitar el efecto de confusión por la actividad antirretroviral en el esquema de un fármaco activo de nueva clase, para este modelo se analizaron 403 pacientes. (35-36)

Mutaciones asociadas a resistencia a ETV, fueron evaluadas en pacientes de los estudios DUETs, con base a la disminución en la respuesta virológica e incremento del fold change (FC), asignándole un peso relativo de acuerdo a modelos de análisis linear, estableciendo un score genotípico con capacidad de predecir la respuesta virológica.

Inicialmente en el año 2007, estas mutaciones fueron seleccionadas en base a una lista de 44 mutaciones asociadas a resistencia de INNTRs, se escogieron 26 mutaciones que estaban presentes en 5 o más pacientes, de estas últimas, 13 mutaciones se asociaban con respuesta virológica a Etravirina al menos un 25% por debajo de la referencia (proporción de pacientes respondedores en el subgrupo de pacientes sin mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs en su genotipo de base 36/52, 69.2%) a la semana

24. Con base al 25% en reducción de la respuesta virológica, es decir, una tasa de respuesta menor al 75% de la observada en pacientes sin mutaciones basales a INNTRs, se definió como punto de corte del umbral de respuesta virológica 51.9% o menos.

Se identificaron entonces 13 mutaciones asociadas con resistencia a Etravirina: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A y G190S. (Tabla 1)

Tabla 1. Mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina en el análisis combinado de los estudios DUETs* 2007. (37)

V90I	A98G	L100I	K101E	K101P	K101Q	K103N	K103S	V106I
V108I	E138Q	V179D	V179F	V179I	Y181C	Y181I	Y181V	Y188L
V189I	G190A	G190S	H221Y	P225H	F227L	K238T	Y318F	

*Las 26 mutaciones registradas en el cuadro se encontraron presentes en al menos 5 pacientes. Cuadros sombreados: mutaciones que se encontraron presentes en 5 o más pacientes y se asociaron a disminución en la respuesta virológica a Etravirina.

Tomado de: Geretti A. Shifting paradigms: the resistance profile of Etravirine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 62, 643–647.

En un subanálisis posterior de los estudios DUETs en el año 2008 (38-39), se identificaron otras mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina; la lista inicial de 44 mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs fue expandida a 57 por la inclusión de todas las mutaciones registradas en los genotipos iniciales de la base de datos de los estudios DUETs; de esta lista se seleccionaron aquellas mutaciones presentes en al menos 5 pacientes y que se asociaban a una respuesta virológica menor del 51.9% y/o aumento en el fold change (FC), en este proceso se identificaron cuatro mutaciones adicionales asociadas a resistencia a Etravirina: K101H, E138A, V179T, y M230L para completar un total de 17 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina. Es de anotar que la mutación M230L solo se encontró en 4 pacientes, pero se incluyó en la lista teniendo en cuenta su importante impacto sobre el FC y la respuesta virológica. (Tabla 2 y 3) (Grafica 3)

Tabla 2. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24 según mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs excluyendo pacientes que discontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo, y fold change a Etravirina en una cepa VIH-1 con una mutación específica dirigida (SDM). Las mutaciones fueron seleccionadas si la respuesta virológica era menor de 51.9% y/o Etravirina FC SDM >3. (38)

MARs INNTR	Número de pacientes con la mutación en el genotipo de base	Número de pacientes con CV<50 copias/ml a la semana 24	Porcentaje de pacientes con CV<50 copias/ml a la semana 24	FC ETV SDM*
V90I	22	11	50	1.5
A98G	59	29	49.2	2.5
A98S	38	26	68.4	0.4
L100I	34	18	52.9	1.8
K101E	53	24	45.3	1.7
K101H	26	11	42.3	1.3
K101P	9	4	44.4	6.2
K101Q	35	20	57.1	3.4
K101R	5	3	60	0.7
K103N	118	82	69.5	0.7
K103R	9	2	22.2	0.8
K103S	16	12	75	0.9
V106I	24	9	37.5	NA
V108I	66	42	63.6	0.5
E138A	12	6	50	2
E138Q	10	8	80	5.1
V179D	5	2	40	2.6
V179F	7	1	14.3	0.1
V179I	97	60	61.9	0.8
V179T	8	3	37.5	0.8
Y181C	110	50	45.5	3.9
Y181I	8	4	50	12.5
Y181V	6	2	33.3	17.4
Y188L	32	24	75	0.9
Y189I	24	13	54.2	0.8
G190A	115	58	50.4	0.8
G190S	14	3	21.4	0.2
H221Y	35	23	65.7	2.5
P225H	5	3	60	1
F227L	20	13	65	0.4
M230L	4	2	50	3.4
K238T	10	9	90	2.4
Y318F	13	10	76.9	1.4
N348I	60	35	58.3	NA

Tomado de: Vingerhoets J, Peeters M, Azijn H, et al. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine (ETR): multivariate analyses on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. Proceedings of the XVIIth International Drug Resistance Workshop. 10–14 June 2008. Sitges, Spain. Abstract 24.

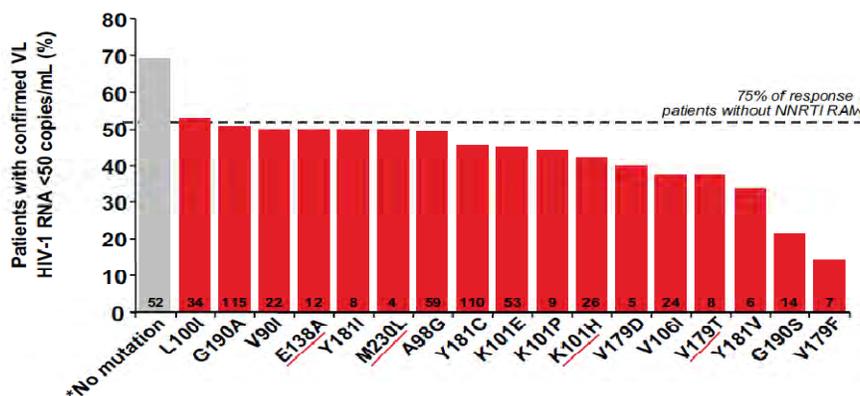
Tabla 3. Análisis combinado estudios DUETs. Mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina: Prevalencia, Fold change, y peso específico en el score genotípico. (38)

MARs ETV	Prevalencia ₁ (%) (40)	ETV FC ³			ETV FC SDM ⁴	Efecto sobre el FC en el modelo lineal	Factor de peso SG ⁵
		Mediana	Q1-Q3	n			
Y181I	1.5	42	23.2-129.7	34	12.5	alto	3
Y181V	0.9	10.4	3.9-60.6	28	17.4	alto	3
K101P	2.6	22.3	5.6-42.9	65	6.2	alto	2.5
L100I	8.4	6.7	2.7-17	264	1.8	medio	2.5
Y181C	32	4.4	2.1-11.6	552	3.9	medio	2.5
M230L	1.1	4.3	2.7-10.5	20	3.4	alto	2.5
E138A	2.5	2.9	1.4-10.6	44	2	medio	1.5
V106I	4.4	2.6	1.4-5.2	63	NA	bajo	1.5
G190S	3.7	0.8	0.6-1.7	32	0.2	bajo	1.5
V179F ²	0.7	-	-	0	0.1	medio	1.5
V90I	6.8	2	0.8-3.6	97	1.5	bajo	1
V179D	2.1	1.7	1-4.7	33	2.6	bajo	1
K101E	9.9	1.5	0.8-2.5	24	1.7	bajo	1
K101H	2.2	1.1	0.6-2.8	8	1.3	bajo	1
A98G	9.5	1	0.5-1.9	127	2.5	bajo	1
V179T	0.6	0.9	0.7-1.2	2	0.8	bajo	1
G190A	23.3	0.8	0.5-1.5	226	0.8	bajo	1

1 prevalencia en la base de datos estudios DUETs de 4248 VIH-1 aislados clínicos. **2** V179F nunca se encontró aislada, siempre se encontró en combinación con Y181C. **3** Fold change a Etravirina en aislados clínicos VIH-1 con una mutación específica asociada a resistencia a Etravirina (n=1619) independientemente de la presencia de otras mutaciones asociadas a resistencia a INTRs o INNTRs. **4** Fold change a Etravirina en una cepa VIH-1 con una mutación específica dirigida (SDM). **5** Factor de peso en el score genotípico de susceptibilidad a Etravirina (SG).

Tomado de: Vingerhoets J, Peeters M, Azijn H, et al. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine (ETR): multivariate analyses on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. Proceedings of the XVIIth International Drug Resistance Workshop. 10–14 June 2008. Sitges, Spain. Abstract 24.

Grafica 3. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24 según las diferentes mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina. (Excluyendo pacientes que discontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo). (38)



Tomado de: Vingerhoets J, Peeters M, Azijn H, et al. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine (ETR): multivariate analyses on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. Proceedings of the XVIIth International Drug Resistance Workshop. 10–14 June 2008. Sitges, Spain. Abstract 24.

Con base a los antes mencionado el score Tibotec de susceptibilidad genotípica a Etravirina se conformo con las 17 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina identificadas en la base de datos de los estudios DUETs, asignándoles un determinado factor de peso relativo de acuerdo a su impacto en la respuesta virológica y/o fold change a Etravirina. (Tabla 4)

Tabla 4. Score Tibotec (SSG ETV). Factor de peso genotípico relativo de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina (17 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina). (38)

1	1.5	2.5	3
V90I	V106I	L100I	Y181I
A98G	E138A	K101P	Y181V
K101E	V179F	Y181C	
K101H	G190S	M230L	
V179D			
V179T			
G190A			

Tomado de: Vingerhoets J, Peeters M, Azijn H, et al. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine (ETR): multivariate analyses on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. Proceedings of the XVIIth International Drug Resistance Workshop. 10–14 June 2008. Sitges, Spain. Abstract 24.

SCORE TIBOTEC Y RESPUESTA VIROLOGICA A ETRAVIRINA.

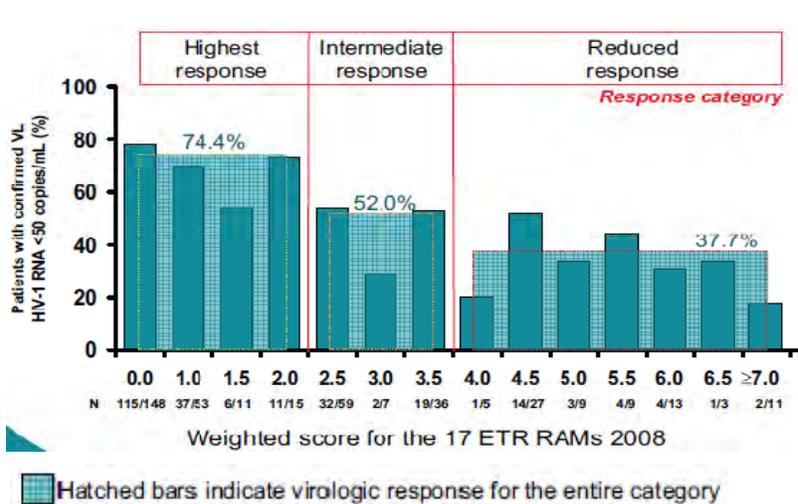
En el subanálisis de los estudios DUETs, teniendo en cuenta el SSG ETV, se lograron categorizar respuestas clínicas a Etravirina de acuerdo a sumatorias de los factores de peso genotípicos de las 17 mutaciones integradas en el sistema de puntuación. (Tabla 5) (Grafica 4)

Tabla 5. Análisis combinado estudios DUETs. Respuesta virológica con carga viral <50 copias/ml a la semana 24, 48, y 96 según el score Tibotec de susceptibilidad genotípica a Etravirina (SSG ETV). (38)

Respuesta Virológica	Tibotec SSG ETV	Proporción de pacientes con CV<50 copias/ml		
		Semana 24(%)	Semana 48(%)	Semana 96(%)
Alta	0-2	74.4	73.4	76
Intermedia	2.5-3.5	52	55.9	60
Baja	>=4	37.7	44.2	43

Tomado de: Vingerhoets J, Peeters M, Azijn H, et al. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine (ETR): multivariate analyses on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. Proceedings of the XVIIth International Drug Resistance Workshop. 10–14 June 2008. Sitges, Spain. Abstract 24.

Grafica 4. Análisis combinado estudios DUETs. Relación entre el score Tibotec de susceptibilidad genotípica a Etravirina y la proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24. (Excluyendo pacientes que discontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo). (38)



Tomado de: Vingerhoets J, Peeters M, Azijn H, et al. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine (ETR): multivariate analyses on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. Proceedings of the XVIIth International Drug Resistance Workshop. 10–14 June 2008. Sitges, Spain. Abstract 24.

En la grafica 4 podemos observar la variabilidad en la respuesta clínica de acuerdo a la sumatoria total de los factores de peso genotípico de las mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina, nótese que los pacientes ubicados en la sumatoria de 4.5 presentan respuesta virológica similar a pacientes con puntuación total de 3.5 y son categorizados en respuesta baja e intermedia respectivamente, motivo por el cual estos sistemas de predicción genotípicos deben ser evaluados en el contexto de un esquema antirretroviral completo y no como un fármaco aislado, sobre todo en pacientes VIH experimentados que requieren un esquema de rescate con por lo menos dos fármacos activos para asegurar respuesta virológica.

LIMITACIONES CLINICAS DEL SCORE TIBOTEC.

El score Tibotec de susceptibilidad genotípica a Etravirina tiene varias limitaciones que deben ser tenidas en cuenta al momento de extrapolar estos resultados al ámbito clínico (41-43):

1. El factor de peso genotípico de las 17 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina y los puntos de corte clínicos (CCO) derivan de estudios clínicos donde el régimen de base siempre tuvo dentro de sus componentes principales el inhibidor de Proteasa reforzado Darunavir/Ritonavir, y el comportamiento de estas variables puede cambiar en escenarios diferentes al utilizar otro IP reforzado o un antirretroviral de una nueva clase, por lo cual el score de susceptibilidad genotípica debe ser valorado en el contexto de una barrera genética combinada de los diferentes antirretrovirales que hacen parte de un esquema de rescate en pacientes VIH experimentados.
2. Mutaciones de muy baja prevalencia que podrían impactar la actividad antirretroviral de Etravirina no fueron tenidas en cuenta en el score genotípico de susceptibilidad, ya que por su baja frecuencia resulta complicado acumular suficientes casos para conseguir significación estadística de los datos en el momento de aplicar modelos de análisis lineal.
3. Teniendo en cuenta que las mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs podrían desaparecer del genotipo basal si este no es realizado bajo presión farmacológica con un determinado INNTR (Efavirenz o Nevirapina), se presentarían casos clínicos con genotipos sin mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs en pacientes con exposición previa a INNTRs de primera generación y falla virológica con esquemas basados en estos fármacos, por lo cual al momento de evaluar un score de susceptibilidad a Etravirina independiente de la puntuación debemos tener presente la historia farmacológica de antirretrovirales del paciente.

4. El otro escenario clínico que implicaría una limitación para el score genotípico de susceptibilidad a Etravirina es que no evalúa la presencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs en poblaciones minoritarias (por debajo del 20% de la población viral total), indetectables mediante los genotipados comerciales disponibles actualmente, las cuales podrían ser seleccionadas y comprometer la respuesta virológica del esquema antirretroviral de rescate.

En términos generales, el score Tibotec utiliza el genotipo viral basal para estimar la respuesta virológica en los pacientes de los estudios DUETs (ETV + DRV/r + INTR +/- T20) mas no en otros escenarios clínicos, para los cuales debiéramos utilizar un sistema de puntuación como Monogram que predice fold change a Etravirina y por ende actividad antirretroviral intrínseca y no de un esquema como tal.

SCORE MONOGRAM.

Un segundo score fue establecido por el grupo Monogram, el cual relaciona mutaciones asociadas a resistencia a ETV con un factor de peso genotípico específico y el fold change, tomando como punto de corte biológico (BCO) de susceptibilidad a ETV $FC < 2.9$.

El fold change o variación relativa, significa la razón entre la concentración inhibitoria o efectiva 50 (CI50) de la cepa del paciente (*pt*) y la cepa salvaje (*wt*).

La CI50 es la concentración que inhibe la replicación viral en el 50% de las cepas salvajes de VIH en células infectadas (MT-4, Monocitos o Macrófagos, o células Mononucleares de sangre periférica).

$$\text{Fold change o variación relativa (FC)} = \text{CI50 } pt / \text{CI50 } wt$$

A diferencia del score Tibotec, Monogram no establece un punto de corte para la resistencia completa a Etravirina.

El score Monogram se basa en una correlación con la resistencia observada en fenotipos virales, independientemente de los resultados clínicos y a diferencia del score Tibotec este fue realizado basándose en la información de la extensa base de datos provenientes de 4.248 muestras de aislados clínicos de los estudios DUETs y fueron consideradas todas las mutaciones, incluyendo polimorfismos, potencialmente asociados con resistencia a ITRNNs. (44)

El score Monogram le asigna un factor de peso genotípico específico a 30 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina, correlacionando la sumatoria de estos con un FC mayor o menor de 2.9 (punto de corte biológico). (Tabla 6-7)

Tabla 6. Score Monogram. Factor de peso genotípico específico de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina (30 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina). (44)

1	2	3	4
V90I	K101E	E138A	L100I
K101H	V106A	E138G	K101P
V106M	E138K	V179E	Y181C
E138Q	V179L Y188L	G190Q	Y181I
V179D		M230L	Y181V
V179F		K238N	
V179M			
Y181F			
V189I G190E			
G190T			
H221Y			
P225H			
K238T			

Tabla 7. Score Monogram. Relación entre el score genotípico, el fold change y la susceptibilidad a Etravirina. (44)

Score Monogram	Fold change BCO	Interpretación
0-3	<2.9	Virus sensible a ETV.
>=4	>=2.9	Virus con resistencia intermedia a ETV.

PUNTOS DE CORTE BIOLÓGICO Y CLÍNICO DE ETRAVIRINA.

Monogram Biosciences analizó muestras clínicas procedentes de los pacientes de los estudios DUETs utilizando Monogram's PhenoSense HIV test y una metodología estadística diferente a la aplicada por el grupo Tibotec, estableciendo puntos de corte clínicos para Etravirina con punto de corte clínico inferior (CCO1) en 2.9 y punto de corte clínico superior (CCO2) en 10, identificaron este valor de 2.9 como el correspondiente al percentil 99 en el incremento del fold change a Etravirina en 1693 muestras que no tenían ninguna mutación asociada a resistencia a INTRs, INNTRs o IPs (Punto de corte biológico), relacionándose luego con el umbral de disminución de respuesta virológica a Etravirina.

El CCO2 fue identificado posteriormente en un reanálisis realizado en los estudios DUETs que solo incluía pacientes con actividad reducida para DRV (FC > 30), donde la respuesta a ETV se redujo seriamente con un FC para ETV > 10, aunque solo hubo 12 muestras que cumplieran estas condiciones, lo cual implica una seria limitación al momento de interpretar este resultado. (45-46)

Teniendo en cuenta lo antes mencionado el punto de corte biológico establecido por Monogram puede ser interpretado como punto corte clínico inferior, es decir el FC por encima del cual la actividad antirretroviral medida por respuesta virológica comienza a disminuir, prediciéndose así que un 20% de los pacientes con FC de Etravirina basal

en 2.9 no lograrían respuesta virológica con un esquema basado en DUET. Por el número reducido de pacientes Monogram no logro validar un punto de corte clínico superior.

Los puntos de corte clínico varían con el grupo Tibotec debido a la metodología utilizada, la CI50 en los estudios DUETs se obtuvo por medio de Virco phenotype assay (Antivirogram®; Virco BVBA, Mechelen, Belgium); mientras que en Monogram por PhenoSense™ HIV (Monogram Biosciences, San Francisco, California, USA). (Tabla 8) (47-49)

Tabla 8. Puntos de corte clínicos para Etravirina según los diferentes estudios y metodologías para determinar la CI50. (45-49)

Metodología	CCO1	CCO2
Antivirogram ®(Virco BVBA)	3	13
Fenotipo virtual (Virco®TYPE assay)	1.6	27.6
PhenoSense™ (Monogram Biosciences)	2.9*	10

*Punto de corte biológico

En los estudios DUETs, se propusieron tres puntos de corte para el fold change a Etravirina: sensible (< 3), intermedia (3-13) y resistente (>13). Estos se basaron en los resultados de estos estudios a la semana 24, donde el subgrupo de pacientes con fold change Etravirina ≤3 presento respuesta virológica superior (Carga viral <50 copias/ml: 70.6%) cuando se comparo con el subgrupo de pacientes con fold change Etravirina >3. El punto de corte de 13 se estableció teniendo en cuenta el umbral de disminución de la carga viral de -2.4 log 10 donde el valor inferior del intervalo de confianza 95% de esta reducción en la carga viral se presentaba con un fold change Etravirina de 13.6, sin embargo, no pudo confirmarse que con FC > 13 no hubiera ninguna actividad residual de ETR debido al bajo número de pacientes con un FC > 13. Estos datos fueron la base para los puntos de corte clínicos para Etravirina analizados utilizando Antivirogram (Virco BVBA) en los estudios DUETs.

CCO1 o punto de corte clínico inferior indica el umbral donde el 20% de los pacientes no alcanzan respuesta virológica con Etravirina mientras que el CCO2 o punto de corte clínico superior indica el umbral donde el 80% de los pacientes no logran respuesta virológica con Etravirina. FC entre el CCO1 y el CCO2 usualmente indican una respuesta virológica intermedia.

Los puntos de corte clínicos utilizando Fenotipo virtual (Virco®TYPE assay) tienen umbrales diferentes y predicen que el 20% de los pacientes con fold change basal a Etravirina de 1.6 no alcanzan respuesta virológica a las 8 semanas, comparado con el 80% de aquellos pacientes con fold change de Etravirina de 27.6.

CORRELACION ENTRE LOS PUNTOS DE CORTE CLINICO Y RESPUESTA VIROLOGICA EN LOS ESTUDIOS DUETS.

En el análisis combinado de los estudios DUETs se encontró una correlación importante entre el fold change a Etravirina y la respuesta virológica. (Tabla 9)

Tabla 9. Análisis combinado estudios DUETs. Respuesta virológica con CV <50 copias/ml a la semana 24, 48, y 96 según los puntos de corte clínicos de Etravirina excluyendo pacientes que discontinuaron el estudio antes de la semana 24 por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron T20 de novo. (39)

Etravirina CCO	Proporción de pacientes con CV<50 copias/ml (%) (n)			↓CV Log(10) md (+/-DS)	
	Semana 24	Semana 48	Semana 96	Semana 24	Semana 48
n pacientes 403					
CCO1 FC≤3	70.6	70.4	73	-2.67 (1.03)	-2.58 (1.16)
n 269 (66.7%)	(190/269)	(188/267)	(240/327)		
FC>3/≤13	50	52.7	54	-2.39 (1.21)	-2.20 (1.39)
n 74 (18.4%)	(37/74)	(39/74)	(53/99)		
CCO2 FC>13	36.7	44.1	44	-1.79 (1.42)	-1.64 (1.51)
n 60 (14.9%)	(22/60)	(26/59)	(31/71)		

Tomado de: Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, Hoogstoel A, Nijs S, Peeters M, de Béthune MP, De Smedt G, Woodfall B, Picchio G. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. AIDS. 2010 Feb 20; 24(4):503-14.

Es de anotar que las mayores tasas de respuesta virológica en los estudios DUETs se encuentran en pacientes con FC a ETV≤3, mientras que respuestas intermedias con FC entre FC>3/≤13, lo cual correlaciona con el punto de corte biológico establecido por Monogram.

SCORE MONOGRAM OPTIMIZADO.

Recientemente el grupo Monogram, presento un algoritmo genotípico optimizado para predecir susceptibilidad a ETV, con la combinación de las listas de mutaciones de tanto Monogram 2008 como Tibotec 2008, pesos genotípicos específicos de 1 hasta 4, fueron asignados a las diferentes mutaciones basados en la ubicación jerárquica de una determinada mutación en los dos sistemas de susceptibilidad genotípica. (Tabla 10-11) (50)

Tabla 10. Score Monogram optimizado*. Factor de peso genotípico específico de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina (37 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina). (50)

Mutación	Peso en Monogram	Peso en Tibotec	Peso optimizado
V90I	1	1	1
A98G	0	1	1
L100I	4	2.5	4
K101E	2	1	2
K101H	1	1	1
K101N	0	0	0
K101P	4	2.5	4
K101Q	0	0	0
K103N	0	0	0
K103R	0	0	1
K103S	0	0	0
K103T	0	0	0
V106A	2	0	2
V106I	0	1.5	2
V106M	1	0	1
E138A	3	1.5	3
E138G	3	0	3
E138K	2	0	2
E138Q	1	0	1
V179D	1	1	1
V179E	3	0	3
V179F	1	1.5	1
V179I	0	0	1
V179L	2	0	2
V179M	1	0	1
V179T	0	1	1
Y181C	4	2.5	4
Y181F	1	0	1
Y181I	4	3	4
Y181S	0	0	0
Y181V	4	3	4
Y188C	0	0	0
Y188H	0	0	0
Y188L	2	0	2
Y189I	1	0	1
G190A	0	1	1
G190C	0	0	0
G190E	1	0	1
G190Q	3	0	3
G190S	0	1.5	2
G190T	1	0	1
G190V	0	0	0
H221Y	1	0	1
P225H	1	0	1
F227C	0	0	0
F227L	0	0	0
M230L	3	2.5	3
L234I	0	0	0
K238N	3	0	3
K238T	1	0	1
Y318F	0	0	0

*Lista de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs.

Con este sistema Monogram optimizado la sensibilidad para detectar ETV con $FC \geq 2.9$ es del 90.1% versus 83.7% del score Monogram original, es decir, se logra un aumento en la capacidad de detectar susceptibilidad disminuida a ETV del 6.4%, sin embargo, la capacidad para detectar ETV con $FC < 2.9$ disminuye un 3.5%. (Tabla 11) (50)

Tabla 11. Comparación entre score Monogram optimizado y Monogram original (sensibilidad para detectar ETV con $FC \geq 2.9$). (50)

Parámetro	Score optimizado (%)	Monogram original (%)
Sensibilidad	90.1 ↑	83.7
Especificidad	85.5 ↓	89
Falsos positivos	14.5	11
Falsos negativos	9.9	16.3
Discordancia	13.6	12

Tomado de: Haddad M, Stawiski E, Benhamida J, Coakley E. Improved genotypic algorithm for predicting etravirine susceptibility: Comprehensive list of mutations identified through correlation with matched phenotype. [Abstract 574.] 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). February 16-19, 2010; San Francisco, CA.

SCORE STANFORD.

Este score se construye con la base de datos de la Universidad de Stanford, esta otorga puntuaciones para cada mutación, y estratifica el resultado final en cinco niveles de sensibilidad/resistencia. La estimación de cada puntuación se realiza basándose en estudios publicados que relacionen las mutaciones con el tratamiento antirretroviral, la reducción de la sensibilidad al fármaco (especialmente las mutaciones que la reducen en ausencia de otras) o la respuesta virológica al fármaco. Las mutaciones polimórficas generalmente no reciben puntos (p. ej., V90I y V106I para ETV). Las que reciben mayor puntuación son las que se seleccionan en los fracasos virológicos al fármaco. Las puntuaciones se actualizan regularmente. Como diferencia importante en cuanto a las mutaciones evaluadas es que en este score se incluye la K103N con 10 puntos como marcador de exposición previa a INNTRs de primera generación y el riesgo de mutaciones adicionales de resistencia a ETV que tal vez estén en subpoblaciones virales que no fueron amplificadas en el genotipo viral evaluado, este sistema correlaciona con la susceptibilidad a ETV pero carece de estudios de validación clínica con respuesta virológica. (51)

Tabla 12. Score Stanford*. Mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina y puntos asignados en la base de datos de Stanford (41 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina). (51)

Mutación	Puntos asignados
V90I	0
A98G	5
L100I	20
K101E	15
K101H	5
K101N	5
K101P	20
K101Q	5
K103N	10
K103S	10
K103T	10
V106A	5
V106I	0
V106M	10
E138A	5
E138G	5
E138K	10
E138Q	10
V179D	10
V179E	10
V179F	25
V179L	0
V179M	0
V179T	0
Y181C	35
Y181I	35
Y181F	0
Y181S	20
Y181V	35
Y188C	10
Y188H	15
Y188L	20
Y189I	0
G190A	15
G190C	10
G190E	25
G190Q	15
G190S	15
G190T	10
G190V	10
H221Y	0
P225H	10
F227C	15
F227L	5
M230L	20
L234I	10
K238N	5
K238T	5
Y318F	10

*Lista de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs.

Tomado de: Stanford University HIV Drug Resistance Database. Version 6.0.1. <http://hivdb.stanford.edu/>.

Tabla 13. Score Stanford. Score genotípico y susceptibilidad a Etravirina. (51)

Score Stanford	Interpretación
0-9	Virus sensible a ETV.
10-14	Virus con resistencia potencial de bajo nivel a ETV. El virus probablemente será sensible, aunque contiene algunas mutaciones que indican exposición previa a fármacos de la clase.
15-29	Virus con resistencia de bajo nivel a ETV.
30-59	Virus con resistencia intermedia a ETV.
≥ 60	Virus con resistencia de alto nivel a ETV.

Tomado de: Stanford University HIV Drug Resistance Database. Version 6.0.1.
<http://hivdb.stanford.edu/>.

CONCORDANCIA ENTRE LOS DIFERENTES SCORES DE SUSCEPTIBILIDAD GENOTÍPICA A ETRAVIRINA.

El grupo Tibotec evaluó la concordancia de los scores de susceptibilidad a Etravirina en un panel de 4248 aislados clínicos VIH-1 con resistencia a INNTRs, observando similar capacidad para predecir resistencia o sensibilidad a Etravirina entre el score Tibotec y el score Monogram. (Tabla 14) (52)

Tabla 14. Evaluación de concordancia entre los scores genotípicos Monogram y Tibotec, y el fold change a Etravirina en un panel de 4248 aislados clínicos VIH-1 con resistencia a INNTRs. (52)

Score ETV	Resistencia (%)	Sensibilidad (%)
Monogram	48.8	51.2
Tibotec	49.4	50.6
Según $FC \leq 3$	41.2	58.8

Es interesante anotar que comparando los tres sistemas de scores de susceptibilidad a Etravirina en los pacientes de los estudios DUETs, estos predicen de forma similar la respuesta virológica con $CV < 50$ copias/ml a la semana 24. (Tabla 15 y Grafica 5) (52) (39)

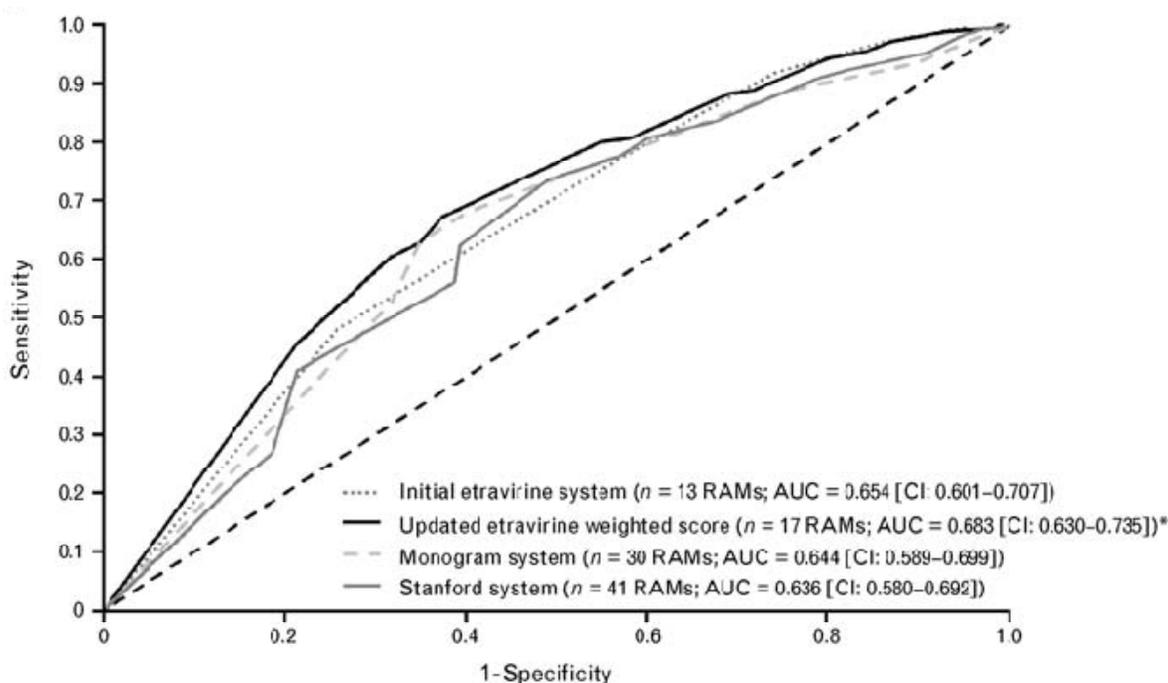
Tabla 15. Scores susceptibilidad a Etravirina. Predicción de respuesta virológica a ETV a la semana 24 en los pacientes de los estudios DUETs. (52)

Sistema Score ETV	Predicción de respuesta virológica a la semana 24 (%) * VPP	Predicción de ausencia de respuesta virológica a la semana 24 (%) VPN
Tibotec	74.2	53.9
Monogram	73.2	53.5
Stanford	71.8	49.7
Según FC<3	70.6	56

*Para comparar estos resultados es necesario tener en cuenta que la proporción de pacientes respondedores en aquellos pacientes con fenotipo susceptible (FC<=3) fue del 70.6%.

VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

Grafica 5. Análisis combinado estudios DUETs. Comparación entre los sistemas de score genotípicos de susceptibilidad a Etravirina basada en la respuesta virológica a la semana 24 en una curva ROC. (39)



Tomado de: Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, Hoogstoel A, Nijs S, Peeters M, de Béthune MP, De Smedt G, Woodfall B, Picchio G. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. AIDS. 2010 Feb 20; 24(4):503-14.

PATRONES MUTACIONALES DE DISCORDANCIA ENTRE LOS SCORES TIBOTEC Y MONOGRAM.

La ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le SIDA) en Francia, comparo los algoritmos genotípicos en cuanto a su capacidad de predecir resistencia a ETV, encontrando tres patrones de mutaciones asociadas a resistencia que se asociaban a discordancia entre score Tibotec y score Monogram. (53)

Tabla 16. Patrones de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina que se asocian a discordancia entre el score Tibotec y el score Monogram. (Tabla 16) (53)

Patrón MARs ETV	Score Monogram	Score Tibotec	Explicación		
1	>=4	<2.5	Combinación de ≥2 MARs V179E/D y/o E138A/G/K/Q		
			Mutación	Monogram	Tibotec
			V179D	1	1
			V179E	3	0
			E138A	3	1.5
			E138G	3	0
			E138K	2	0
E138Q	1	0			
2	0	2.5-3.5	Combinación de V106I y G190A		
			Mutación	Monogram	Tibotec
			V106I	0	1.5
G190A	0	1			
3	>=4	2.5-3.5	- 1 MAR con alto peso genotípico en score Monogram (Y181C o L100I o K101P)		
			-Combinación de MARs Y181C o L100I o K101P o Y181V y G190A o V90I o A98G (patrón más común de discordancia entre los scores genotípicos)		
			Mutación	Monogram	Tibotec
			Y181C	4	2.5
			L100I	4	2.5
			K101P	4	2.5
			Y181V	4	3
			G190A	0	1
V90I	1	1			
A98G	0	1			

Igualmente, el grupo Tibotec en un panel de aislados clínicos VIH-1 con resistencia a INNTRs, identifico dos patrones de discordancia entre el score Tibotec y el score Monogram: (52)

1. Monogram resistente / Tibotec sensible: Estos patrones implican principalmente mutaciones con alto factor de peso en el score genotípico en Monogram que no son tenidas en cuenta en el score Tibotec (V179E, Y188L, G190Q).
2. Tibotec resistente / Monogram sensible: Este patrón de discordancia se caracteriza por la combinación de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina con factor de peso en el score Tibotec, pero que en Monogram no se les asigna ningún factor de peso genotípico (A98G, V179T, G190A, y G190S).

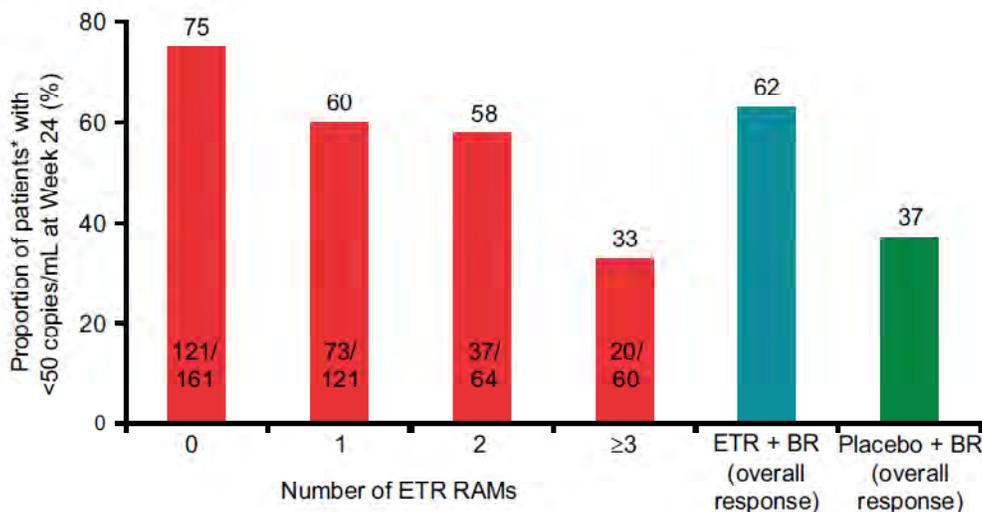
SUSCEPTIBILIDAD A ETRAVIRINA Y EXPOSICION PREVIA A INNTRs DE PRIMERA GENERACION.

Además de los scores previamente mencionados para evaluar actividad antirretroviral de la ETV, debemos tener en cuenta la exposición previa a INNTRs de primera generación EFV y/o NVP, especialmente con el antecedente de falla virológica a estos, y que se hayan mantenido de forma prolongada dentro de esquemas que venían fallando con replicación viral persistente y acumulo de mutaciones de resistencia a INNTRs, las cuales podrían comprometer la actividad de ETV, sin embargo no siempre vamos a observar estas mutaciones en los genotipos virales de pacientes con exposición previa a estos fármacos, ya que en muchas ocasiones estos estudios son realizados sin la presión farmacológica respectiva, por lo cual podrían desaparecer estas mutaciones en la subpoblaciones virales dominantes y permanecer almacenadas en el banco genético de subpoblaciones virales no dominantes, expresándose estas con el uso reciclado de INNTRs de primera generación o de la ETV en un esquema de rescate de pacientes VIH experimentados en falla virológica. (54)

Es importante, identificar rápidamente un esquema antirretroviral en falla virológica con un INNTR (EFV o NVP) para evitar la acumulación de mutaciones de resistencia para INNTRs que a futuro comprometerían terapias de rescate basadas en Etravirina como DUET o TRIO. (55)

Específicamente, en los estudios DUETs 2007, independientemente del score genotípico de susceptibilidad, la presencia de 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina se asocio a disminución de la respuesta virológica a la semana 24. (Grafica 6) (36)

Grafica 6. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml en el grupo Etravirina a la semana 24 según el número de mutaciones acumuladas asociadas a resistencia a Etravirina excluyendo pacientes que descontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo en el esquema antirretroviral. (Evaluación realizada con las 13 mutaciones descritas en el análisis del año 2007). (36)



Tomado de: Vingerhoets J, Clotet B, Peeters M, et al. Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to TMC125 (etravirine; ETR) in the DUET-1 and DUET-2 phase III clinical trials [poster no. P7.3/05]. 11th European AIDS Conference; 2007 Oct 24-27; Madrid.

El número de mutaciones de resistencia a INNTRs acumuladas sin tener en cuenta la lista específica de mutaciones asociadas a resistencia a ETV (2007) fue un mal predictor de respuesta virológica en los estudios DUETs. (36)

SELECCION DE MUTACIONES ASOCIADAS A RESISTENCIA POR FALLA VIROLOGICA A EFAVIRENZ O NEVIRAPINA.

En cuanto a la selección de mutaciones asociadas a resistencia de ETV por los INNTRs de primera generación, existen ciertas diferencias como que la Nevirapina selecciona las mutaciones con el mayor impacto en los scores genotípicos (por ej. Y181C) y que el Efavirenz presenta la mayor tasa de selección de mutaciones de resistencia a ETV. (Tabla 17) (55-57)

La tasa de acumulo de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs tras fracasos a NVP resulto ser un 58% menor (IC 95%, 22-77%; $p = 0,006$) que la de EFV en la cohorte de EuroSIDA con 154 pacientes tratados con NVP o EFV, y genotipos basales y de seguimiento. (58)

A diferencia de la cohorte de EuroSIDA, en el estudio ANRS AC11 Resistance Study Group (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA), en el subgrupo de pacientes con la mutación K103N, se encontraron un menor número de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs (2 vs 3 $p=0.054$) y una mayor exposición previa a Efavirenz (77% versus 58%; $p=0.004$) que a Nevirapina. (55) Similares resultados se observaron en una cohorte española de 1470 pacientes VIH experimentados con una prevalencia de MARs INNTRs de 61.7% y MARs ETV de 36.9%, la exposición previa a Nevirapina se asocio a un mayor número de mutaciones con respecto a la exposición previa a Efavirenz (media 0.66+/-0.92 vs 0.43+/-0.78, $p<0.001$). (59)

Tabla 17. Mutaciones de resistencia a INNTRs seleccionadas por la exposición a EFV o NVP.

Mutaciones de resistencia seleccionadas por EFV y NVP (56-57)	Estudios clínicos			
	Prevalencia de MARs INNTRs en pacientes expuestos a (%)			
	Prevalencia de Exposición a EFV o NVP (%)			
	EFV	NVP	p	Ref.
K103N	54.3	26.2	<0.001	60
	77	58	0.004	55
L100I	14.8	1.3	0.001	63
Y181C	8.7	23.7	<0.001	60
	9.3	28.9	0.001	63
	35.2	90.2	NR	64
	50	73	0.001	55
G190A	12	17.7	0.003	60
	10.4	22.4	0.017	63
	43.1	84.7	NR	64
K101E	5.2	8.1	0.037	60
	8.2	11.8	0.357	63
	49.8	72.7	NR	64
G190S	8.8	3.9	0.203	63
	81.4	43.3	NR	64
M230L	3.8	0	0.109	63
Y181I	0	1.3	0.295	63
V106I	2.7	3.9	0.697	63
A98G	5.5	6.6	0.773	63
V90I	4.9	5.3	1.000	63
K101H	0.5	1.3	0.503	63
K101P	3.3	0	0.184	63
E138A	1.6	5.5	0.200	63
V179D	4.4	1.3	0.289	63
V179T	0.5	1.3	0.503	63
V179F	33.3	66.7	NR	64
Y181V	23.5	100	NR	64

Con respecto a otras mutaciones y su relación con exposición a EFV o NVP, tenemos:

- La mutación V106M es seleccionada por Efavirenz en VIH-1 subtipo C. (80)
- La mutación V106A es seleccionada por Nevirapina en VIH-1 subtipo B. (80)

PREVALENCIA DE MUTACIONES ASOCIADAS A RESISTENCIA A INNTRS DE PRIMERA GENERACION Y ETRAVIRINA EN PACIENTES CON EXPOSICION A EFAVIRENZ O NEVIRAPINA.

En términos generales, la prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina en pacientes que fallan con INNTRs de primera generación varía de acuerdo a los diferentes estudios entre 44.9 y 74.1%. (67-68)

La prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs y Etravirina depende del tipo INNTRs utilizados y del tiempo de falla virológica a estos. (Tabla 18)

Tabla 18. Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs y Etravirina en diferentes cohortes reportadas en la literatura.

Estudio/ Autor (p)	Tibotec DUETs	Poveda 1	Llibre	Virco Lab	Tibotec Monogra m	SHCS 2	ARCA
País	MN	España	España	EUA	EUA	Suiza	Italia
Ref.	38	59-60	61-62	40	71	63	64
n <i>pt/m</i>	4248 (<i>m</i>)	1470 (<i>pt</i>)	4981 (<i>m</i>)	226491 (<i>m</i>)	14940 (<i>m</i>)	6072 (<i>m</i>)	2955 (<i>pt</i>)/ 5011 (<i>m</i>)
Muestreo	NR	NR	1998-2006	1999-2007	2008- 2009	1999- 2008	NR
VIH- <i>e</i>	si	si	si	V	V	V	NE
INNTRs Exposición (%)	NR	EFV 66.9 NVP 58.5 E+N 25.4	NR	NR	NR	22.81 (NE)	EFV 35.2 NVP 42 E+N 20.7
Mutación	Prev(%)	Prev(%)	Prev(%)	Prev(%)	Prev(%)	Prev(%)	Prev(%)
MARs INNTRs	94	61.7	31.8	39.35	36.7	NR	NR
MARs ETV	NR	36.9	31.15	23.61	NR	44.9	68
MARs ETV \geq 3	NR	4.6	9.34	7.3	NR	NR	9.8
V90I	6.83	6.6	6.9	6.9	17.37	NR	NR
A98G	9.51	4.6	5.9	6.4	6.82	8.3	9.3
L100I	8.40	0	9.1	7.6	7.53	NR	NR
K101E	9.91	6.9	10.1	8.9	7.53	NR	11.7
K101H	2.19	NR	NR	NR	1.64	1.3	NR
K101P	2.61	1.2	2	NR	1.99	NR	NR
K103N	NR	NR	59.7	NR	65.63	NR	53.9

Estudio/ Autor (p)	Tibotec DUETs	Poveda 1	Llibre	Virco Lab	Tibotec Monogra m	SHCS 2	ARCA
V106A	2.12	NR	NR	NR	1.44	NR	NR
V106I	4.38	2.5	2.6	3.5	10.94	NR	NR
V106M	1.08	NR	NR	NR	1.24	NR	NR
E138A	2.52	NR	NR	NR	7.5	NR	NR
E138G	0.73	NR	NR	NR	2.15	NR	NR
E138K	0.59	NR	NR	NR	1.55	NR	NR
E138Q	1.13	NR	NR	NR	1.3	NR	NR
V179D	2.12	0	NR	NR	6.6	NR	NR
V179E	1.53	NR	NR	NR	3.17	NR	NR
V179F	0.68	0	NR	NR	0.55	0	0.3
V179I	NR	NR	6	NR	NR	NR	NR
V179L	0.19	NR	NR	NR	0.51	NR	NR
V179M	0.16	NR	NR	NR	0.51	NR	NR
V179T	0.61	NR	NR	NR	0.99	NR	NR
Y181C	32.02	17.5	36.9	27.6	17.89	15	27
Y181F	0.07	NR	NR	NR	0.33	NR	NR
Y181I	1.48	0.4	3.6	NR	0.89	NR	NR
Y181V	0.89	0.3	NR	NR	0.47	0	1
Y188L	8.45	NR	6.1	NR	7.13	NR	NR
Y189I	3.81	NR	NR	NR	6.75	NR	NR
G190A	23.33	15.3	27	21.1	13.88	12.5	22.8
G190E	0.47	NR	NR	NR	0.35	NR	NR
G190Q	0.49	NR	NR	NR	0.29	NR	NR
G190S	3.72	1.9	3.9	4.3	2.92	NR	4.9
G190T	0	NR	NR	NR	0.13	NR	NR
H221Y	9.98	NR	NR	NR	8.1	NR	NR
P225H	3.32	NR	NR	NR	10.47	NR	NR
F227C	NR	NR	0.13	NR	NR	NR	NR
M230L	1.06	NR	0.8	NR	1.24	1.7	NR
K238N	0.66	NR	NR	NR	0.55	NR	NR
K238T	3.39	NR	NR	NR	4.8	NR	NR

Tabla 18. Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs y Etravirina en diferentes cohortes reportadas en la literatura.

Estudio/ Autor (p)	Kiertiburanakul 3
País	Tailandia
Ref.	65-66
n <i>pt/m</i>	184 (<i>pt</i>)
Muestreo	2000-2008
VIH- <i>e</i>	No (Primera falla)
INNTRs Exposición (%)	68 (NE)
Mutación	Prev(%)
MARs INNTRs	NR
MARs ETV	NR
MARs ETV \geq 3	NR
V90I	0
A98G	5.46
L100I	1.09
K101E	9.78
K101H	0
K101P	1.39
K103N	NR
V106A	NR
V106I	0
V106M	NR
E138A	0
E138G	NR
E138K	NR
E138Q	NR
V179D	2.7
V179E	NR
V179F	0
V179I	NR
V179L	NR
V179M	NR
V179T	0
Y181C	27.18
Y181F	NR
Y181I	0.53
Y181V	0.53
Y188L	NR
Y189I	NR
G190A	16.89
G190E	NR
G190Q	NR
G190S	2.72
G190T	NR
H221Y	NR
P225H	NR
F227C	NR
M230L	NR
K238N	NR
K238T	NR

ARCA: Antiretroviral Resistance Cohort Analysis.

Autor (p): Autor principal del estudio. E+N: Exposición a Efavirenz y Nevirapina.

Lab: Laboratory. *m*: Muestras de aislados Clínicos VIH-1.

MN: Multinacional (Tibotec, basado en muestras de 19 países de los estudios DUETs).

NE: No especificado. NR: No reportado. Prev: Prevalencia (prevalencias basadas en el numero de muestras con resistencia a INNTRs). *pt*: Paciente.

Ref: Referencia bibliográfica. V: población variable.

1. En una publicación del año 2008 (59), el mismo grupo Español, evaluó 40 muestras de aislados clínicos VIH-1 con antecedente de falla virológica a NVP o EFV y al menos una mutación asociada a resistencia a Etravirina, la prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina fue: V90I (5%), A98G (12.5%), L100I (2.5%), K101E (30%), V106I (12.5%), V179D (12.5%), Y181C (47.5%), G190A (47.5%) y G190S (17.5%) (El 70% de las muestras tenían menos de 3 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina).
2. SHCS: Swiss HIV Cohort Study. De los 6072 pacientes, 639 estaban recibiendo un INNTR en su tratamiento ARV en el momento del genotipo y 746 tenían exposición previa a INNTRs. Prevalencia de MARs ETV del 32.6% en pacientes con exposición previa a NVP o EFV y del 51.9% en pacientes que se encontraban fallando con NVP o EFV en el momento del genotipo. (Prevalencia global de MARs ETV en pacientes expuestos a INNTR de primera generación: 44.9%). La prevalencia específica de MARs reportada en la tabla corresponde a la de los pacientes que se encontraban fallando con NVP o EFV al momento del genotipo, esta era menor en pacientes con exposición previa a estos INNTRs: Y181C (5.0%), V90I (3.9%), y G190A (3.2%).
3. El mismo grupo Tailandés, reporto en el 2008 (65), una cohorte de 158 pacientes en falla virológica a primer esquema basado en INNTRs de primera generación, 84.2% de los pacientes habían recibido Nevirapina y 15.8% Efavirenz. La prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina fue del 82.9%. Las mutaciones más comunes asociadas a resistencia a Etravirina fueron Y181C/I/V (59.5%). El 41.8% tenían tres o más mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina.

Un grupo Brasileño, publicó recientemente la prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs de primera generación y Etravirina evaluando entre el año 2002 y 2006 genotipos de pacientes VIH experimentados. El 76.7% de la muestra correspondía a VIH-1 subtipo B. La prevalencia de mutaciones asociadas a Etravirina fue del 45% y solamente 11 pacientes (4.6%) tenían tres mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina. La mutación más frecuente asociada a resistencia a Etravirina fue la G190A/E (12.8%), las otras mutaciones presentaron frecuencias por debajo del 10%. (69)

PREVALENCIA DE COMBINACIONES DE MUTACIONES ASOCIADAS A RESISTENCIA A ETRAVIRINA.

En la cohorte Española de Poveda, et al (60) se reporto la prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina según el numero de estas en el genotipo de pacientes VIH experimentados: No MARs ETV 63.1%, una MAR ETV 22.2%, dos MARs ETV 10.1%, tres MARs ETV 4%, cuatro o más MARs ETV 0.6%; en los pacientes que tenían dos o más MARs ETV las mutaciones más frecuentes fueron: V90I (18.9%), A98G (17.1), K101E (39.2%), Y181C (68.7%), y G190A (67.3%). Otro grupo Español, Llibre, et al (61) reporta prevalencias mayores en cuanto al grupo de pacientes con tres MARs ETV 8.2%, y cuatro o más MARs ETV 1.14%. Las combinaciones de mutaciones más frecuentes reportadas en esta serie fueron: (Tabla 19)

Tabla 19. Cohorte Española. Prevalencia de combinaciones de mutaciones asociadas a resistencia a ETV en 1586 muestras de aislados clínicos VIH-1 entre en el año 1998 y el año 2006. (61)

MARs ETV combinaciones	Prevalencia (%)
Y181C + ≥2 MARs ETV	15.82
3 MARs ETV	8.1
K101E + ≥2 MARs ETV	6.62
L100I + ≥2 MARs ETV	6.55
Y181I + ≥2 MARs ETV	2.58
K101P + ≥2 MARs ETV	2.01
Y188L + ≥2 MARs ETV	1.76
G190S + ≥2 MARs ETV	1.2
≥4 MARs ETV (La mayoría presentaba la mutación Y181C 67%)	1.14
V179D + ≥2 MARs ETV	1.13
V179E/D/F o Y181I o G190S o M230L + 4 MARs ETV	0.75
M230L + ≥2 MARs ETV	0.4
V179E + ≥2 MARs ETV	0.31
V179F + ≥2 MARs ETV	0.31
Y181V + ≥2 MARs ETV	0.12
≥4 MARs INNTRs (La mayoría presentaba la mutación Y181C 60%)	6

El grupo Virco Lab Inc. (40) en el análisis de 226491 muestras de aislados clínicos VIH, reporta 89113 de estas con mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs, la proporción de pacientes con mutaciones asociadas a resistencia a ETV fue la siguiente: No MARs ETV: 40%, una MAR ETV: 36.7%, dos MARs ETV: 16%, y tres o más MARs ETV: 7.3%. En general, 60% tenían al menos una mutación asociada a resistencia a Etravirina; entre todas las muestras con 2 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina (n=14258), las combinaciones más frecuentes fueron: Y181C + G190A (27.1%), K101E + G190A (12.5%), and V90I + Y181C (7.0%). La combinación más frecuente de tres mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina fue K101E + Y181C + G190A (34%).

En la cohorte Italiana ARCA (64), El 68% de las muestras tenían MARs ETV; el 9.8% presentaban tres MARs ETV en su genotipo; la combinación más frecuente de MARs ETV en el caso de secuencias con al menos tres mutaciones relacionadas a Etravirina fue la G190A + Y181C + K101E.

En el análisis combinado de los estudios DUETs las combinaciones más frecuentes de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina en pacientes con exposición previa a Efavirenz o Nevirapina fueron la Y181C + G190A, K101E + G190A, y Y181C + V90I. (36) (40) (70)

RESISTENCIA A ETRAVIRINA POR SSG ALTOS ASOCIADOS A EXPOSICION PREVIA A NEVIRAPINA O EFAVIRENZ.

En la serie de Llibre et al (61) patrones mutacionales asociados con resistencia completa a Etravirina se encontraron en el 4.85% de las muestras, mientras que los asociados a resistencia intermedia se presentaron en el 26.3% de las muestras (prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina 31%).

En la cohorte Tailandesa (66), Se encontró un mayor uso de Nevirapina en el grupo con score Tibotec ≥ 2.5 (68%) con respecto al grupo con score Tibotec 0-2 (27.1%) con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). comparando Nevirapina y Efavirenz en un modelo de regresión logística univariado se encontró que los pacientes que utilizaron Nevirapina tenían un riesgo cuatro veces mayor de tener un Score Tibotec ≥ 2.5 con respecto a los pacientes que fallaron bajo un esquema de Efavirenz. (OR 3.63, IC95% 1.67-7.91, $p = 0.001$).

En la cohorte Italiana ARCA (64), el 31% de las secuencias genotípicas con MARs ETV tenían un score Tibotec > 2 e identificaron como predictores de resistencia genotípica a Etravirina con score Tibotec > 2 , a la exposición previa a Nevirapina: OR 1.76; IC95% 1.42-2.18; $p < 0.001$, y la exposición previa a Nevirapina y Efavirenz: OR 2.26; IC95% 1.05-4.88; $p = 0.038$, mientras que la exposición a Efavirenz no resultó ser un factor predictor de resistencia a Etravirina: OR 0.96; IC95% 0.78-1.17; $p = 0.665$. En cuanto al tiempo de exposición a INNTRs de primera generación y score Tibotec > 2 no se encontró significancia estadística, a pesar de la asociación con CD4 bajos y CV alta que indicaría mayor tiempo en falla virológica con INNTRs y la acumulación de mutaciones asociadas a resistencia que esto conllevaría.

Los grupos Tibotec y Monogram Bioscience, evaluaron la prevalencia de susceptibilidad genotípica y fenotípica a Etravirina encontrando en muestras para genotipos virales de rutina una prevalencia de resistencia a EFV o NVP del 36.7%; y teniendo en cuenta el score Monogram 67.2% de los resistentes a INNTRs de primera generación eran susceptibles a ETV (score Monogram 0-3), mientras que por score Tibotec el 67.5% de los resistentes a INNTRs de primera generación eran susceptibles a ETV (score Tibotec 0-2). (Tabla 20) (71)

Tabla 20. Prevalencia de resistencia a Etravirina* en genotipos virales de rutina con resistencia a INNTRs de primera generación, utilizando score Monogram, score Tibotec, y fold change por PhenoSense®. (n=5482) (71)

SSG/FC	Muestras (n)	Proporción de muestras (%)
Monogram		
0	2142	39.1
1	787	14.4
2	510	9.3
3	243	4.4
≤3	3682	67.2
4	735	13.4
5	502	9.2
≥6	563	10.3
Tibotec		
0	2469	45
0.5-1	857	15.6
1.5-2	372	6.8
≤2	3698	67.5
2.5-3.5	1335	24.4
4-4.5	216	3.9
5-5.5	132	2.4
≥6	101	1.8
Fold change		
<2.9	4187 (Mediana FC 0.9)	76.4
≥2.9-<10	709 (Mediana FC 5.0)	12.9
≥10	586 (Mediana FC 24.5)	10.7

*Sensibilidad a ETV definida por score Monogram 0-3, Tibotec 0-2, y fold change <2.9.

IMPACTO DE LA EXPOSICION PREVIA A INNTRS DE PRIMERA GENERACION EN LA RESPUESTA VIROLOGICA A ETRAVIRINA (ESTUDIOS CLINICOS).

En el análisis combinado de los estudios DUETs a la semana 96 en cuanto al uso previo de EFV o NVP no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con respuesta virológica (CV<50 copias/ml). (Tabla 21) (22)

Tabla 21. Análisis combinado estudios DUETs*. Respuesta virológica con CV<50 copias/ml a la semana 96, según el uso previo de EFV o NVP. (22)

Uso previo INNTRs	Grupo ETV CV<50 copias/ml (%)	Grupo Placebo CV<50 copias/ml (%)
Efavirenz		
Si	57	33
No	57	44
Nevirapina		
Si	56	37
No	59	35

* Respuesta global a la semana 96 en el grupo ETV 57% vs Placebo 36%.

Igualmente en el análisis combinado de los estudios DUETs a la semana 48 las tasas de respuesta virológica entre los pacientes con exposición previa a Nevirapina y Efavirenz fue del 61% en ambos grupos; y en el análisis de predicción de respuesta la exposición previa a Nevirapina no demostró ser un predictor de respuesta virológica a Etravirina ($p=0.603$). (72)

En España (73), se evaluó la respuesta virológica a esquemas de rescate con Etravirina en 122 pacientes VIH experimentados, de forma retrospectiva, tomando como desenlace primario carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 48. El 67.2% de los pacientes tuvieron exposición previa a Nevirapina, mientras que el 54.9% con Efavirenz. Los regímenes de base en la terapia de rescate incluyeron los siguientes antirretrovirales: Darunavir (80.3%), Raltegravir (62.3%), Maraviroc (9%), Lopinavir/Ritonavir (6.6%), y Atazanavir/Ritonavir (4.1%). A la semana 48 la respuesta virológica con carga viral menor de 50 copias/ml fue lograda en el 73% de los pacientes (IC95% 64-81%), en el análisis de intención a tratar esta proporción de respuesta virológica aumento a 82% (89/109). En el análisis univariado, la exposición previa a Efavirenz o Nevirapina no fueron predictores de fracaso virológico. [Exposición previa a EFV OR 0.85 IC95% (0.39–1.85), y exposición previa a NVP OR 1.0 IC95% (0.46–2.18)].

El no encontrar diferencias significativas en la respuesta virológica de los pacientes con y sin exposición previa a INNTRs de primera generación, se debe interpretar en un contexto muy específico de pacientes con un IP activo (DRV/r), un INTR con actividad parcial o completa, y algunos pacientes con T20 en el caso de DUET o un IP activo (DRV/r) y Raltegravir en el caso del estudio Español, esto implicaría un esquema con por lo menos 2 antirretrovirales activos, significando la proporción de pacientes con respuesta virológica más que la actividad en particular a ETV, la respuesta a un esquema completo.

Uno de los estudios que reafirma lo antes mencionado es el ANRS AC11 Resistance Study Group (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA) (55), donde se evaluaron los factores relacionados con respuesta virológica a Etravirina en pacientes VIH experimentados, de forma prospectiva a 199 pacientes VIH experimentados con exposición previa a INNTRs como terapia de rescate se les inicio Etravirina, un INTR, un IP reforzado, Enfuvirtide y/o Raltegravir, el desenlace primario fue la proporción de pacientes con disminución en su carga viral de al menos 1.5 Log(10) copias/ml y/o carga viral menor de 50 copias/ml a los 2 meses de tratamiento antirretroviral. En el régimen de base asociado a Etravirina los antirretrovirales principalmente utilizados fueron: INTR: Emtricitabina o Lamivudina 63%, Tenofovir 49%, y Abacavir 21%; IP/r: Darunavir/Ritonavir 79%; Raltegravir 73%, y Enfuvirtide 23%. Las mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina más frecuentemente encontradas en esta población VIH experimentada fueron: K101N, K103T, V179F, Y188C, G190C, F227C, y Y318F. La respuesta virológica global a 2 meses fue del 82%. La respuesta virológica a 2 meses fue mayor en el grupo con exposición previa a Efavirenz cuando se comparo con Nevirapina (91% vs 77% $p=0.03$). En el análisis multivariado, uno de los factores relacionados con respuesta virológica a Etravirina en esta población VIH experimentada fue un esquema antirretroviral de rescate con 2 o más medicamentos nuevos en combinación con Etravirina (OR 8, IC95% 2.6-24.5 $p=0.0003$).

IMPACTO DE MUTACIONES ESPECIFICAS Y COMBINACIONES ASOCIADAS A RESISTENCIA EN LA RESPUESTA VIROLÓGICA A ETRAVIRINA.

K103N Y RESPUESTA VIROLOGICA A ETRAVIRINA.

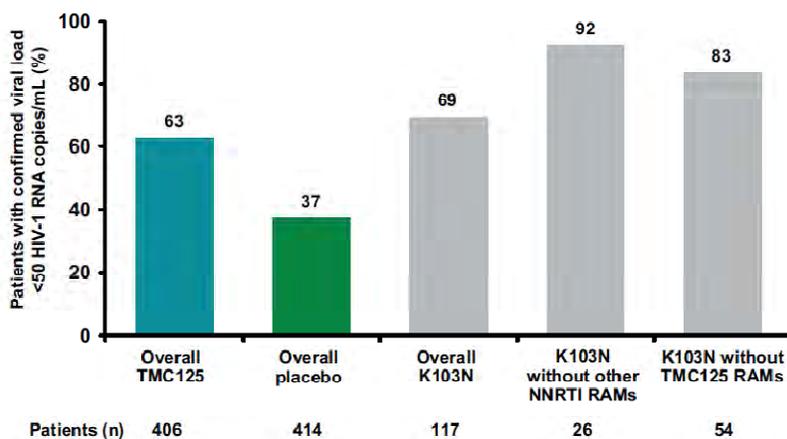
Es de anotar que la mutación K103N relacionada a resistencia a EFV y NVP se encuentra en el 40 a 60% de los pacientes que fallan bajo un esquema ARV con INNTRs, pero no se asocia a disminución de la respuesta virológica a ETV, e incluso en algunos estudios se le atribuye hipersusceptibilidad a ETV. En los estudios DUETs la mutación K103N fue la más prevalente mutación asociada a resistencia a INNTRs (n=388, 32%). En el análisis combinado de los estudios DUETs (36), la respuesta virológica a Etravirina con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24 en el subgrupo de pacientes con la mutación K103N excluyendo pacientes que descontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo, fue del 69% (versus 62% de respuesta virológica

global en el grupo Etravirina), lo cual estaría de acuerdo con estudios in vitro de susceptibilidad a Etravirina de cepas virales con la mutación K103N.

Estudios in vitro no han demostrado hipersusceptibilidad de cepas virales con la mutación K103N a Etravirina, en estos estudios se define hipersusceptibilidad a Etravirina como la reducción del fold change a Etravirina a 0.4 o menos, y el fold change a Etravirina con la mutación K103N presento una mediana de 1.18 que al comparar con el punto de corte biológico de 2.9, está por debajo de este pero no alcanza el criterio de hipersusceptibilidad; en el caso de INNTRs de primera generación la mutación K103N genera un importante incremento de los fold change (EFV 39-49 y NVP 43.5-156). (74) (77)

En subanálisis de los estudios DUETs, en el caso de pacientes que en su genotipo basal solo tenían la mutación K103N sin otra de las mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs la respuesta virológica a la semana 24 fue del 92%, en los pacientes con la mutación K103N y otras mutaciones para INNTRs excluyendo las 17 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina la respuesta virológica a la semana 24 fue del 83%. Grafica 7 (36)

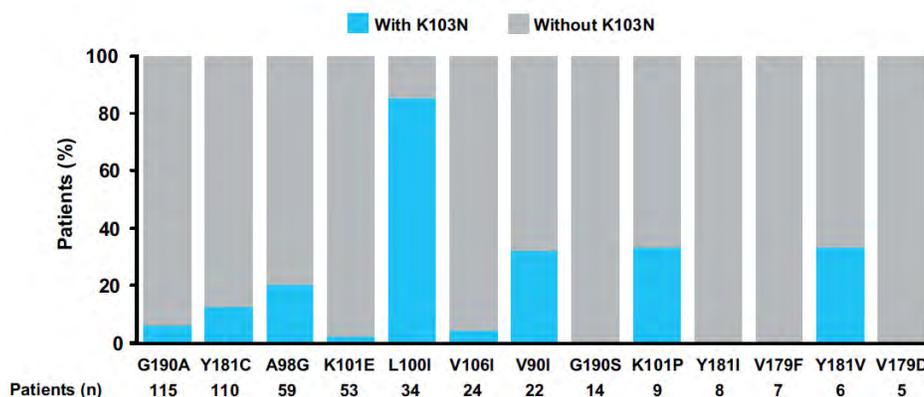
Grafica 7. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24 según la presencia de la mutación K103N y combinación con otras mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs, análisis excluyendo pacientes que discontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo en el esquema antirretroviral. (36)



Tomado de: Vingerhoets J, Clotet B, Peeters M, et al. Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to TMC125 (etravirine; ETR) in the DUET-1 and DUET-2 phase III clinical trials [poster no. P7.3/05]. 11th European AIDS Conference; 2007 Oct 24-27; Madrid.

Interesantemente una proporción importante de pacientes en los estudios DUETs que tenían la mutación K103N coexistían con la mutación L100I, la cual al igual que K103N emerge en fracasos virológicos a Efavirenz, a esta mutación en el score Tibotec se le asigna un factor de peso de 2.5 para una respuesta intermedia, y en Monogram con un peso de 4 igualmente implicaría susceptibilidad intermedia, pero a pesar de esto en el análisis combinado de los estudios DUETs a la semana 24 la respuesta virológica no se vio afectada, lo cual indicaría la importancia de utilizar Etravirina en el contexto de un régimen de base con dos antirretrovirales completamente activos (DUET o TRIO). (Grafica 8) (36)

Grafica 8. Análisis combinado estudios DUETs. Mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina coexistentes con la mutación K103N en los genotipos basales. (36)



Tomado de: Vingerhoets J, Clotet B, Peeters M, et al. Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to TMC125 (etravirine; ETR) in the DUET-1 and DUET-2 phase III clinical trials [poster no. P7.3/05]. 11th European AIDS Conference; 2007 Oct 24-27; Madrid.

El estudio Francés ANRS AC11 Resistance Study Group (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA) similar a los datos de DUETs, reporto mayor respuesta virológica en el subgrupo de pacientes con la mutación K103N (90% vs 76% p 0.00694) y en el análisis multivariado la presencia de K103N fue uno de los factores predictores de respuesta virológica (OR 2.4, IC95% 1.1-5.4 $p=0.03$). (55)

Los grupos Tibotec y Monogram Bioscience, evaluaron la prevalencia de susceptibilidad genotípica y fenotípica a Etravirina encontrando en muestras para genotipos virales de rutina una prevalencia de resistencia a EFV o NVP del 36.7%, y teniendo en cuenta el score Monogram 67.2% de los resistentes a INNTRs de primera generación eran susceptibles a ETV; específicamente, teniendo en cuenta aquellas muestras que tenían la mutación K103N, 76.9% eran susceptibles a ETV por score Monogram y 77.5% por score Tibotec, mientras que en aquellas sin la mutación K103N eran susceptibles a ETV el 48.6% por score Monogram y 48.2% por score Tibotec. (Tabla 22) (71)

Tabla 22. Prevalencia de resistencia a Etravirina* en genotipos virales de rutina con resistencia a INNTRs de primera generación según la presencia o ausencia de la mutación K103N, utilizando score Monogram, y fold change por PhenoSense®. (n=5482) (71)

Score Monogram	Muestras (n)	Proporción de muestras (%)	Fold change Mediana (IIC)
K103N PRESENTE (n=3598)			
0	1776	49.4	0.8 (0.5-1.0)
1	652	18.1	0.9 (0.6-1.2)
2	208	5.8	1.2 (0.8-1.9)
3	130	3.6	1.2 (0.8-2.3)
≤3	2766	76.9	-
4	387	10.8	4.3 (1.8-8.8)
5	248	6.9	5 (2.0-13.3)
≥6	197	5.5	11.6 (3.7-35.6)
K103N AUSENTE (n=1884)			
0	366	19.4	0.7 (0.4-0.9)
1	135	7.2	0.7 (0.4-1.1)
2	302	16	1.1 (0.7-2.0)
3	113	6	1.5 (1.0-2.9)
≤3	916	48.6	-
4	348	18.5	2.5 (1.4-5.5)
5	254	13.5	4.2 (2.0-10.2)
≥6	366	19.4	8.9 (3.0-30.6)

*Sensibilidad a ETV definida por score Monogram 0-3, y fold change <2.9.

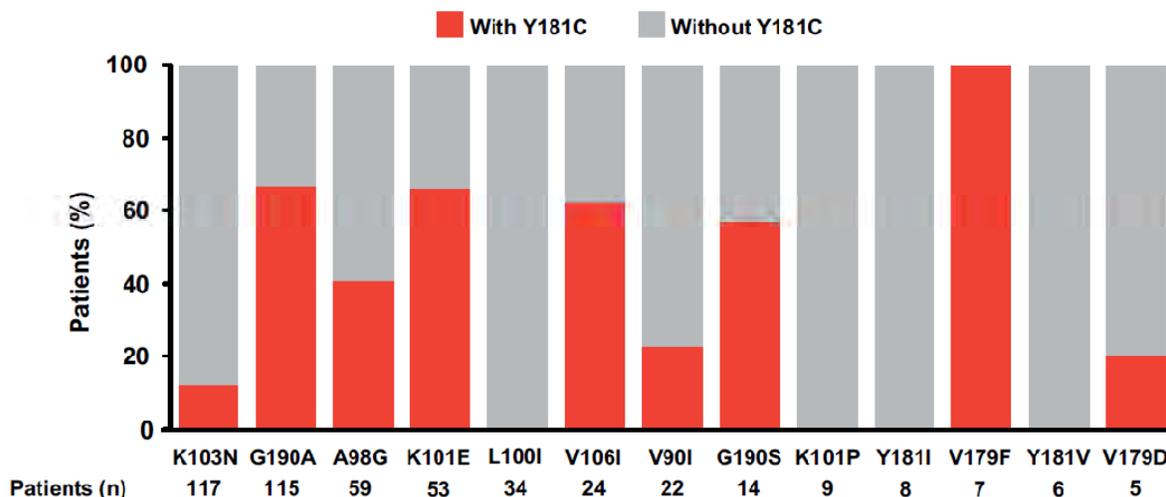
Y181C Y RESPUESTA VIROLOGICA A ETRAVIRINA.

La mutación Y181C por lo general es seleccionada por la exposición a Nevirapina y la prevalencia de esta en pacientes con falla virológica a esquemas con INNTRs de primera generación oscila entre el 4 y el 28%. (60)

A pesar de su alto factor de peso en los scores genotípicos, su presencia de forma aislada no comprometió la respuesta virológica en el análisis combinado de los estudios DUETs a la semana 24.

La mutación Y181C fue la que demostró la mejor correlación con una reducción lineal de la respuesta virológica a ETV con cada nueva mutación que se iba agregando. (Grafica 9 y Tabla 23) (36)

Grafica 9. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con la mutación Y181C en presencia de la K103N y otras mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina en los genotipos basales. (36)



Tomado de: Vingerhoets J, Clotet B, Peeters M, et al. Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to TMC125 (etravirine; ETR) in the DUET-1 and DUET-2 phase III clinical trials [poster no. P7.3/05]. 11th European AIDS Conference; 2007 Oct 24-27; Madrid.

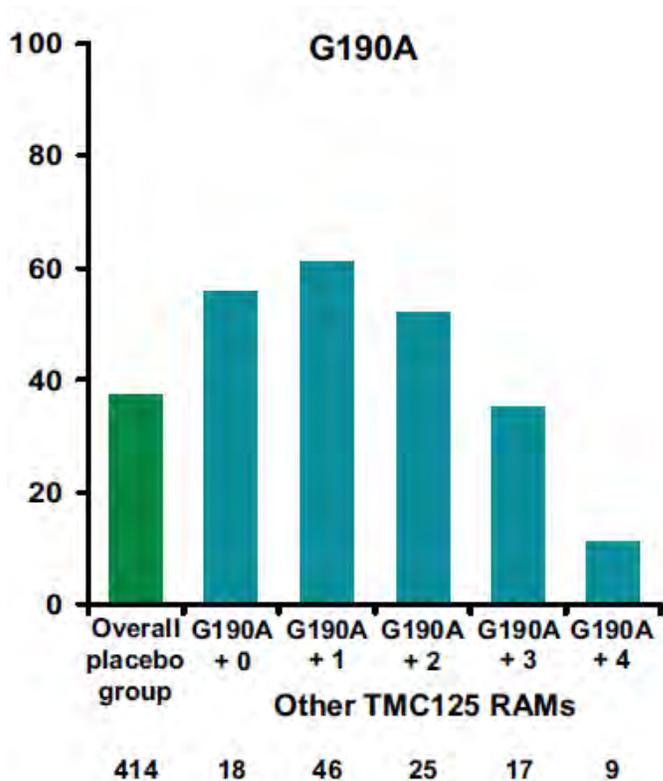
Tabla 23. Análisis combinado estudios DUETs. Respuesta virológica en el grupo Etravirina con carga viral menor a 50 copias/ml a la semana 24, según la presencia de la mutación Y181C y otras mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina. (36)

MARs ETRV	Número de pacientes n	CV<50 copias/ml a la semana 24 (%)
Respuesta global	414	62
Y181C sola	23	65.2
Y181C + 1 MAR	36	52.8
Y181C + 2 MARs (Y181C + K101E + G190A)	26	38.5
Y181C + 3 MARs	17	29.4
Y181C + 4 MARs	8	12.5

G190A Y RESPUESTA VIROLOGICA A ETRAVIRINA.

La mutación G190A emerge frecuentemente con la exposición a INNTRs de primera generación, sin embargo solo es considerada en el score Tibotec con un factor de peso de 1, en el score Monogram no es considerada una mutación de importancia. (Grafica 10) (36)

Grafica 10. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24, según la presencia de la mutación G190A y combinación con otras mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina, excluyendo pacientes que discontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo. (36)

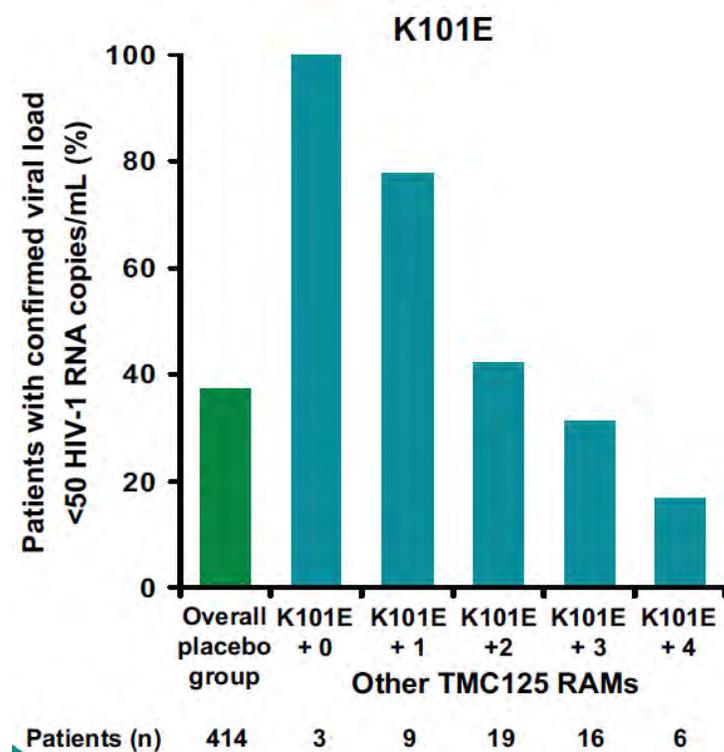


Tomado de: Vingerhoets J, Clotet B, Peeters M, et al. Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to TMC125 (etravirine; ETR) in the DUET-1 and DUET-2 phase III clinical trials [poster no. P7.3/05]. 11th European AIDS Conference; 2007 Oct 24-27; Madrid.

K101E Y RESPUESTA VIROLOGICA A ETRAVIRINA.

La mutación K101E es considerada en los scores genotípicos de susceptibilidad con un factor de peso de 1 en Tibotec y 2 en Monogram. (Grafica 11) (36)

Grafica 11. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24, según la presencia de la mutación K101E y combinación con otras mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina, excluyendo pacientes que discontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo. (36)

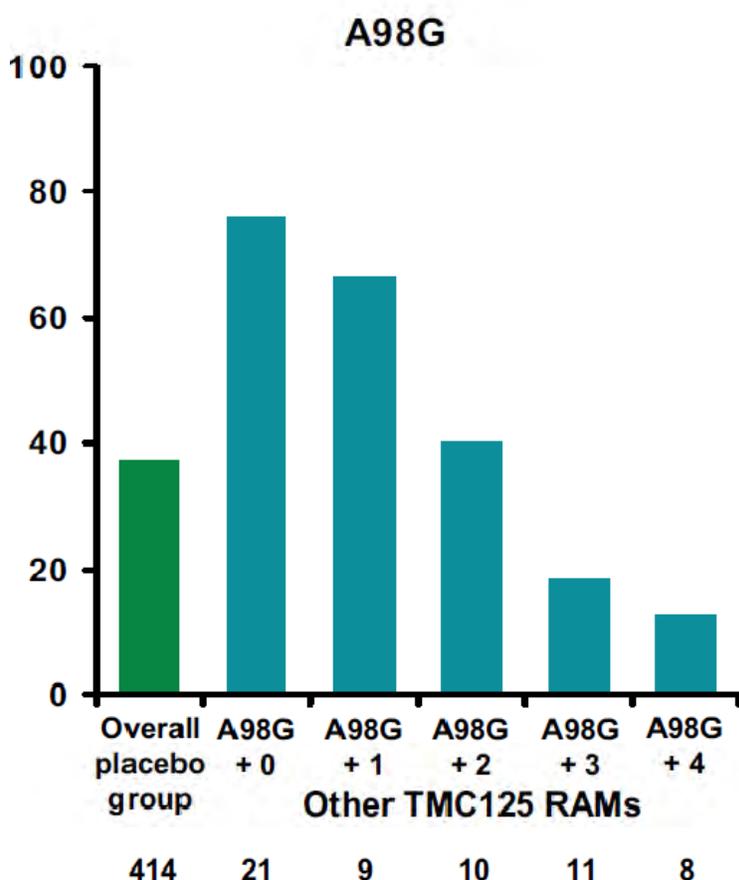


Tomado de: Vingerhoets J, Clotet B, Peeters M, et al. Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to TMC125 (etravirine; ETR) in the DUET-1 and DUET-2 phase III clinical trials [poster no. P7.3/05]. 11th European AIDS Conference; 2007 Oct 24-27; Madrid.

A98G Y RESPUESTA VIROLOGICA A ETRAVIRINA.

La mutación A98G solo es considerada en el score Tibotec con un factor de peso de 1, y no hace parte de la lista de mutaciones asociadas a resistencia de Etravirina en el score Monogram. (Grafica 12) (36)

Grafica 12. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24, según la presencia de la mutación A98G y combinación con otras mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina, excluyendo pacientes que descontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo. (36)



Tomado de: Vingerhoets J, Clotet B, Peeters M, et al. Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to TMC125 (etravirine; ETR) in the DUET-1 and DUET-2 phase III clinical trials [poster no. P7.3/05]. 11th European AIDS Conference; 2007 Oct 24-27; Madrid.

MUTACIONES EN EL CODON 138 Y ETRAVIRINA.

Las mutaciones en el codón 138 pueden generar importante discordancia entre los tres scores de susceptibilidad a Etravirina teniendo en cuenta que Tibotec solo considera la sustitución E138A dentro de su sistema de puntuación mientras que Monogram y Stanford consideran deletérea cualquier sustitución en esta posición (E138A/G/K/Q). Los investigadores de Virco confirmaron que las sustituciones E138A/G/Q se asocian a un impacto significativo sobre la resistencia a ETV. La presencia de E138A/G/Q asociada a otras mutaciones incrementa en más de 10 veces la resistencia a ETV. (83)

La mutación E138K aumenta los fold change de los INNTRs de la siguiente manera: Etravirina 3.8-3.9, Efavirenz 2.2-2.7, y Nevirapina 1.4-1.8. (84)

La tasa replicativa en cepas virales con la mutación E138K esta disminuida dos veces con respecto a la cepa salvaje (sin la mutación E138K). (84)

M230L Y ETRAVIRINA.

Otra mutación de resistencia a ETV caracterizada es la M230L, la cual en estudios in vitro aumenta el fold change para INNTRs con respecto a cepas salvajes (sin la mutación M230L) de la siguiente manera: Etravirina FC 3.4-13, Efavirenz FC 15.3-18, y Nevirapina FC 16.5-33. (77)

Sin embargo esta mutación disminuye la capacidad replicativa viral 8 veces con respecto a las cepas salvajes. (82)

Su prevalencia en pacientes VIH experimentados por lo general es menor del 2%, una de las explicaciones a la baja frecuencia de la mutación M230L es su capacidad para hipersensibilizar al virus a la acción de INTRs como Zidovudina y Lamivudina. (82)

MUTACIONES Y FOLD CHANGE DE ETRAVIRINA.

El impacto de las diferentes mutaciones y combinaciones en la actividad antirretroviral de la Etravirina se resume en la Tabla 24. (12)

Tabla 24. Impacto de las diferentes mutaciones y combinaciones sobre el fold change (FC) de Etravirina. (12) (15) (59) (82-83)

ETV MARs y combinaciones	FC
V90I	1.5
A98G	2.5
L100I	1.8
L100I + K103N	11
L100I + K103N + T386A	16
K101A	>3
K101E	1.7
K101H*	39.1
K101P	6.2 - >10
K101Q	>3
K103N	0.5
E138G	>3
E138K	3.8-3.9
E138Q	>3
V179D	2.6
V179F	>10
V179T	0.8
Y181C	3.9
Y181C + K103N + Y318F	11
Y181C + K103N + V179I	11
Y181C + K103N + L100I	43
Y181C + V179F	187
Y181C + V179F + F227C	888
Y181C + N348I + 399D	6.4-12.6
Y181I	12.5-13
Y181I + M230L	>=100
Y181I + E138K	51
Y181I + V179F	123
Y181T	>3
Y181V	17.4
G190A	0.8
G190S	0.2
F227C	>10
M230L	3.4-13
M230L + F227C	19
V106A + F227C	15
V106I + F227C	46
E399D	14.4

*La mutación K101H por lo general siempre se encuentra asociada a Y181C y G190A.

HIPERSUSCEPTIBILIDAD A ETRAVIRINA.

Otro elemento a considerar es la relación de ciertas mutaciones asociadas a resistencia de INTRs que generan hipersusceptibilidad (HS) a la ETV, sin embargo estas no han sido integradas en ningún score y se desconoce su significado clínico. (Tabla 25) (74-75)

Las mayores reducciones en el fold change a Etravirina se han reportado con las mutaciones K219N (FC de 0,19) y T215Y (FC de 0,36) cuando no coexistían con más de dos mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina. (75)

Tabla 25. Mutaciones de resistencia a INTRs asociadas a hipersusceptibilidad a la ETV. (74-75)

MARs INTRs HS ETV
M41L
D67N
T69D
T69N
K70R
L74I
L74V
V118I
H208Y
M184I
M184V
L210W
T215F
T215Y
K219N
K219Q
K219R

MUTACIONES ASOCIADAS A RESISTENCIA A ETRAVIRINA EN SUBPOBLACIONES VIRALES MINORITARIAS.

Otro elemento importante a discutir es la relevancia clínica de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs en subpoblaciones virales minoritarias no detectadas por los métodos convencionales. Recientemente se analizaron los primeros 240 residuos de la Transcriptasa reversa de 33 pacientes en cuyo genotipo convencional solo se identificaba la mutación K103N. Mediante el ultrasecuenciador 454 (Life Sciences, Roche) se encontró que 6 de 13 pacientes naïve tenían basalmente otra mutación frente a INNTRs, pero solo 1 de ellos con relevancia (V90I – 1.4% de la población viral) frente a ETV. En cambio, 9 de 20 pacientes (45%) con fracaso previo a NVP o EFV tenían mutaciones en subpoblaciones minoritarias frente a ETV (G190A/S, V90I, Y181C, K101E, L100I, V179D y V106I – 1-31% de la población viral). Este estudio demostró la presencia de mutaciones que comprometen la actividad de ETV en subpoblaciones virales minoritarias en pacientes con exposición y falla previa a INNTRs de primera generación, sin embargo se carece de estudios clínicos a la fecha que evalúen el impacto de estas en la respuesta virológica de los pacientes VIH experimentados con esquemas de rescate basados en Etravirina y se debe tener muy en cuenta la historia farmacológica previa en un paciente cuyo genotipo convencional solo demuestre la presencia de la mutación K103N. (76)

PERSISTENCIA DE MUTACIONES ASOCIADAS A RESISTENCIA A INNTRs LUEGO DE SUSPENDER PRESION FARMACOLOGICA.

Teniendo en cuenta el grupo de pacientes que tuvieron exposición previa a INNTRs, en la cohorte Suiza (63) se evaluó la persistencia de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina luego de suspender los INNTRs de primera generación en aquellos pacientes que tenían un genotipo con presión farmacológica y otro al menos treinta días después de suspender los INNTRs (n=87 pacientes), con un promedio de 897 días (IIC 356-1555 días) entre los dos genotipos, la prevalencia de mutaciones asociadas a Etravirina disminuyó después de suspender la exposición a INNTRs de 51.7% (IC95% 40.8–62.6%) a 34.5% (IC95% 24.6–45.4%, $p=0.032$). Comparando aquellos pacientes que suspendieron completamente la terapia antirretroviral con los que continuaron esta pero sin INNTRs, la prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina fue mayor en aquellos que continuaron terapia antirretroviral sin INNTRs (36.6%, IC95% 25.5–48.9%, n=71 versus 25%, IC95% 7.3–52.4%, n=16). En general, 55.6% de los pacientes (IC95% 40-70.4%) perdieron al menos una mutación asociada a resistencia a Etravirina luego de suspender los INNTRs de primera generación.

POLIMORFISMOS Y RESISTENCIA A ETRAVIRINA.

En varios estudios se han descrito polimorfismos naturales asociados a resistencia a Etravirina como son: V90I, A98G, E138A y V179D/T. (37) (63) (69) Estos polimorfismos se encuentran en mayor frecuencia en VIH-1 subtipos no B y formas recombinantes circulantes (CRFs). (78-79) La mutación V106M es seleccionada por Efavirenz en VIH-1 subtipo C, mientras que es un polimorfismo natural en los subtipos B. (80) La mutación V179I es un polimorfismo frecuente en VIH-1 subtipo A, pero no es considerada en los scores genotípicos de susceptibilidad de Etravirina. (81)

VIH-1 SUBTIPOS NO B Y RESPUESTA VIROLOGICA A ETRAVIRINA (ESTUDIOS CLINICOS).

La actividad in vitro de Etravirina puede variar de acuerdo a los diferentes grupos y subtipos de VIH-1, siendo menor en las cepas del grupo O. (12)

En el análisis combinado de los estudios DUETs (22) la respuesta virológica con carga viral menor de 50 copias/ml fue similar en los pacientes con virus VIH-1 grupos B y grupos no B, sin embargo la muestra de pacientes con infección por virus VIH-1 grupo no B era relativamente pequeña (6.2% de los pacientes del estudio) lo cual puede limitar las conclusiones a este respecto. Similares resultados presento la Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS). (55)

Tablas, graficas y figuras del marco teórico.

Tablas del marco teórico.

Tabla 1. Mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina en el análisis combinado de los estudios DUETs 2007.

Tabla 2. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24 según mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs excluyendo pacientes que descontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo, y fold change a Etravirina en una cepa VIH-1 con una mutación específica dirigida (SDM). Las mutaciones fueron seleccionadas si la respuesta virológica era menor de 51.9% y/o Etravirina FC SDM >3.

Tabla 3. Análisis combinado estudios DUETs. Mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina: Prevalencia, Fold change, y peso específico en el score genotípico.

Tabla 4. Score Tibotec (SSG ETV). Factor de peso genotípico relativo de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina (17 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina).

Tabla 5. Análisis combinado estudios DUETs. Respuesta virológica con carga viral <50 copias/ml a la semana 24, 48, y 96 según el score Tibotec de susceptibilidad genotípica a Etravirina (SSG ETV).

Tabla 6. Score Monogram. Factor de peso genotípico específico de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina (30 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina).

Tabla 8. Puntos de corte clínicos para Etravirina según los diferentes estudios y metodologías para determinar la CI50.

Tabla 9. Análisis combinado estudios DUETs. Respuesta virológica con CV <50 copias/ml a la semana 24, 48, y 96 según los puntos de corte clínicos de Etravirina excluyendo pacientes que descontinuaron el estudio antes de la semana 24 por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron T20 de novo.

Tabla 10. Score Monogram optimizado. Factor de peso genotípico específico de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina (37 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina).

Tabla 11. Comparación entre score Monogram optimizado y Monogram original (sensibilidad para detectar ETV con FC ≥ 2.9).

Tabla 12. Score Stanford*. Mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina y puntos asignados en la base de datos de Stanford (40 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina).

Tabla 13. Score Stanford. Score genotípico y susceptibilidad a Etravirina.

Tabla 14. Evaluación de concordancia entre los scores genotípicos Monogram y Tibotec, y el fold change a Etravirina en un panel de 4248 aislados clínicos VIH-1 con resistencia a INNTRs.

Tabla 15. Scores susceptibilidad a Etravirina. Predicción de respuesta virológica a ETV a la semana 24 en los pacientes de los estudios DUETs.

Tabla 16. Patrones de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina que se asocian a discordancia entre el score Tibotec y el score Monogram.

Tabla 17. Mutaciones de resistencia a INNTRs seleccionadas por la exposición a EFV y NVP.

Tabla 18. Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs y Etravirina en diferentes cohortes reportadas en la literatura.

Tabla 19. Cohorte Española. Prevalencia de combinaciones de mutaciones asociadas a resistencia a ETV en 1586 muestras de aislados clínicos VIH-1 entre en el año 1998 y el año 2006.

Tabla 20. Prevalencia de resistencia a Etravirina en genotipos virales de rutina con resistencia a INNTRs de primera generación, utilizando score Monogram, score Tibotec, y fold change por PhenoSense®. (n=5482)

Tabla 21. Análisis combinado estudios DUETs. Respuesta virológica con CV<50 copias/ml a la semana 96, según el uso previo de EFV o NVP.

Tabla 22. Prevalencia de resistencia a Etravirina en genotipos virales de rutina con resistencia a INNTRs de primera generación según la presencia o ausencia de la mutación K103N, utilizando score Monogram, y fold change por PhenoSense®. (n=5482)

Tabla 23. Análisis combinado estudios DUETs. Respuesta virológica en el grupo Etravirina con carga viral menor a 50 copias/ml a la semana 24, según la presencia de la mutación Y181C y otras mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina.

Tabla 24. Impacto de las diferentes mutaciones y combinaciones sobre el fold change (FC) de Etravirina.

Tabla 25. Mutaciones de resistencia a INTRs asociadas a hipersusceptibilidad a la ETV.

Graficas del marco teórico.

Grafica 1. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml (Respuesta virológica) hasta la semana 96. Análisis basado en intención a tratar y tiempo a pérdida de respuesta virológica (ITT – TLOVR).

Grafica 2. Análisis combinado estudios DUETs. Cambio en el recuento de los CD4/mm³ con respecto al valor basal (Respuesta inmunológica) hasta la semana 96. Análisis basado en intención a tratar (ITT).

Grafica 3. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24 según las diferentes mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina. (Excluyendo pacientes que descontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo).

Grafica 4. Análisis combinado estudios DUETs. Relación entre el score Tibotec de susceptibilidad genotípica a Etravirina y la proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24. (Excluyendo pacientes que descontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo).

Grafica 5. Análisis combinado estudios DUETs. Comparación entre los sistemas de score genotípicos de susceptibilidad a Etravirina basada en la respuesta virológica a la semana 24 en una curva ROC.

Grafica 6. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml en el grupo Etravirina a la semana 24 según el número de mutaciones acumuladas asociadas a resistencia a Etravirina excluyendo pacientes que descontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo en el esquema antirretroviral. (Evaluación realizada con las 13 mutaciones descritas en el análisis del año 2007).

Grafica 7. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24 según la presencia de la mutación K103N y combinación con otras mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs, análisis excluyendo pacientes que descontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo en el esquema antirretroviral.

Grafica 8. Análisis combinado estudios DUETs. Mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina coexistentes con la mutación K103N en los genotipos basales.

Grafica 9. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con la mutación Y181C en presencia de la K103N y otras mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina en los genotipos basales.

Grafica 10. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24, según la presencia de la mutación G190A y combinación con otras mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina, excluyendo pacientes que discontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo.

Grafica 11. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24, según la presencia de la mutación K101E y combinación con otras mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina, excluyendo pacientes que discontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo.

Grafica 12. Análisis combinado estudios DUETs. Proporción de pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 24, según la presencia de la mutación A98G y combinación con otras mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina, excluyendo pacientes que discontinuaron el estudio por razones diferentes a la falla virológica y aquellos que utilizaron Enfuvirtide de novo.

Figuras del marco teórico.

Figura 1. Mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs (IAS).

JUSTIFICACION.

México no se aleja del creciente aumento en el número de casos nuevos de infección por VIH que se registra a nivel mundial en los últimos años, esto conllevaría a un mayor número de pacientes en tratamiento antirretroviral, con aumento de la población VIH experimentada, y la necesidad de terapias de rescate por falla virológica.

En la población VIH experimentada en falla virológica se requiere construir un esquema con tres fármacos activos, dentro de los cuales tendríamos: Darunavir, Tipranavir, Raltegravir, Maraviroc, Etravirina, Enfuvirtide y en algunos casos Tenofovir como único inhibidor nucleósido de la enzima Transcriptasa reversa activo o parcialmente activo.

La posibilidad de utilizar un inhibidor no nucleósido como Etravirina depende especialmente de la exposición previa a Efavirenz o Nevirapina y del conocimiento de la epidemiología de la resistencia secundaria a inhibidores no nucleósidos de Transcriptasa reversa; sin embargo en la actualidad en México se desconoce la prevalencia y factores asociados a resistencia genotípica a Etravirina en la población VIH experimentada, información que es de suma importancia para los clínicos y los comités de resistencia a antirretrovirales como el CORESAR.

OBJETIVOS.

Primario.

Caracterizar la población VIH experimentada en México con resistencia a Inhibidores no nucleósidos de la Transcriptasa reversa de primera generación y resistencia genotípica a Etravirina.

Secundarios.

1. Describir las características de la población VIH experimentada en México con resistencia a INNTRs.
2. Determinar la prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs de primera generación y Etravirina en la población VIH experimentada en México.
3. Determinar la prevalencia de resistencia genotípica a Etravirina en la población VIH experimentada en México.
4. Determinar los factores asociados con resistencia genotípica a Etravirina en la población VIH experimentada en México.
5. Determinar las mutaciones asociadas a resistencia genotípica a Etravirina seleccionadas por los INNTRs de primera generación en la población VIH experimentada en México.
6. Determinar la relación de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs y Etravirina no incluidas en el score Monogram y la resistencia VIH a Etravirina por score Monogram en la población VIH experimentada en México.
7. Determinar las mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina coexistentes con la mutación K103N en la población VIH experimentada en México.
8. Determinar la relación de mutaciones en la Transcriptasa reversa asociadas a resistencia a INTRs con la resistencia genotípica a Etravirina en la población VIH experimentada en México.

METODOLOGIA.

1. Diseño del estudio:

Estudio de Cohorte retrolectiva.

2. Población del estudio:

Pacientes con infección por VIH, con falla virológica al menos a dos esquemas de tratamiento antirretroviral, cuyos casos fueron presentados al Comité Nacional de Resistencias a Antirretrovirales (CORESAR) (que incluye pacientes de la Secretaría de Salud) en el período comprendido del 8 de noviembre, 2008 al 25 de noviembre, 2010 y al Grupo GUIAR (que incluye pacientes de la Secretaría de Salud, IMSS, ISSSTE y otros sistemas de Salud) del 27 de marzo 2009 al 20 de mayo 2010.

2.1 Criterios de inclusión:

2.1.1 Pacientes con infección por VIH, con por lo menos dos Combinaciones antirretrovirales en falla virológica (Carga viral > 50 copias a los 6 meses o más de haber iniciado tratamiento).

2.1.2 Pacientes con genotipo amplificable que fueron presentados al CORESAR o al Grupo GUIAR para su análisis.

2.2 Criterios de exclusión:

2.2.1 Uso previo de Etravirina al último genotipo.

2.2.2 Uso previo de Delavirdina al último genotipo.

2.2.3 No exposición previa a Nevirapina y/o Efavirenz al último genotipo.

2.2.4 Exposición previa a Nevirapina y/o Efavirenz pero ausencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs en el último genotipo.

3. Recolección de datos:

-Para cada paciente se recolectaron las características demográficas, parámetros inmunológicos y bioquímicos, pruebas de resistencia genotípica y regímenes de tratamientos previos y actuales, los cuales están consignados en formato único de tanto CORESAR y GUIAR que es diligenciado por el médico responsable de presentar el caso ante estos comités.

-Los genotipos fueron realizados con secuencias poblacionales en muestras plasmáticas con un sistema de genotipo comercial (Viroseq para CORESAR y Trugene para GUIAR).

4. Definición de variables del estudio:

4.1 Resistencia Genotípica a Etravirina:

Tomando como base el Score Monogram, se definió como VIH susceptible a Etravirina aquel paciente con puntuación de 0 a 3 teniendo en cuenta las mutaciones reportadas en su último genotipo; si la puntuación era mayor de 3 se considero VIH resistente a Etravirina.

SCORE MONOGRAM

1	2	3	4
V90I	K101E	E138A	L100I
K101H	V106A	E138G	K101P
V106M	E138K	V179E	Y181C
E138Q	V179L	G190Q	Y181I
V179D	Y188L	M230L	Y181V
V179F		K238N	
V179M			
Y181F			
V189I			
G190E			
G190T			
H221Y			
P225H			
K238T			

VIH resistente a Etravirina: Score Monogram ≥ 4
VIH sensible a Etravirina: Score Monogram 0-3

4.2 Tiempo de evolución de la infección por VIH:

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

4.3 Tiempo de uso de antirretrovirales:

Tiempo transcurrido en meses desde la fecha de inicio hasta la fecha de suspensión de un determinado antirretroviral o la fecha del último genotipo. En el caso de varios periodos se realizara la sumatoria de cada uno de estos.

4.4 Tiempo de no uso de antirretrovirales:

Tiempo transcurrido en meses desde la fecha de suspensión de un determinado antirretroviral hasta la fecha del último genotipo.

5. Análisis estadístico:

Todos los datos fueron almacenados en una base de datos construida para tal fin en Excel® y fueron procesados usando los programas estadísticos SPSS®16.0, EPIDAT®3, y STATA®11.

Se hizo un análisis descriptivo de todos los pacientes incluidos en el estudio, presentando los datos cuantitativos como mediana e intervalo intercuartilar, y los datos cualitativos como frecuencia absoluta y porcentaje.

Las variables categóricas se compararon empleando la prueba de Chi² con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher según aplicara, la U de Mann Whitney se usó para comparar las variables continuas (no mostraron distribución normal).

Se realizó un análisis de componentes principales en el que se incluyeron todas las variables con valores de $p < 0.05$ con el objeto de identificar las variables a incluir en el análisis multivariado.

Con el fin de controlar factores confusores e interacciones, las variables identificadas en el análisis de componentes principales fueron incluidas en un modelo multivariado en el que se usó el método enter.

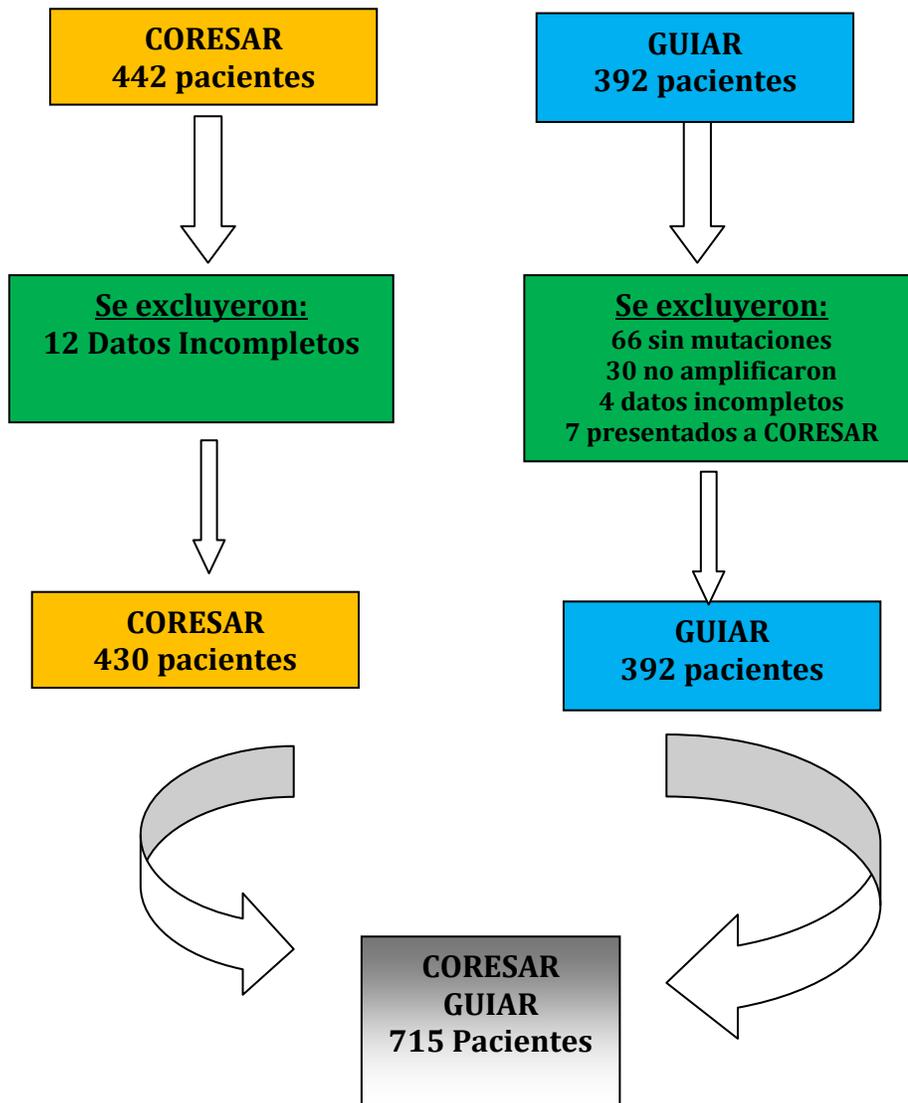
Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Los datos se presentan con valor de p y razón de momios con intervalo de confianza del 95%.

Resultados.

1. Población evaluada.

1.1 Población general. (Figura 1)

Figura 1. Población general estudiada discriminada según procedencia de CORESAR o GUIAR y número de pacientes excluidos especificándose la causa de exclusión del estudio.



1.2 Comparación entre los pacientes de CORESAR y los pacientes de GUIAR. (Tabla 1)

Tabla 1. Características generales de los pacientes de CORESAR y GUIAR.

Característica	CORESAR (n=430)	GUIAR (n=285)	<i>p</i>
Edad en años <i>md</i> (IIC)	39.0 (78)	41.0 (69)	<0.01
Sexo masculino n (%)	358 (83.3)	239 (83.9)	0.91
Tiempo evolución del VIH <i>md</i> (IIC)	103.5 (304)	110.5 (1110)	0.10
Carga viral para VIH copias/ml <i>md</i> (IIC)	37710 (2'859.945)	25100 (782.348)	0.16
Recuento de linfocitos T CD4/mm ³ <i>md</i> (IIC)	193 (1793)	185 (1605)	0.84
Buena adherencia reportada n (%)	128 (29.8)	113 (39.6)	<0.01
Coinfección			
Hepatitis B n (%)	12 (2.8)	8 (2.8)	0.83
Hepatitis C n (%)	9 (2.1)	6 (2.1)	0.80
Tuberculosis en tratamiento con Rifampicina n (%)	15 (3.5)	12 (4.2)	0.69
Número de INTRs utilizados <i>md</i> (IIC)	4.0 (7)	4.0 (7)	0.29
Número de INNTRs utilizados <i>md</i> (IIC)	1.0 (2)	1.0 (2)	0.02
Número de IPs utilizados <i>md</i> (IIC)	2.0 (6)	2.0 (5)	0.76

1.3 Pacientes excluidos.

- Pacientes con exposición a Etravirina: 5 pacientes.
- Pacientes sin exposición a Efavirenz o Nevirapina: 151 pacientes.
- Pacientes con exposición a Efavirenz o Nevirapina pero sin mutaciones asociadas a resistencia a estos antirretrovirales: 110 pacientes.
- Total pacientes excluidos: 266 pacientes.
- Total pacientes incluidos: 449 pacientes.

1.4 Comparación entre los pacientes incluidos y los pacientes excluidos. (Tabla 2)

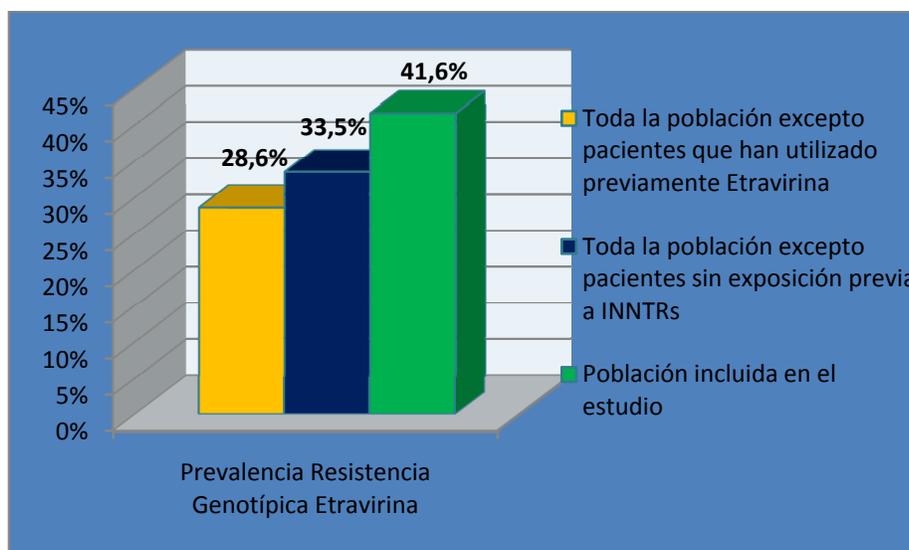
Tabla 2. Características generales de los pacientes excluidos e incluidos en el análisis.

Característica	Pacientes Incluidos (n=449)	Pacientes Excluidos (n=266)	p
Edad en años <i>md</i> (IIC)	39.0 (67)	41.0 (79)	0.02
Sexo masculino n (%)	360 (80.2)	237 (89.1)	<0.01
Tiempo evolución del VIH <i>md</i> (IIC)	104.0 (304)	110.5 (1112)	0.11
Carga viral para VIH copias/ml <i>md</i> (IIC)	30.050 (2'859.945)	34.300 (888.603)	0.68
Recuento de linfocitos T CD4/mm ³ <i>md</i> (IIC)	184.0 (1793)	197.5 (1605)	0.33
Buena adherencia reportada n (%)	142 (31.6)	99 (37.2)	0.13
Coinfección			
Hepatitis B n (%)	12 (2.7)	8 (3.0)	0.81
Hepatitis C n (%)	9 (2.0)	6 (2.3)	0.82
Tuberculosis en tratamiento con Rifampicina n (%)	20 (4.5)	7 (2.6)	0.27
Número de INTRs utilizados <i>md</i> (IIC)	5 (7)	4 (6)	<0.01
Número de INNTRs utilizados <i>md</i> (IIC)	1 (1)	0 (2)	<0.01
Número de IPs utilizados <i>md</i> (IIC)	2 (6)	2 (6)	<0.01

2. Prevalencia de resistencia a Etravirina en la población evaluada. (Grafica 1)

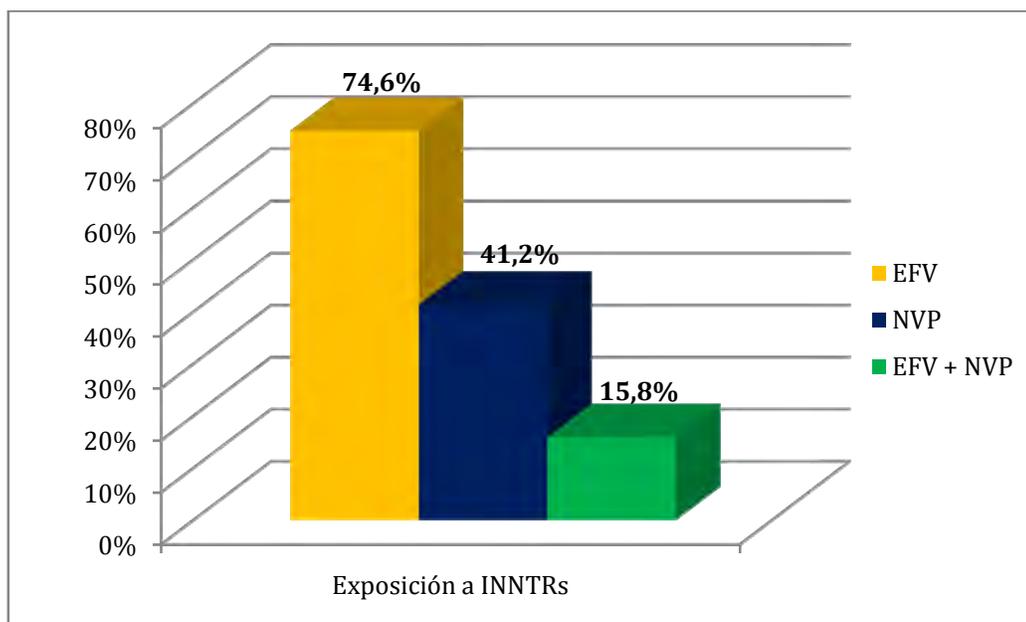
- Prevalencia de resistencia a Etravirina en toda la población, excepto aquellos pacientes que han utilizado previamente Etravirina (n= 203/710): 28.6% (Población ETV).
- Prevalencia de resistencia a Etravirina en toda la población, excepto pacientes que han utilizado previamente Etravirina y aquellos que nunca han sido expuestos a Efavirenz y/o Nevirapina (n= 187/559): 33.5% (Población No INNTR)
- Prevalencia de resistencia a Etravirina en la población incluida (excepto los pacientes que han utilizado previamente Etravirina, pacientes que nunca han sido expuestos a Efavirenz y/o Nevirapina, y aquellos pacientes que han tenido tratamientos antirretrovirales con INNTRs de primera generación pero que en su último genotipo no presentan mutaciones asociadas a resistencia de INNTRs (n = 187/449): 41.6% (Población estudiada).

Grafica 1. Prevalencia de resistencia genotípica a Etravirina en la población evaluada.



3. Prevalencia de exposición a INNTRs de primera generación en la población estudiada. (Grafica 2)

Grafica 2. Prevalencia de exposición a INNTRs de primera generación en la población estudiada* (n=449).



*algunos pacientes han utilizado Efavirenz y Nevirapina.

4. Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs de primera generación y Etravirina en la población estudiada. (Tabla 3,4, y 5) (Grafica 3 y 4)

Tabla 3. Prevalencia de mutaciones* asociadas a resistencia a INNTRs de primera generación y Etravirina en la población estudiada (n=449).

Mutación	Frecuencia (%)
103N	204 (45.4)
181C	103 (22.9)
190A	86 (19.2)
108I	61 (13.6)
100I	52 (11.6)
179I	40 (8.9)
101E	38 (8.5)
90I	36 (8.0)
225H	27 (6.0)
188L	26 (5.8)
106I	26 (5.8)
101Q	24 (5.3)
179E	23 (5.1)
98G	23 (5.1)
179D	20 (4.5)
190S	19 (4.2)
101H	9 (2.0)
103S	9 (2.0)
106A	8 (1.8)
138A	8 (1.8)
188H	8 (1.8)
101P	7 (1.6)
179T	7 (1.6)
181I	7 (1.6)
227L	7 (1.6)
230L	7 (1.6)
190E	6 (1.3)
106M	6 (1.3)
190Q	5 (1.1)
101I	4 (0.9)
138G	4 (0.9)
189I	4 (0.9)
221Y	2 (0.4)
179L	2 (0.4)
138K	1 (0.2)
138Q	1 (0.2)
179F	1 (0.2)
181V	1 (0.2)
179M	1 (0.2)
181F	0 (0)
238N	0 (0)
238T	0 (0)
318F	0 (0)
190T	0 (0)

*Se evaluaron 43 mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs.

Grafica 3. Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs de primera generación y Etravirina en la población estudiada (n=449).

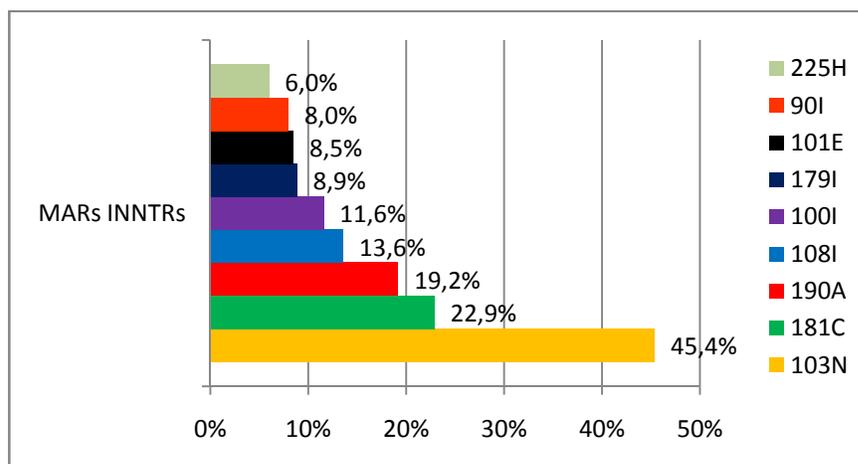


Tabla 4. Prevalencia de mutaciones* asociadas a resistencia a Etravirina incluidas en el score Monogram en la población estudiada (n=449).

Mutación	Frecuencia (%)
181C	103 (22.9)
100I	52 (11.6)
101E	38 (8.5)
90I	36 (8.0)
225H	27 (6.0)
188L	26 (5.8)
179E	23 (5.1)
179D	20 (4.5)
101H	9 (2.0)
106A	8 (1.8)
138A	8 (1.8)
101P	7 (1.6)
181I	7 (1.6)
230L	7 (1.6)
190E	6 (1.3)
106M	6 (1.3)
190Q	5 (1.1)
138G	4 (0.9)
189I	4 (0.9)
221Y	2 (0.4)
179L	2 (0.4)
138K	1 (0.2)
138Q	1 (0.2)
179F	1 (0.2)
181V	1 (0.2)
179M	1 (0.2)
181F	0 (0)
238N	0 (0)
238T	0 (0)
190T	0 (0)

*El score Monogram evalúa 30 mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina.

Grafica 4. Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina incluidas en el score Monogram en la población estudiada (n=449).

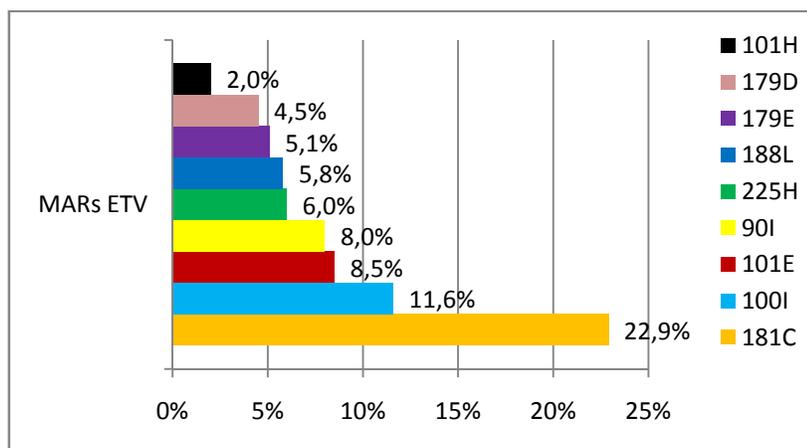


Tabla 5. Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina según el factor de peso genotípico en el score Monogram en la población estudiada (n=449).

Score 4		Score 3		Score 2		Score 1	
Mutación	(%)	Mutación	(%)	Mutación	(%)	Mutación	(%)
Y181C	22.9	V179E	5.1	K101E	8.5	V90I	8.0
L100I	11.6	E138A	1.8	Y188L	5.8	P225H	6.0
K101P	1.6	M230L	1.6	V106A	1.8	V179D	4.5
Y181I	1.6	G190Q	1.1	V179L	0.4	K101H	2.0
Y181V	0.2	E138G	0.9	E138K	0.2	V106M	1.3
-	-	K238N	0.0	-	-	G190E	1.3
-	-	-	-	-	-	V189I	0.9
-	-	-	-	-	-	H221Y	0.4
-	-	-	-	-	-	V179F	0.2
-	-	-	-	-	-	E138Q	0.2
-	-	-	-	-	-	V179M	0.2
-	-	-	-	-	-	Y181F	0.0
-	-	-	-	-	-	G190T	0.0
-	-	-	-	-	-	K238T	0.0

5. Características generales de la población incluida en el estudio según la susceptibilidad a Etravirina (n=449). (Tabla 6)

Tabla 6. Características generales de la población incluida en el estudio según la susceptibilidad a Etravirina (n=449).

Característica	Resistente ETV (n=187)	Susceptible ETV (n=262)	p
Edad en años <i>md</i> (IIC)	40.0 (66)	39.0 (66)	0.15
Sexo masculino n (%)	148 (79.1)	212 (80.9)	0.66
Tiempo evolución del VIH <i>md</i> (IIC)	101.0 (238)	106.0 (304)	0.19
Carga viral para VIH copias/ml <i>md</i> (IIC)	47.800 (999.937)	22.154 (2'859.945)	0.01
Recuento de linfocitos T CD4 /mm ³ <i>md</i> (IIC)	155.0 (1.790)	214.0 (997)	0.02
Buena adherencia reportada n (%)	58 (31.0)	84 (32.1)	0.81
Coinfección			
Hepatitis B n (%)	5 (2.7)	7 (2.7)	0.98
Hepatitis C n (%)	4 (2.1)	5 (1.9)	0.87
Tuberculosis en tratamiento con Rifampicina n (%)	9 (4.8)	11 (4.2)	0.74

6. Tratamiento antirretroviral al momento del ultimo genotipo según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada (n=449). (Tabla 7)

Tabla 7. Tratamiento antirretroviral al momento del ultimo genotipo según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada (n=449)*.

Esquema ARV	Resistente ETV (n=187)	Susceptible ETV (n=262)	p	OR (IC95%)
INTR + IP	79 (42.2)	136 (51.9)	0.05	0.68 (0.46-0.99)
INTR + INNTR	78 (41.7)	74 (28.2)	<0.01	1.82 (1.22-2.70)
3INTR	9 (4.8)	13 (5.0)	0.88	0.97 (0.42-2.26)
INTR + INNTR + IP	14 (7.5)	15 (5.7)	0.58	1.33 (0.64-2.79)
Otros*	4 (2.1)	19 (7.4)	0.02	0.28 (0.10-0.80)

*Uso de inhibidores de integrasa o de fusión, uso de dos INTRs únicamente, uso de IP con INNTR, uso de dos IPs únicamente.

+8 pacientes se encontraban sin tratamiento antirretroviral al momento del último genotipo.

7. Historia de antirretrovirales según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada (n=449). (Tabla 8, 9, y 10)

Tabla 8. Historia de exposición a INNTRs de primera generación según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada (n=449).

Antirretroviral	Resistente ETV (n=187)	Susceptible ETV (n=262)	p	OR (IC95%)
Usó alguna vez EFV n (%)	124 (66.3)	211 (80.5)	<0.01	0.48 (0.31-0.73)
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	19.0 (150)	21.0 (126)	0.66	-
Tiempo de no uso EFV <i>md</i> (IIC)	25.0 (88)	28.5 (113)	0.37	-
Usó alguna vez NVP n (%)	95 (50.8)	90 (34.4)	<0.01	1.97 (1.35-2.89)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	18.4 (90)	19.0 (199)	0.66	-
Tiempo de no uso NVP <i>md</i> (IIC)	35.0 (104)	41.5 (109)	0.89	-
Tiempo de uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	22.5 (150)	23.5 (199)	0.85	-
Uso de INNTRs en esquema actual n (%)	93 (49.7)	99 (37.8)	0.02	1.63 (1.11-2.38)
Uso de EFV en esquema actual n (%)	55 (29.4)	88 (33.6)	0.41	0.82 (0.55-1.23)
Uso de NVP en esquema actual n (%)	38 (20.3)	12 (4.6)	<0.01	5.31 (2.72-10.38)
Uso de EFV y NVP n (%)	32 (17.1)	39 (14.9)	0.61	1.18 (0.71-1.96)
Uso primero de EFV n (%)	9 (4.8)	10 (3.8)	0.78	1.27 (0.52-3.12)
Uso primero de NVP n (%)	19 (10.2)	26 (9.9)	0.94	1.03 (0.55-1.90)

Tabla 9. Historia de exposición a IPs e INTRs según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada (n=449).

Antirretroviral	Resistente (n=187)	Susceptible (n=262)	p	OR (IC95%)
Uso actual IP n (%)	97 (51.9)	165 (63.0)	0.02	0.63 (0.43-0.93)
Uso alguna vez de IP n (%)	163 (87.2)	245 (93.5)	0.03	0.47 (0.25-0.90)
Número de IPs usados md (IIC)	2.0 (6)	2.0 (5)	0.05	-
Tiempo total de IPs md (IIC)	56.0 (233)	60.0 (171)	0.48	-
Número total de INTRs md (IIC)	5.0 (7)	5.0 (7)	0.09	-
Tiempo total de INTRs md (IIC)	76.7 (236)	85.0 (260)	0.02	-

Tabla 10. Historia de antirretrovirales en primer esquema según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada (n=449).

Antirretrovirales en primer esquema	Resistente (n=187)	Susceptible (n=262)	p	OR (IC95%)
Pacientes con primer esquema IP n (%)	102 (54.5)	118 (45.0)	0.06	1.46 (1.00-2.13)
Pacientes con primer esquema INNTRs n (%)	37 (19.8)	84 (32.1)	<0.01	0.52 (0.34-0.81)
EFV en primer esquema n (%)	22 (11.8)	53 (20.2)	0.03	0.53 (0.31-0.90)
NVP en primer esquema n (%)	15 (8.0)	31 (11.8)	0.25	0.65 (0.34-1.23)
No IP no INNTR en primer esquema n (%)	47 (25.5)	68 (26.6)	0.90	0.95 (0.62-1.46)

8. Mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada (n=449). (Tabla 11)

Tabla 11. Mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada (n=449).

Mutaciones	Resistente ETV (n=187) n (%)	Susceptible ETV (n=262) n (%)	p	OR (IC95%)
103N	89 (47.6)	115 (43.9)	0.50	1.16 (0.80-1.69)
181C	103 (55.1)	0 (0)	<0.01	-
190A	50 (26.7)	36 (13.7)	<0.01	2.29 (1.42-3.69)
108I	24 (12.8)	37 (14.1)	0.80	0.90 (0.52-1.55)
100I	52 (27.8)	0 (0)	<0.01	-
179I	17 (9.1)	23 (8.8)	0.96	1.04 (0.54-1.99)
101E	25 (13.4)	13 (5.0)	<0.01	2.96 (1.49-5.88)
90I	15 (8.0)	21 (8.0)	0.86	1.00 (0.51-1.98)
225H	10 (5.3)	17 (6.5)	0.76	0.81 (0.37-1.79)
106I	12 (6.4)	14 (5.3)	0.78	1.21 (0.56-2.65)
188L	7 (3.7)	19 (7.3)	0.17	0.50 (0.21-1.18)
101Q	16 (8.6)	8 (3.1)	0.02	2.97 (1.27-6.93)
179E	13 (7.0)	10 (3.8)	0.21	1.88 (0.82-4.30)
98G	8 (4.3)	14 (5.5)	0.97	0.90 (0.39-2.07)

9. Exposición a INNTRs de primera generación y mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina en la población estudiada (n=449). (Tabla 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, y 27)

Tabla 12. Exposición a INNTRs de primera generación y K103N en la población estudiada (n=449).

Factor	K103N (+) (n=204)	K103N (-) (n=245)	p	OR (IC95%)
Uso actual INNTR n (%)	105 (51.5)	87 (35.5)	<0.01	1.93 (1.32-2.81)
Uso EFV y NVP n (%)	36 (17.6)	35 (14.3)	0.40	1.29 (0.78-2.13)
Primero NVP n (%)	23 (11.3)	22 (9.0)	0.52	1.29 (0.70-2.37)
Primero EFV n (%)	9 (4.4)	10 (4.1)	0.95	1.09 (0.44-2.65)
Tiempo uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	23.4 (150)	23.0 (199)	0.35	-
Uso actual EFV n (%)	88 (43.1)	55 (22.4)	<0.01	2.62 (1.74-3.94)
Usó alguna vez EFV n (%)	176 (86.3)	159 (64.9)	<0.01	3.40 (2.11-5.46)
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	22.0 (150)	19.4 (111)	0.06	-
Tiempo no uso EFV <i>md</i> (IIC)	25.0 (104)	30.0 (113)	0.23	-
Uso actual NVP n (%)	18 (8.8)	32 (13.1)	0.20	0.64 (0.35-1.18)
Usó alguna vez NVP n (%)	64 (31.4)	121 (49.4)	<0.01	0.47 (0.32-0.69)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	17.0 (95)	20.5 (199)	0.11	-
Tiempo no uso NVP <i>md</i> (IIC)	34.0 (108)	44.0 (110)	0.19	-

Tabla 13. Exposición a INNTRs de primera generación y Y181C en la población estudiada (n=449).

Factor	181C (+) (n=103)	181C (-) (n=346)	p	OR (IC95%)
Uso actual INNTR n (%)	49 (47.6)	143 (41.3)	0.31	1.29 (0.83-2.00)
Uso EFV y NVP n (%)	22 (21.4)	49 (14.2)	0.11	1.64 (0.95-2.87)
Primero NVP n (%)	15 (14.6)	30 (8.7)	0.12	1.80 (0.93-3.46)
Primero EFV n (%)	5 (4.9)	14 (4.0)	0.78	1.21 (0.44-3.32)
Tiempo uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	25.0 (98)	22.0 (199)	0.43	-
Uso actual EFV n (%)	18 (17.5)	125 (36.1)	<0.01	0.37 (0.22-0.65)
Usó alguna vez EFV n (%)	48 (46.6)	287 (82.9)	<0.01	0.18 (0.11-0.29)
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	18.0 (76)	21.0 (150)	0.47	-
Tiempo no uso EFV <i>md</i> (IIC)	26.0 (86)	27.0 (113)	0.85	-
Uso actual NVP n (%)	31 (30.1)	19 (5.5)	<0.01	7.41 (3.99-13.77)
Usó alguna vez NVP n (%)	77 (74.8)	108 (31.2)	<0.01	6.52 (3.97-10.72)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	19.0 (90)	18.0 (199)	0.33	-
Tiempo no uso NVP <i>md</i> (IIC)	33.5 (104)	42.0 (109)	0.91	-

Tabla 14. Exposición a INNTRs de primera generación y G190A en la población estudiada (n=449).

Factor	190A (+) (n=86)	190A (-) (n=363)	p	OR (IC95%)
Uso actual INNTR n (%)	40 (46.5)	152 (41.9)	0.51	1.21 (0.75-1.93)
Uso EFV y NVP n (%)	21 (24.4)	50 (13.8)	0.02	2.02 (1.14-3.58)
Primero NVP n (%)	19 (22.1)	26 (7.2)	<0.01	3.68 (1.94-6.98)
Primero EFV n (%)	2 (2.3)	17 (4.7)	0.50	0.48 (0.00-1.93)
Tiempo uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	25.0 (126)	22.2 (199)	0.37	-
Uso actual EFV n (%)	23 (26.7)	120 (33.1)	0.32	0.74 (0.44-1.25)
Usó alguna vez EFV n (%)	49 (57.0)	286 (78.8)	<0.01	0.36 (0.22-0.58)
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	24.1 (76)	27.5 (150)	0.58	-
Tiempo no uso EFV <i>md</i> (IIC)	27.4 (70)	34.9 (113)	0.25	-
Uso actual NVP n (%)	17 (19.8)	33 (9.1)	0.01	2.46 (1.31-4.64)
Usó alguna vez NVP n (%)	58 (67.4)	127 (35.0)	<0.01	3.85 (2.34-6.38)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	26.4 (95)	27.5 (199)	0.73	-
Tiempo no uso NVP <i>md</i> (IIC)	49.4 (105)	40.0 (102)	0.12	-

Tabla 15. Exposición a INNTRs de primera generación y V108I en la población estudiada (n=449).

Factor	108I (+) (n=61)	108I (-) (n=388)	p	OR (IC95%)
Uso actual INNTR n (%)	38 (62.3)	154 (39.7)	<0.01	2.51 (1.45-4.36)
Uso EFV y NVP n (%)	15 (24.6)	56 (14.4)	0.07	1.93 (1.02-3.67)
Primero NVP n (%)	11 (18.0)	34 (8.8)	0.04	2.29 (1.11-4.76)
Primero EFV n (%)	3 (4.9)	16 (4.1)	1.00	1.25 (0.38-4.17)
Tiempo uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	28.8 (104)	31.4 (199)	0.34	-
Uso actual EFV n (%)	34 (55.7)	109 (28.1)	<0.01	3.22 (1.86-5.57)
Usó alguna vez EFV n (%)	56 (91.8)	279 (71.9)	<0.01	4.38 (1.76-10.87)
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	26.2 (98)	27.1 (150)	0.56	-
Tiempo no uso EFV <i>md</i> (IIC)	27.9 (77)	34.9 (113)	0.55	-
Uso actual NVP n (%)	4 (6.6)	46 (11.8)	0.28	0.52 (0.19-1.45)
Usó alguna vez NVP n (%)	20 (32.8)	165 (42.5)	0.20	0.66 (0.38-1.16)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	18.7 (90)	28.1 (199)	0.05	-
Tiempo no uso NVP <i>md</i> (IIC)	39.5 (100)	43.2 (109)	0.54	-

Tabla 16. Exposición a INNTRs de primera generación y L100I en la población estudiada (n=449).

Factor	100I (+) (n=52)	100I (-) (n=397)	p	OR (IC95%)
Uso actual INNTR n (%)	26 (50.0)	166 (41.8)	0.33	1.39 (0.78-2.47)
Uso EFV y NVP n (%)	4 (7.7)	67 (16.9)	0.11	0.41 (0.15-1.13)
Primero NVP n (%)	2 (3.8)	43 (10.8)	0.14	0.33 (0.00-1.27)
Primero EFV n (%)	1 (1.9)	18 (4.5)	0.71	0.41 (0.00-2.49)
Tiempo uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	18.9 (148)	24.0 (199)	0.31	-
Uso actual EFV n (%)	25 (48.1)	118 (29.7)	0.01	2.19 (1.23-3.91)
Usó alguna vez EFV n (%)	51 (98.1)	284 (71.5)	<0.01	20.3 (2.8-148.6)
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	18.7 (147)	21.0 (126)	0.98	-
Tiempo no uso EFV <i>md</i> (IIC)	13.0 (66)	28.0 (113)	0.01	-
Uso actual NVP n (%)	1 (1.9)	49 (12.3)	0.02	0.14 (0.00-0.82)
Usó alguna vez NVP n (%)	8 (15.7)	178 (44.6)	<0.01	0.13 (0.05-0.32)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	18.7 (27)	18.5 (199)	0.74	-
Tiempo no uso NVP <i>md</i> (IIC)	38.5 (71)	39.4 (110)	0.98	-

Tabla 17. Exposición a INNTRs de primera generación y V179I en la población estudiada (n=449).

Factor	179I (+) (n=40)	179I (-) (n=409)	p	OR (IC95%)
Uso actual INNTR n (%)	13 (32.5)	179 (43.8)	0.23	0.62 (0.31-1.22)
Uso EFV y NVP n (%)	2 (5.0)	69 (16.9)	0.07	0.26 (0.00-1.00)
Primero NVP n (%)	0 (0)	45 (10.9)	0.02	0.00 (0.00-0.82)
Primero EFV n (%)	2 (5.1)	16 (3.9)	0.68	1.21 (0.00-4.93)
Tiempo uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	18.0 (95)	24.0 (199)	0.04	-
Uso actual EFV n (%)	9 (22.5)	134 (32.8)	0.25	0.60 (0.28-1.27)
Usó alguna vez EFV n (%)	26 (65.0)	309 (75.6)	0.20	0.60 (0.31-1.18)
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	15.5 (74)	20.5 (150)	0.21	-
Tiempo no uso EFV <i>md</i> (IIC)	28.5 (99)	26.0 (104)	0.55	-
Uso actual NVP n (%)	4 (10.0)	46 (11.2)	1.00	0.88 (0.31-2.48)
Usó alguna vez NVP n (%)	16 (40.0)	169 (41.3)	0.99	0.95 (0.49-1.82)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	17.0 (95)	18.9 (199)	0.51	-
Tiempo no uso NVP <i>md</i> (IIC)	38.0 (52)	39.4 (110)	0.60	-

Tabla 18. Exposición a INNTRs de primera generación y K101E en la población estudiada (n=449).

Factor	101E (+) (n=38)	101E (-) (n=411)	p	OR (IC95%)
Uso actual INNTR n (%)	19 (50.0)	173 (42.1)	0.44	1.38 (0.71-2.65)
Uso EFV y NVP n (%)	5 (13.2)	66 (16.1)	0.82	0.79 (0.31-2.04)
Primero NVP n (%)	5 (12.8)	40 (9.7)	1.00	0.75 (0.24-2.41)
Primero EFV n (%)	2 (5.3)	17 (4.1)	1.00	1.29 (0.00-5.24)
Tiempo uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	24.0 (80)	22.7 (199)	0.74	-
Uso actual EFV n (%)	13 (34.2)	130 (31.6)	0.89	1.12 (0.56-2.24)
Usó alguna vez EFV n (%)	26 (68.4)	309 (75.2)	0.47	0.72 (0.35-1.45)
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	20.0 (68)	20.0 (150)	0.95	-
Tiempo no uso EFV <i>md</i> (IIC)	32.0 (65)	27.0 (113)	0.72	-
Uso actual NVP n (%)	6 (15.8)	44 (10.7)	0.49	1.56 (0.64-3.86)
Usó alguna vez NVP n (%)	17 (44.7)	168 (40.9)	0.77	1.17 (0.61-2.27)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	20.7 (77)	18.7 (199)	0.29	-
Tiempo no uso NVP <i>md</i> (IIC)	61.0 (101)	38.5 (109)	0.25	-

Tabla 19. Exposición a INNTRs de primera generación y V90I en la población estudiada (n=449).

Factor	90I (+) (n=36)	90I (-) (n=413)	p	OR (IC95%)
Uso actual INNTR n (%)	16 (44.4)	176 (42.6)	0.97	1.08 (0.55-2.12)
Uso EFV y NVP n (%)	7 (19.4)	64 (15.5)	0.70	1.32 (0.57-3.07)
Primero NVP n (%)	4 (11.1)	41 (9.9)	0.77	1.13 (0.40-3.24)
Primero EFV n (%)	3 (8.3)	16 (3.9)	0.19	2.26 (0.67-7.66)
Tiempo uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	20.5 (81)	24.0 (199)	0.19	-
Uso actual EFV n (%)	10 (27.8)	133 (32.2)	0.72	0.81 (0.38-1.70)
Usó alguna vez EFV n (%)	27 (75.0)	308 (74.6)	0.89	1.02 (0.47-2.21)
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	18.0 (47)	21.0 (150)	0.21	-
Tiempo no uso EFV <i>md</i> (IIC)	31.5 (100)	27.0 (113)	0.30	-
Uso actual NVP n (%)	6 (16.2)	44 (10.7)	0.41	1.68 (0.68-4.15)
Usó alguna vez NVP n (%)	16 (44.4)	169 (40.9)	0.81	1.16 (0.59-2.27)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	21.5 (71)	18.0 (199)	0.84	-
Tiempo no uso NVP <i>md</i> (IIC)	35.0 (101)	40.2 (109)	0.88	-

Tabla 20. Exposición a INNTRs de primera generación y P225H en la población estudiada (n=449).

Factor	225H (+) (n=27)	225H (-) (n=422)	p	OR (IC95%)
Uso actual INNTR n (%)	14 (51.9)	178 (42.2)	0.43	1.48 (0.69-3.17)
Uso EFV y NVP n (%)	5 (18.5)	66 (15.6)	0.60	1.23 (0.46-3.25)
Primero NVP n (%)	2 (7.4)	43 (10.2)	1.00	0.71 (0.00-2.79)
Primero EFV n (%)	3 (11.1)	16 (3.8)	0.10	3.17 (0.93-10.96)
Tiempo uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	36.0 (98)	22.0 (199)	0.12	-
Uso actual EFV n (%)	13 (48.1)	130 (30.8)	0.10	2.09 (0.97-4.49)
Usó alguna vez EFV n (%)	27 (100)	308 (73.0)	<0.01	-
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	28.9 (98)	20.0 (150)	0.04	-
Tiempo no uso EFV <i>md</i> (IIC)	18.7 (64)	27.0 (113)	0.12	-
Uso actual NVP n (%)	1 (3.7)	49 (11.6)	0.34	0.29 (0.00-1.75)
Usó alguna vez NVP n (%)	6 (22.2)	180 (42.6)	0.02	0.31 (0.12-0.80)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	30.0 (44)	18.4 (199)	0.72	-
Tiempo no uso NVP <i>md</i> (IIC)	22.0 (48)	41.5 (110)	0.08	-

Tabla 21. Exposición a INNTRs de primera generación y V106I en la población estudiada (n=449).

Factor	106I (+) (n=26)	106I (-) (n=423)	p	OR (IC95%)
Uso actual INNTR n (%)	10 (38.5)	182 (43.0)	0.80	0.83 (0.37-1.83)
Uso EFV y NVP n (%)	2 (7.7)	69 (16.3)	0.40	0.43 (0.00-1.67)
Primero NVP n (%)	0 (0)	45 (10.6)	0.10	0.00 (0.00-1.34)
Primero EFV n (%)	2 (7.7)	17 (4.0)	0.30	1.99 (0.00-8.25)
Tiempo uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	27.0 (120)	22.0 (199)	0.32	-
Uso actual EFV n (%)	7 (26.9)	136 (32.2)	0.74	0.78 (0.33-1.85)
Usó alguna vez EFV n (%)	17 (65.4)	318 (75.2)	0.38	0.62 (0.27-1.41)
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	22.0 (120)	20.0 (113)	0.59	-
Tiempo no uso EFV <i>md</i> (IIC)	23.0 (70)	27.5 (113)	0.44	-
Uso actual NVP n (%)	3 (11.5)	47 (11.1)	1.00	1.04 (0.32-3.40)
Usó alguna vez NVP n (%)	11 (42.3)	174 (41.1)	0.93	1.05 (0.48-2.30)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	27.0 (46)	18.0 (199)	0.31	-
Tiempo no uso NVP <i>md</i> (IIC)	22.5 (52)	41.0 (110)	0.16	-

Tabla 22. Exposición a INNTRs de primera generación y Y188L en la población estudiada (n=449).

Factor	188L (+) (n=26)	188L (-) (n=423)	p	OR (IC95%)
Uso actual INNTR n (%)	13 (50.0)	179 (42.3)	0.57	1.36 (0.67-2.96)
Uso EFV y NVP n (%)	8 (30.8)	63 (14.9)	0.06	2.54 (1.08-5.97)
Primero NVP n (%)	5 (19.2)	40 (9.5)	0.17	2.28 (0.85-6.18)
Primero EFV n (%)	1 (3.8)	18 (4.3)	1.00	0.90 (0.00-5.55)
Tiempo uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	33.0 (94)	22.0 (199)	0.33	-
Uso actual EFV n (%)	13 (50.0)	130 (30.7)	0.07	2.25 (1.03-4.92)
Usó alguna vez EFV n (%)	23 (8.5)	312 (73.8)	0.15	2.73 (0.85-8.68)
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	26.0 (70)	20.0 (150)	0.20	-
Tiempo no uso EFV <i>md</i> (IIC)	23.0 (50)	27.0 (113)	0.79	-
Uso actual NVP n (%)	0 (0)	50 (11.8)	0.10	0.00 (0.00-1.18)
Usó alguna vez NVP n (%)	11 (42.3)	174 (41.1)	0.93	1.05 (0.48-2.30)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	9.5 (21)	19.0 (199)	<0.01	-
Tiempo no uso NVP <i>md</i> (IIC)	58.0 (78)	38.0 (110)	0.16	-

Tabla 23. Exposición a INNTRs de primera generación y K101Q en la población estudiada (n=449).

Factor	101Q (+) (n=24)	101Q (-) (n=425)	p	OR (IC95%)
Uso actual INNTR n (%)	10 (41.7)	182 (42.8)	0.92	0.95 (0.42-2.15)
Uso EFV y NVP n (%)	3 (12.5)	68 (16.0)	1.00	0.75 (0.23-2.43)
Primero NVP n (%)	3 (12.5)	42 (9.9)	0.72	1.30 (0.40-4.29)
Primero EFV n (%)	0 (0)	19 (4.5)	0.61	0.00 (0.00-3.90)
Tiempo uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	49.0 (65)	38.0 (110)	0.40	-
Uso actual EFV n (%)	8 (33.3)	135 (31.8)	0.95	1.07 (0.46-2.52)
Usó alguna vez EFV n (%)	16 (66.7)	319 (75.1)	0.50	0.66 (0.28-1.56)
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	16.0 (59)	21.0 (150)	0.99	-
Tiempo no uso EFV <i>md</i> (IIC)	25.5 (22)	27.0 (113)	0.55	-
Uso actual NVP n (%)	2 (8.3)	48 (11.3)	1.00	0.71 (0.01-0.91)
Usó alguna vez NVP n (%)	11 (45.8)	174 (40.9)	0.79	1.22 (0.55-2.74)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	23.0 (56)	18.0 (199)	0.49	
Tiempo no uso NVP <i>md</i> (IIC)	49.0 (65)	38 (110)	0.16	

Tabla 24. Exposición a INNTRs de primera generación y V179E en la población estudiada (n=449).

Factor	179E (+) (n=26)	179E (-) (n=423)	p	OR (IC95%)
Uso actual INNTR n (%)	10 (43.5)	182 (42.7)	0.88	1.03 (0.45-2.36)
Uso EFV y NVP n (%)	6 (26.1)	65 (15.3)	0.27	1.96 (0.77-5.02)
Primero NVP n (%)	2 (8.7)	43 (10.1)	1.00	0.85 (0.00-3.39)
Primero EFV n (%)	2 (8.7)	17 (4.0)	0.25	2.29 (0.56-9.57)
Tiempo uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	26.0 (98)	22.4 (199)	0.99	
Uso actual EFV n (%)	8 (34.8)	135 (31.7)	0.94	1.15 (0.49-2.72)
Usó alguna vez EFV n (%)	20 (87.0)	315 (73.9)	0.22	2.35 (0.73-7.54)
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	21.0 (51)	20.0 (150)	0.92	-
Tiempo no uso EFV <i>md</i> (IIC)	49.0 (72)	26.0 (113)	0.08	-
Uso actual NVP n (%)	2 (8.7)	48 (11.3)	1.00	0.75 (0.00-2.98)
Usó alguna vez NVP n (%)	9 (39.1)	176 (41.3)	0.99	0.91 (0.40-2.11)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	12.0 (40)	19.0 (199)	0.03	-
Tiempo no uso NVP <i>md</i> (IIC)	30.0 (75)	40.2 (110)	0.57	-

Tabla 25. Exposición a INNTRs de primera generación y A98G en la población estudiada (n=449).

Factor	98G (+) (n=23)	98G (-) (n=426)	p	OR (IC95%)
Uso actual INNTR n (%)	12 (52.2)	180 (42.3)	0.47	1.49 (0.65-3.39)
Uso EFV y NVP n (%)	4 (17.4)	67 (15.7)	0.77	1.13 (0.39-3.28)
Primero NVP n (%)	3 (13.0)	42 (9.9)	0.49	1.37 (0.42-4.53)
Primero EFV n (%)	1 (4.3)	18 (4.2)	1.00	1.03 (0.00-6.38)
Tiempo uso INNTRs <i>md</i> (IIC)	23.0 (199)	23.0 (199)	0.84	-
Uso actual EFV n (%)	8 (34.8)	135 (31.7)	0.94	1.15 (0.49-2.72)
Usó alguna vez EFV n (%)	14 (60.9)	321 (75.4)	0.19	0.51 (0.22-1.18)
Tiempo uso EFV <i>md</i> (IIC)	21.0 (64)	20.0 (150)	0.64	-
Tiempo no uso EFV <i>md</i> (IIC)	19.0 (30)	27.0 (113)	0.11	-
Uso actual NVP n (%)	4 (17.4)	46 (10.8)	0.31	1.74 (0.59-5.11)
Usó alguna vez NVP n (%)	13 (56.5)	172 (40.4)	0.19	1.92 (0.84-4.39)
Tiempo uso NVP <i>md</i> (IIC)	19.0 (56)	18.4 (199)	0.99	-
Tiempo no uso NVP <i>md</i> (IIC)	55.0 (105)	39.0 (109)	0.20	-

Tabla 26. Exposición a INNTRs de primera generación y combinación de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina en la población estudiada (n=449).

Factor	181C/190A (+) (n=45) n (%)	181C/190A (-) (n=404) n (%)	p	OR (IC95%)
Usó alguna vez EFV	22 (48.9)	313 (77.5)	<0.01	0.28 (0.15-0.52)
Usó alguna vez NVP	35 (77.8)	150 (37.1)	<0.01	5.92 (2.88-12.15)
Factor	101E/190A (+) (n=18) n (%)	101E/190A (-) (n=431) n (%)	p	OR (IC95%)
Usó alguna vez EFV	8 (44.4)	327 (75.9)	<0.01	0.25 (0.10-0.64)
Usó alguna vez NVP	14 (77.8)	171 (39.7)	<0.01	5.32 (1.81-15.62)
Factor	90I/181C (+) (n=7) n (%)	90I/181C (-) (n=442) n (%)	p	OR (IC95%)
Usó alguna vez EFV	4 (57.1)	331 (74.9)	0.38	0.45 (0.11-1.81)
Usó alguna vez NVP	4 (57.1)	181 (41.1)	0.45	1.92 (0.47-7.77)
Factor	101E/181C/190A (+) (n=13) n (%)	101E/181C/190A (-) (n=436) n (%)	p	OR (IC95%)
Usó alguna vez EFV	7 (53.8)	328 (75.2)	0.16	0.38 (0.13-1.11)
Usó alguna vez NVP	10 (76.9)	175 (40.1)	0.01	4.97 (1.45-16.97)

Tabla 27. Mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs coexistentes con la mutación K103N en la población estudiada (n=449).

Mutaciones	K103N (+) (n=204) n (%)	K103 (-) (n=245) n (%)	p	OR (IC95%)
181C	29 (14.2)	74 (30.2)	<0.01	0.38 (0.24-0.62)
190A	23 (11.3)	63 (25.7)	<0.01	0.37 (0.22-0.62)
108I	41 (20.1)	20 (8.2)	<0.01	2.83 (1.61-4.98)
100I	47 (23.3)	4 (1.6)	<0.01	18.54 (6.81-50.31)
101E	3 (1.5)	35 (14.3)	<0.01	0.09 (0.03-0.28)
179I	11 (5.4)	29 (11.8)	0.03	0.43 (0.21-0.86)
90I	11 (5.4)	25 (10.2)	0.09	0.50 (0.24-1.03)
106I	5 (2.5)	21 (8.6)	<0.01	0.27 (0.10-0.70)
225H	27 (13.4)	0 (0)	<0.01	-

10. Mutaciones en la Transcriptasa reversa asociadas a resistencia a INTRs según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada (n=449). (Tabla 28 y 29)

Tabla 28. Mutaciones en la Transcriptasa reversa asociadas a resistencia a INTRs según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada (n=449).

Mutaciones en la Transcriptasa reversa	Resistente (n= 187) n (%)	Sensible (n=262) n (%)	p	OR (IC95%)
TAMs	136 (72.7)	166 (63.4)	0.04	1.54 (1.03-2.32)
M41L	74 (39.6)	115 (43.9)	0.41	0.84 (0.57-1.22)
D67N	74 (39.6)	93 (35.5)	0.43	1.19 (0.81-1.75)
K70R	57 (30.5)	56 (21.4)	0.03	1.61 (1.05-2.47)
L210W	54 (28.9)	66 (25.2)	0.44	1.21 (0.79-1.84)
T215F	42 (22.5)	43 (16.4)	0.14	1.48 (0.92-2.36)
T215Y	66 (35.3)	92 (35.1)	0.95	1.01 (0.68-1.49)
K219E	47 (25.1)	26 (9.9)	<0.01	3.04 (1.81-5.12)
K219Q	26 (13.9)	42 (16.0)	0.63	0.85 (0.50-1.43)
TAMs>=3	101 (54.0)	121 (46.2)	0.12	1.37 (0.94-1.99)
TAMs vía 1 M41L, L210W, L215Y/F	112 (61.9)	146 (55.7)	0.43	1.18 (0.81-1.74)
Otras mutaciones TR				
A62V	11 (5.9)	8 (3.1)	0.22	1.98 (0.80-4.89)
L74V	56 (29.9)	31 (11.8)	<0.01	3.19 (1.96-5.18)
L74I	16 (8.6)	28 (10.7)	0.57	0.78 (0.41-1.48)
M184I	5 (2.7)	5 (1.9)	0.83	1.41 (0.43-4.63)
M184V	138 (73.8)	170 (64.9)	0.05	1.52 (1.01-2.30)
K65R	29 (15.5)	11 (4.2)	<0.01	4.98 (2.06-8.51)
Q151M	6 (3.2)	5 (1.9)	0.57	1.70 (0.54-5.34)
T69N	27 (14.4)	19 (7.3)	0.02	2.16 (1.17-3.98)
T69D	16 (8.6)	17 (3.2)	0.52	1.35 (0.67-2.71)
K219R	3 (1.6)	12 (4.6)	0.11	0.34 (0.10-1.14)

Tabla 29. TAMs y K65R según la susceptibilidad a Etravirina y exposición previa a INNTRs de primera generación en la población estudiada*(n=449).

Mutaciones en la TR	Resistente ETV (n=187)			Sensible ETV (n=262)		
	Uso EFV (n=124) n (%)	Uso NVP (n=95) n (%)	p	Uso EFV (n=211) n (%)	Uso NVP (n=90) n (%)	p
TAMs / K65R						
TAMs	90 (72.6)	71 (74.7)	0.84	133 (63.0)	30 (33.3)	<0.01
TAMs <3	59 (47.6)	42 (44.2)	0.72	116 (55.0)	48 (53.3)	0.89
TAMs ≥3	65 (52.4)	53 (55.8)	0.72	95 (45.0)	42 (46.7)	0.89
TAMs vía 1 M41L, L210W, L215Y/F	75 (60.5)	57 (60.0)	0.95	118 (55.9)	40 (44.4)	0.09
K65R	14 (11.3)	18 (18.9)	0.16	10 (4.7)	2 (2.2)	0.48

*Algunos pacientes tuvieron exposición a Efavirenz y Nevirapina.

11. Modelo de componentes principales y análisis multivariado. (Tabla 30) (Grafica 5)

Grafica 5. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio en un modelo de componentes principales según las variables con significancia estadística en el análisis univariado $p < 0.05$.

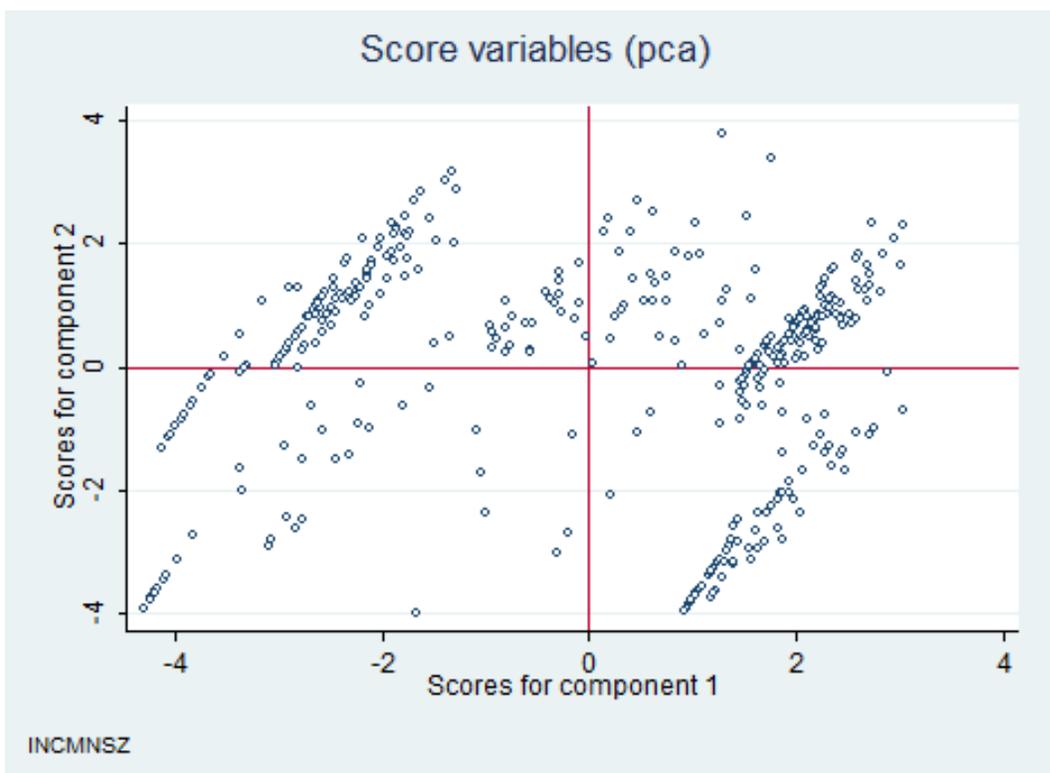


Tabla 30. Analisis mutivariado con las variables identificadas en el modelo de componentes principales.

Factor	<i>p</i>	OR	IC95%
Uso actual INNTR	0.38	1.22	0.78-1.89
Usó alguna vez Efavirenz	<0.001	0.47	0.30-0.72
Usó alguna vez Nevirapina	0.01	1.85	1.15-2.98
Uso actual NVP	0.003	3.40	1.50-7.70
Uso actual IP	0.01	0.62	0.42-0.91
Primer esquema IP	0.07	1.42	0.97-2.09

Tablas, graficas y figuras de los resultados del estudio.

Tablas de los resultados del estudio.

Tabla 1. Características generales de los pacientes de CORESAR y GUIAR.

Tabla 2. Características generales de los pacientes excluidos e incluidos en el análisis.

Tabla 3. Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs de primera generación y Etravirina en la población estudiada.

Tabla 4. Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina incluidas en el score Monogram en la población estudiada.

Tabla 5. Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina según el factor de peso genotípico en el score Monogram en la población estudiada.

Tabla 6. Características generales de la población incluida en el estudio según la susceptibilidad a Etravirina.

Tabla 7. Tratamiento antirretroviral al momento del último genotipo según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada.

Tabla 8. Historia de exposición a INNTRs de primera generación según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada.

Tabla 9. Historia de exposición a IPs e INTRs según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada.

Tabla 10. Historia de antirretrovirales en primer esquema según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada.

Tabla 11. Mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada.

Tabla 12. Exposición a INNTRs de primera generación y K103N en la población estudiada.

Tabla 13. Exposición a INNTRs de primera generación y Y181C en la población estudiada.

Tabla 14. Exposición a INNTRs de primera generación y G190A en la población estudiada.

Tabla 15. Exposición a INNTRs de primera generación y V108I en la población estudiada.

Tabla 16. Exposición a INNTRs de primera generación y L100I en la población estudiada.

Tabla 17. Exposición a INNTRs de primera generación y V179I en la población estudiada.

Tabla 18. Exposición a INNTRs de primera generación y K101E en la población estudiada.

Tabla 19. Exposición a INNTRs de primera generación y V90I en la población estudiada.

Tabla 20. Exposición a INNTRs de primera generación y P225H en la población estudiada.

Tabla 21. Exposición a INNTRs de primera generación y V106I en la población estudiada.

Tabla 22. Exposición a INNTRs de primera generación y Y188L en la población estudiada.

Tabla 23. Exposición a INNTRs de primera generación y K101Q en la población estudiada.

Tabla 24. Exposición a INNTRs de primera generación y V179E en la población estudiada.

Tabla 25. Exposición a INNTRs de primera generación y A98G en la población estudiada.

Tabla 26. Exposición a INNTRs de primera generación y combinación de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina en la población estudiada.

Tabla 27. Mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs coexistentes con la mutación K103N en la población estudiada.

Tabla 28. Mutaciones en la Transcriptasa reversa asociadas a resistencia a INTRs según la susceptibilidad a Etravirina en la población estudiada.

Tabla 29. TAMs y K65R según la susceptibilidad a Etravirina y exposición previa a INNTRs de primera generación en la población estudiada.

Tabla 30. Analisis mutivariado con las variables identificadas en el modelo de componentes principales.

Graficas de los resultados del estudio.

Grafica 1. Prevalencia de resistencia a Etravirina en la población evaluada.

Grafica 2. Prevalencia de exposición a INNTRs de primera generación en la población estudiada.

Grafica 3. Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs de primera generación y Etravirina en la población estudiada.

Grafica 4. Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina incluidas en el score Monogram en la población estudiada.

Grafica 5. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio en un modelo de componentes principales según las variables con significancia estadística en el análisis univariado $p < 0.05$.

Figuras de los resultados del estudio.

Figura1. Población general estudiada discriminada según procedencia de CORESAR o GUIAR y número de pacientes excluidos especificándose la causa de exclusión del estudio.

DISCUSIÓN.

La prevalencia de resistencia genotípica a Etravirina por score Monogram en la cohorte CORESAR/GUIAR de pacientes VIH experimentados del 41.6% excede en un 8.8% a la reportada por los grupos Tibotec/Monogram en 5482 muestras de genotipos virales de rutina con resistencia a INNTRs de primera generación. (71)

La mayor prevalencia de resistencia a Etravirina en la población Mexicana VIH experimentada, podría estar en relación a un mayor tiempo en falla virológica con esquemas basados en Nevirapina o Efavirenz y acumulación progresiva de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs cuando estos medicamentos se usaron en forma secuencial.

Las mutaciones asociadas a resistencia a ETV mas frecuentemente halladas en la cohorte CORESAR/GUIAR fueron la Y181C, G190A, L100I, K101E, V90I, P225H, Y188L, V106I, V179E, y la A98G, lo cual es similar a varias cohortes reportadas en la literatura (Tabla 1).

Es de anotar un mayor uso de Efavirenz en CORESAR/GUIAR, y alta prevalencia de Y181C principalmente relacionada con exposición a Nevirapina, una posible explicación a este fenómeno seria un mayor tiempo de falla virológico con esquemas basados en Efavirenz en los pacientes de CORESAR/GUIAR.

Tabla 1. Comparación de las Prevalencias de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina según los SSG Monogram y Tibotec entre las diferentes cohortes reportadas en literatura y CORESAR/GUIAR.

Estudio/ Autor (p)	CORESAR GUIAR	Tibotec DUETs	Poveda	Llibre	Virco Lab	Tibotec Monogram	SHCS	ARCA
País	México	MN	España	España	EUA	EUA	Suiza	Italia
Ref.	-	38	59-60	61-62	40	71	63	64
n pt/m	715	4248 (m)	1470 (pt)	4981 (m)	226491 (m)	14940 (m)	6072 (m)	2955 (pt)/ 5011 (m)
MARs INNTRs n pt/m	449	3993	907	1586	89113	5482	NR	NR
Tiempo	2008-2010	NR	NR	1998-2006	1999-2007	2008-2009	1999-2008	NR
VIH-e	si	si	si	si	V	V	V	NE
INNTRs Exposición (%)	EFV 74.6 NVP 41.2 E+N 15.8	NR	EFV 66.9 NVP 58.5 E+N 25.4	NR	NR	NR	22.81 (NE)	EFV 35.2 NVP 42 E+N 20.7
MARs Prev(%)	64.9	Prev(%)	61.7	Prev(%)	39.35	Prev(%)	Prev(%)	Prev(%)
MARs INNTRs	NR	94	NR	31.84	NR	36.7	NR	NR
MARs ETV	-	NR	36.9	31.15	23.61	NR	44.9	68
MARs ETV≥3	-	NR	4.6	9.34	7.3	NR	NR	9.8
K103N	45.4	NR	NR	59.7	NR	65.63	NR	53.9
181C	22.9	32.02	17.5	36.9	27.6	17.89	15	27
190A	19.2	23.33	15.3	27	21.1	13.88	12.5	22.8
100I	11.6	8.40	0	9.1	7.6	7.53	NR	NR
101E	8.5	9.91	6.9	10.1	8.9	7.53	NR	11.7
90I	8.0	6.83	6.6	6.9	6.9	17.37	NR	NR
225H	6.0	3.32	NR	NR	NR	10.47	NR	NR
188L	5.8	8.45	NR	6.1	NR	7.13	NR	NR
106I	5.8	4.38	2.5	2.6	3.5	10.94	NR	NR
179E	5.1	1.53	NR	NR	NR	3.17	NR	NR
98G	5.1	9.51	4.6	5.9	6.4	6.82	8.3	9.3
179D	4.5	2.12	0	NR	NR	6.6	NR	NR
190S	4.2	3.72	1.9	3.9	4.3	2.92	NR	4.9
101H	2.0	2.19	NR	NR	NR	1.64	1.3	NR
106A	1.8	2.12	NR	NR	NR	1.44	NR	NR
138A	1.8	2.52	NR	NR	NR	7.5	NR	NR
101P	1.6	2.61	1.2	2	NR	1.99	NR	NR
179T	1.6	0.61	NR	NR	NR	0.99	NR	NR
181I	1.6	1.48	0.4	3.6	NR	0.89	NR	NR
230L	1.6	1.06	NR	0.8	NR	1.24	1.7	NR
190E	1.3	0.47	NR	NR	NR	0.35	NR	NR
106M	1.3	1.08	NR	NR	NR	1.24	NR	NR
190Q	1.1	0.49	NR	NR	NR	0.29	NR	NR
138G	0.9	0.73	NR	NR	NR	2.15	NR	NR
189I	0.9	3.81	NR	NR	NR	6.75	NR	NR
221Y	0.4	9.98	NR	NR	NR	8.1	NR	NR
179L	0.4	0.19	NR	NR	NR	0.51	NR	NR
138K	0.2	0.59	NR	NR	NR	1.55	NR	NR
138Q	0.2	1.13	NR	NR	NR	1.3	NR	NR
179F	0.2	0.68	0	NR	NR	0.55	0	0.3
181V	0.2	0.89	0.3	NR	NR	0.47	0	1
179M	0.2	0.16	NR	NR	NR	0.51	NR	NR
181F	0	0.07	NR	NR	NR	0.33	NR	NR
238N	0	0.66	NR	NR	NR	0.55	NR	NR
238T	0	3.39	NR	NR	NR	4.8	NR	NR
190T	0	0	NR	NR	NR	0.13	NR	NR

Tabla 1. Comparación de las Prevalencias de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina según los SSG Monogram y Tibotec entre las diferentes cohortes reportadas en literatura y CORESAR/GUIAR.

Estudio/ Autor (<i>p</i>)	Kiertiburanakul
País	Tailandia
Ref.	65-66
n <i>pt/m</i>	184 (<i>pt</i>)
MARs INNTRs n <i>pt/m</i>	125
Tiempo	2000-2008
VIH- <i>e</i>	No (Primera falla)
INNTRs Exposición (%)	68 (NE)
MARs	Prev(%)
MARs INNTRs	NR
MARs ETV	NR
MARs ETV \geq 3	NR
K103N	NR
181C	27.18
190A	16.89
100I	1.09
101E	9.78
90I	0
225H	NR
188L	NR
106I	0
179E	NR
98G	5.46
179D	2.7
190S	2.72
101H	0
106A	NR
138A	0
101P	1.39
179T	0
181I	0.53
230L	NR
190E	NR
106M	NR
190Q	NR
138G	NR
189I	NR
221Y	NR
179L	NR
138K	NR
138Q	NR
179F	0
181V	0.53
179M	NR
181F	NR
238N	NR
238T	NR
190T	NR

ARCA: Antiretroviral Resistance Cohort Analysis.

Autor (*p*): Autor principal del estudio.

E+N: Exposición a Efavirenz y Nevirapina.

Lab: Laboratory.

m: Muestras de aislados Clínicos VIH-1.

MN: Multinacional (Tibotec, basado en muestras de 19 países de los estudios DUETs).

NE: No especificado.

NR: No reportado.

Prev: Prevalencia (prevalencias basadas en el numero de muestras con resistencia a INNTRs).

pt: Paciente.

Ref: Referencia bibliográfica.

V: población variable.

Al comparar la población estudiada según la susceptibilidad a Etravirina, el grupo con score Monogram >3 presentaba una mayor carga viral y un menor recuento de Linfocitos T CD4, probablemente relacionado a un mayor tiempo en falla virológica con Efavirenz o Nevirapina; la cohorte Italiana ARCA (64) reporto basados en score Tibotec >2 como parámetro de resistencia genotípica a Etravirina similares asociaciones con la carga viral y los CD4 (Carga viral >5 Log(10): $p < 0.001$, OR 3.99, IC95% 1.98-8.04; y CD4 >200/mm³: p 0.005, OR 0.70, IC95% 0.54-0.90).

En el análisis univariado se identifico como factor asociado a resistencia a Etravirina, el fracaso virológico bajo un esquema de INTR + INNTR al momento del último genotipo ($p < 0.01$, OR 1.82 IC95%, 1.22-2.70); sin embargo es de anotar que a pesar de una menor posibilidad de resistencia a Etravirina al fallar con un esquema de INTR + IP, el 42.2% de estos pacientes con score Monogram >3 estaban con este tipo de esquema antirretroviral al momento del último genotipo, de ahí la importancia de evaluar la historia antirretroviral previa en estos pacientes antes de definir una terapia de rescate basada en Etravirina.

En el análisis multivariado, otro factor de riesgo relacionado con resistencia a Etravirina fue el antecedente de falla virológica con Nevirapina (p 0.01, OR 1.85, IC95% 1.15-2.98), mientras que el fracaso virológico previo con Efavirenz no se identifico como un factor de riesgo de resistencia a Etravirina ($p < 0.001$, OR 0.47, IC95% 0.30-0.72), la explicación a esto son los patrones mutacionales de resistencia seleccionados tanto por Efavirenz o Nevirapina con mutaciones como la Y181C seleccionada frecuentemente por NVP que tiene un alto factor de peso genotípico en el score Monogram mientras que Efavirenz selecciona principalmente K103N que no compromete la actividad antirretroviral de Etravirina; similar a nuestros resultados, la cohorte Italiana ARCA (64) teniendo en cuenta score Tibotec >2 identifico como predictores de resistencia genotípica a Etravirina a la exposición previa a Nevirapina: $p < 0.001$, OR 1.76, IC95% 1.42-2.18, y la exposición previa a Nevirapina y Efavirenz: p 0.038, OR 2.26, IC95% 1.05-4.88, mientras que la exposición a Efavirenz no resulto ser un factor predictor de resistencia a Etravirina: p 0.665, OR 0.96, IC95% 0.78-1.17; En la cohorte Tailandesa con pacientes en primera falla virológica a INNTRs (66), Se encontró un mayor uso de Nevirapina en el grupo con score Tibotec ≥ 2.5 (68%) con respecto al grupo con score Tibotec 0-2 (27.1%) con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) y comparando Nevirapina y Efavirenz en un modelo de regresión logística univariado se encontró que los pacientes que utilizaron Nevirapina tenían un riesgo cuatro veces mayor de tener un Score Tibotec ≥ 2.5 con respecto a los pacientes que fallaron bajo un esquema de Efavirenz ($p = 0.001$, OR 3.63, IC95% 1.67-7.91).

A pesar del mayor riesgo de resistencia genotípica a Etravirina por score Monogram en pacientes con exposición previa a Nevirapina, en el análisis combinado de los estudios DUETs a la semana 96 en cuanto al uso previo de EFV o NVP no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con respuesta virológica (CV < 50 copias/ml). (22) (72)

En España (73), se evaluó la respuesta virológica a esquemas de rescate con Etravirina en 122 pacientes VIH experimentados, de forma retrospectiva, tomando como desenlace primario carga viral menor de 50 copias/ml a la semana 48. El 67.2% de los pacientes tuvieron exposición previa a Nevirapina, mientras que el 54.9% con Efavirenz. Los regímenes de base en la terapia de rescate incluyeron los siguientes antirretrovirales: Darunavir (80.3%), Raltegravir (62.3%), Maraviroc (9%), Lopinavir/Ritonavir (6.6%), y Atazanavir/Ritonavir (4.1%). A la semana 48 la respuesta virológica con carga viral menor de 50 copias/ml fue lograda en el 73% de los pacientes (IC95% 64-81%), en el análisis de intención a tratar esta proporción de respuesta virológica aumento a 82% (89/109). En el análisis univariado, la exposición previa a Efavirenz o Nevirapina no fueron predictores de fracaso virológico. [Exposición previa a EFV OR 0.85 IC95% (0.39–1.85), y exposición previa a NVP OR 1.0 IC95% (0.46–2.18)].

El no encontrar diferencias significativas en la respuesta virológica de los pacientes con y sin exposición previa a INNTRs de primera generación, se debe interpretar en un contexto muy específico de pacientes con un IP activo (DRV/r), un INTR con actividad parcial o completa, y algunos pacientes con T20 en el caso de DUET o un IP activo (DRV/r) y Raltegravir en el caso del estudio Español, esto implicaría un esquema con por lo menos 2 antirretrovirales activos, significando la proporción de pacientes con respuesta virológica más que la actividad en particular a ETV, la respuesta a un esquema completo.

Uno de los estudios que reafirma lo antes mencionado es el ANRS AC11 Resistance Study Group (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA) (55), donde se evaluaron los factores relacionados con respuesta virológica a Etravirina en pacientes VIH experimentados, de forma prospectiva a 199 pacientes VIH experimentados con exposición previa a INNTRs como terapia de rescate se les inicio Etravirina, un INTR, un IP reforzado, Enfuvirtide y/o Raltegravir, el desenlace primario fue la proporción de pacientes con disminución en su carga viral de al menos 1.5 Log(10) copias/ml y/o carga viral menor de 50 copias/ml a los 2 meses de tratamiento antirretroviral. En el régimen de base asociado a Etravirina los antirretrovirales principalmente utilizados fueron: INTR: Emtricitabina o Lamivudina 63%, Tenofovir 49%, y Abacavir 21%; IP/r: Darunavir/Ritonavir 79%; Raltegravir 73%, y Enfuvirtide 23%. Las mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina más frecuentemente encontradas en esta población VIH experimentada fueron: K101N, K103T, V179F, Y188C, G190C, F227C, y Y318F. La respuesta virológica global a 2 meses fue del 82%. La respuesta virológica a 2 meses fue mayor en el grupo con exposición previa a Efavirenz cuando se comparo con Nevirapina (91% vs 77% $p=0.03$). En el análisis multivariado, uno de los factores relacionados con respuesta virológica a Etravirina en esta población VIH experimentada fue un esquema antirretroviral de rescate con 2 o más medicamentos nuevos en combinación con Etravirina (OR 8, IC95% 2.6-24.5 $p=0.0003$).

En cuanto al tiempo de exposición a INNTRs de primera generación y resistencia a Etravirina por score Monogram no encontramos diferencias significativas, esto nos hablaría de secuenciación inadecuada en la terapia antirretroviral de rescate más que

del tiempo de falla virológica, igual observación se hace en el estudio Italiano donde en cuanto al tiempo de exposición a INNTRs de primera generación y score Tibotec >2 no encontraron significancia estadística, a pesar de la asociación con CD4 bajos y CV alta que indicaría mayor tiempo en falla virológica con INNTRs y la acumulación de mutaciones asociadas a resistencia que esto conllevaría.

Las asociaciones observadas entre resistencia a Etravirina y uso de IPs e INTRs, se explicaría por una menor exposición a INNTRs en los pacientes con IPs + INTRs.

Evaluando la asociación del primer esquema de pacientes VIH experimentados con la resistencia a Etravirina, se encontró como factor protector un primer esquema con Efavirenz (p 0.03, OR 0.53, IC95%, 0.31-0.90), mientras que un primer esquema basado en IP a pesar de no significancia estadística presentaba una tendencia hacia la mayor probabilidad de resistencia a ETV, planteándose así un problema de secuenciación inadecuada donde probablemente pacientes que fallaban con IP, eran rescatados con un INNTR sin modificar el régimen de base y dejando expuestos a estos fármacos de baja barrera genética.

En el análisis específico de mutaciones, es de anotar que ciertas MARs ETV que no hacen parte del score Monogram como G190A (Score Tibotec, 1 punto) y K101Q (Score Stanford, 5 puntos) se asociaron a resistencia a Etravirina por score Monogram >3, se plantea aquí la evaluación de un score optimizado con la inclusión de G190A y K101Q para mejorar sensibilidad en la detección de resistencia genotípica a Etravirina (G190A p <0.01, OR 2.29, IC95% 1.42-3.69; y K101Q p <0.02, OR 2.97, IC95% 1.27-6.93).

No se encontró ninguna asociación en cuanto a resistencia a Etravirina con la mutación K103N (p 0.50), esto difiere de un reciente análisis de los grupos Tibotec y Monogram (71) con 5482 muestras para genotipos virales de rutina con resistencia a INNTRs de primera generación donde se encontró una menor proporción de resistencia a Etravirina por score Monogram >3 en el subgrupo de muestras con la mutación K103N, en este estudio la resistencia global a Etravirina por SSG Monogram fue del 32.8%, en el subgrupo con K103N del 23.1%, y en el subgrupo sin K103N del 51.4; una explicación a este hecho es que tal vez la cohorte Mexicana presenta mayor tiempo en falla virológica con Efavirenz con acumulación progresiva de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs con la emergencia de L100I y/o P225H que han sido asociadas a fracasos virológicos con Efavirenz.

En un subanálisis se logró identificar la relación de mutaciones asociadas a resistencia a ETV y K103N con la exposición a NVP y/o EFV.

La exposición previa a Efavirenz se asoció a la emergencia de K103N (p <0.01, OR 3.40, IC95% 2.11-5.46), V108I (p <0.01, OR 4.38, IC95% 1.76-10.87), L100I (p <0.01, OR 20.3, IC95% 2.8-148.6), y P225H (p <0.01); mientras que la exposición previa a Nevirapina se asoció con la emergencia de Y181C (p <0.01, OR 6.52, IC95% 3.97-10.72), y G190A (p <0.01, OR 3.85, IC95% 2.34-6.38); no se encontró significancia estadística con las mutaciones A98G, V179E, K101Q, V106I, V90I, K101E, V179I, y Y188L); estos datos son similares a los reportados en la literatura (Tabla 2).

Tabla 2. Mutaciones de resistencia a INNTRs seleccionadas por la exposición a EFV o NVP en diferentes estudios reportados en la literatura.

Mutaciones de resistencia seleccionadas por EFV y NVP (56-57)	Estudios clínicos			
	Prevalencia de MARs INNTRs en pacientes expuestos a (%)			
	Prevalencia de Exposición a EFV o NVP (%)			
	EFV	NVP	p	Ref.
K103N	54.3	26.2	<0.001	60
	77	58	0.004	55
L100I	14.8	1.3	0.001	63
Y181C	8.7	23.7	<0.001	60
	9.3	28.9	0.001	63
	35.2	90.2	NR	64
	50	73	0.001	55
G190A	12	17.7	0.003	60
	10.4	22.4	0.017	63
	43.1	84.7	NR	64
K101E	5.2	8.1	0.037	60
	8.2	11.8	0.357	63
	49.8	72.7	NR	64
G190S	8.8	3.9	0.203	63
	81.4	43.3	NR	64
M230L	3.8	0	0.109	63
Y181I	0	1.3	0.295	63
V106I	2.7	3.9	0.697	63
A98G	5.5	6.6	0.773	63
V90I	4.9	5.3	1.000	63
K101H	0.5	1.3	0.503	63
K101P	3.3	0	0.184	63
E138A	1.6	5.5	0.200	63
V179D	4.4	1.3	0.289	63
V179T	0.5	1.3	0.503	63
V179F	33.3	66.7	NR	64
Y181V	23.5	100	NR	64

Nótese un mayor número de mutaciones asociadas a con Exposición a Efavirenz que con Nevirapina, nuevamente puede ser explicado por tiempos más prolongados de falla virológica con este antirretroviral en la población Mexicana VIH experimentada; en la literatura se han reportado algunas diferencias, en la cohorte de EuroSIDA (58) con 154 pacientes tratados con NVP o EFV, y genotipos basales y de seguimiento, se observó una menor tasa de acumulación de mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs tras fracasos con Nevirapina que con Efavirenz (58% menor, IC 95%, 22-77%; $p = 0,006$); a diferencia de la cohorte de EuroSIDA, en el estudio ANRS AC11 Resistance Study Group (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA) (55), en el subgrupo de pacientes con la mutación K103N, se encontraron un menor número de

mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs (2 vs 3 $p=0.054$) y una mayor exposición previa a Efavirenz (77% versus 58%; $p=0.004$) que a Nevirapina; Similares resultados se observaron en una cohorte española (59) de 1470 pacientes VIH experimentados con una prevalencia de MARs INNTRs de 61.7% y MARs ETV de 36.9%, la exposición previa a Nevirapina se asocio a un mayor número de mutaciones con respecto a la exposición previa a Efavirenz (media 0.66+/-0.92 vs 0.43+/-0.78, $p<0.001$).

Evaluando patrones de combinaciones de mutaciones y exposición previa a EFV o NVP, la NVP fue asociada con las principales combinaciones de mutaciones que previamente habían sido reportadas en los estudios DUETs (36) (40) (70): Y181C + G190A ($n=45$, $p<0.01$, OR 5.92, IC95% 2.88-12.15), G190A + K101E ($n=18$, $p<0.01$, OR 5.32, IC95% 1.81-15.62) y Y181C + G190A + K101E ($n=13$, $p 0.01$, OR 4.97, IC95% 1.45-16.97). No se encontró significancia estadística con V90I + Y181C tal vez en relación a la baja frecuencia de esta combinación en nuestra serie.

Teniendo en cuenta que la mutación K103N no es considerada en el SSG Monogram se evaluaron las mutaciones asociadas a resistencia a INNTRs coexistentes con esta, encontrando la L100I en un 23.3% de los casos ($p<0.01$, OR 18.54, IC95% 6.81-50.31), P225H en un 13.4% ($p<0.01$), y la V108I en un 20.1% de los casos ($p<0.01$, OR 2.83, IC95% 1.61-4.98); este resultado es muy importante ya que de cada cuatro pacientes con K103N uno tendría la mutación L100I a la cual se le asigna un alto factor de peso en Monogram (4 puntos) y en Tibotec (2.5 puntos), implicando así susceptibilidad disminuida a Etravirina, sin embargo en el análisis combinado de los estudios DUETs (36) la L100I se encontró en el 80% de los pacientes con K103N y a la semana 24 la respuesta virológica no se vio afectada, lo cual indicaría la importancia de utilizar Etravirina en el contexto de un régimen de base con mínimo dos antirretrovirales completamente activos (DUET o TRIO).

En cuanto a mutaciones en la Transcriptasa reversa asociadas a resistencia a INTRs, en nuestra cohorte se encontró mayor prevalencia de TAMs vía 2 (K70R y K219E), K65R, L74V, T69N, y M184V en el grupo de pacientes con resistencia a Etravirina, estudios in vitro han documentado hipersusceptibilidad a Etravirina (74-75) con estas mutaciones pero se desconoce el impacto clínico de este hecho, en un análisis previo de la cohorte CORESAR/GUIAR por Moncada W, et al 2011 (en prensa) se encontró una prevalencia global de K65R del 6.5% en la población Mexicana VIH experimentada, la prevalencia de K65R específicamente en el subgrupo de pacientes con resistencia a Etravirina por score Monogram fue del 15.5% vs 5.5% del subgrupo con susceptibilidad a Etravirina, esto reflejaría probablemente una mala secuenciación en terapias de rescate dejando en monoterapias a INTRs (TDF - ABC - D4T - DDI) con la consecuente emergencia de mutaciones asociadas a resistencia a análogos nucleósidos (NAMs); sin embargo en una cohorte Tailandesa (65-66) de 125 pacientes en primera falla virológica con esquemas basados en INNTRs y D4/3TC, AZT/3TC, o AZT/DDI encontraron una mayor prevalencia de K65R en los pacientes con score Tibotec >2.5 con respecto al subgrupo de pacientes con score Tibotec 0-2 (11.5% vs 1.6%, $p 0.007$) lo cual implicaría que la presencia de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina por se facilitaría la emergencia de K65R.

Interesantemente, en el subgrupo resistente a Etravirina no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con exposición a Efavirenz o Nevirapina en cuanto a la prevalencia de K65R.

La limitación del estudio a tener en cuenta para el análisis de los resultados es la naturaleza retrospectiva que implicó la utilización de formatos previamente elaborados por los médicos encargados de presentar los casos a CORESAR y GUIAR sin un control de calidad de la información presentada en estos.

Tablas de la discusión.

Tabla 1. Comparación de las Prevalencias de mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina según los SSG Monogram y Tibotec entre las diferentes cohortes reportadas en literatura y CORESAR/GUIAR.

Tabla 2. Mutaciones de resistencia a INNTRs seleccionadas por la exposición a EFV o NVP en diferentes estudios reportados en la literatura.

CONCLUSIONES.

1. La población Mexicana VIH experimentada presenta una alta prevalencia de resistencia genotípica a Etravirina por score Monogram (4 de cada 10 pacientes VIH experimentados son resistentes a Etravirina).
2. En la población Mexicana VIH experimentada las mutaciones asociadas a resistencia a Etravirina más frecuentes fueron la Y181C, G190A, L100I, K101E, V90I, P225H, Y188L, V106I, V179E, y la A98G.
3. El fracaso virológico previo con Nevirapina en pacientes Mexicanos VIH experimentados se asocio con resistencia genotípica a Etravirina por score Monogram.
4. El antecedente de falla virológica previa con Efavirenz en pacientes Mexicanos VIH experimentados no se asocia con resistencia genotípica a Etravirina por score Monogram.
5. En la población Mexicana VIH experimentada la presencia de K103N no se asocio a resistencia o susceptibilidad a Etravirina.
6. La presencia de K65R es mas frecuente en la población VIH experimentada en México con resistencia genotípica a Etravirina.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Towner W, Cassetti I, Domingo P, et al. Etravirine: clinical review of a Treatment option for HIV type-1-infected patients with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *Antiviral Therapy* 2010 15:803-816.
2. Viani R. Role of etravirine in the management of treatment-experienced patients with human immunodeficiency virus type 1. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care* 2010;2 141-149.
3. Elsayed RK, Caldwell DJ. Etravirine: A novel nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for managing human immunodeficiency virus infection. *Am J Health Syst Pharm.* 2010 Feb 1; 67(3):193-205.
4. Schiller DS, Youssef-Bessler M. Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. *Clin Ther.* 2009 Apr; 31(4):692-704.
5. Lapadula G, Soria A, Gori A. Pharmacotherapy of HIV: Focus on Etravirine. *Clinical Medicine: Therapeutics* 2009;1 483-494.
6. Seminari E, Castagna A, Lazzarin A. Etravirine for the treatment of HIV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008 Aug; 6(4):427-33.
7. Knoll MB, Vento S, Temesgen Z. Etravirine. *Drugs Today* 2008; 44(1):23-33.
8. Maga G, Radi M, Gerard M-A, Botta M, Ennifar E. HIV-1 RT Inhibitors with a Novel Mechanism of Action: NNRTIs that Compete with the Nucleotide Substrate. *Viruses* 2010, 2, 880-899.
9. Udier-Blagovic M, Tirado-Rives J, Jorgensen WL. Validation of a model for the complex of HIV-1 reverse transcriptase with nonnucleoside inhibitor TMC125. *J Am Chem Soc.* 2003; 125:6016-6017.
10. Tachedjian G, Orlova M, Sarafianos SG, et al. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors are chemical enhancers of dimerization of the HIV type 1 reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98:7188-7193.
11. Esnouf, R.; Ren, J.; Ross, C.; Jones, Y.; Stammers, D.; Stuart, D. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors. *Nat. Struct. Biol.* 1995, 2, 303-308.

12. Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 Dec; 48 (12): 4680-6.
13. Das K, Clark AD, Jr., Lewi PJ, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *J Med Chem* 2004; 47:2550-2560.
14. Das K, Lewi PJ, Hughes SH, Arnold E. Crystallography and the design of anti-AIDS drugs: conformational flexibility and positional adaptability are important in the design of nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 88(2):209-31.
15. Vingerhoets J, Azijn H, Fransen E, et al. TMC125 displays a high genetic barrier to the development of resistance: Evidence from in vitro selection experiments. *J Virol* 2005; 79(20):12773-82.
16. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al; DUET-1 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 7; 370(9581):29-38.
17. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al; DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 7; 370(9581):39-48.
18. Cahn P, Haubrich R, Leider J, et al. Pooled 24-week results of DUET-1 and -2: TMC125 (etravirine; ETR) vs placebo in 1203 treatment-experienced HIV-1-infected patients. Presented at: 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17–20, 2007; Chicago, III. Abstract H-717.
19. Haubrich R, Cahn P, Grinsztejn B, Lalezari J, Madruga J, Mills A, Peeters M, Vingerhoets J, Iveson K, De Smedt G, on behalf of the DUET-1 Study Group. DUET-1: week-48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 vs placebo in 612 treatment-experienced HIV-1-infected patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, MA. Abstract 790.

20. Johnson M, Campbell T, Clotet B, et al. DUET-2: Week 48 results of a Phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of etravirine (ETR; TMC125) versus placebo in 591 treatment-experienced HIV-1-infected patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) [abstract 791]. February 3-6; Boston, MA; 2008.
21. Trottier B, Johnson M, Katlama C, et al. Pooled 48-Week analysis of DUET-1 and DUET-2: durable efficacy and safety results of etravirine (ETR; TMC125) in treatment-experienced HIV-infected patients. 17th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research (CAHR) [abstract 167]. April 24-27; Montréal, Canada; 2008.
22. Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B, Towner W, Haubrich R, Nijs S, Vingerhoets J, Woodfall B, Witek J. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther.* 2010; 15(7):1045-52.
23. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, Katlama C, Pialoux G, Jacomet C, Piketty C, Bollens D, Molina JM, Chêne G; ANRS 139 TRIO Trial Group. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis.* 2009 Nov 1; 49(9):1441-9.
24. Imaz A, Llibre J, Mora M, Mateo G, Camacho A, Blanco J, Curran A, Santos J, Caballeros E, Bravo I, Gayá F, Domingo P, Rivero A, Falcó V, Clotet B, Ribera E. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 358–362.
25. Nozza S, Galli L, Visco F, Soria A, Canducci F, Salpietro S, Gianotti N, Bigoloni A, Torre LD, Tambussi G, Lazzarin A, Castagna A. Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS.* 2010 Mar 27; 24(6):924-8.
26. Kerrigan H, Towner W, Follansbee S, Klein D. Treatment Response among HIV Patients in the Etravirine (ETR) and Raltegravir (RAL) Expanded access program (EAPs) at Kaiser Permanente. 48th Annual ICAAC/46th Annual IDSA Joint Meeting, Washington, Abstract. 2008.

27. Imaz A, Villar del Saz S, Rivas M, et al. Raltegravir, etravirine and darunavir-ritonavir: a safe and successful rescue regimen in highly treatment-experienced HIV1-infected patients. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection Glasgow Journal of the International AIDS Society 2008. 2008; 11(Suppl 1):40.
28. di Marzo Veronese F, Copeland TD, DeVico AL, et al. Characterization of highly immunogenic p66/p51 as the reverse transcriptase of HTLV-III/LAV. *Science*. 1986; 231:1289–1291.
29. Jayaweera DT, Espinoza L, Castro J. Etravirine: the renaissance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Dec; 9(17):3083-94.
30. Kohlstaedt LA, Wang J, Friedman JM et al. Crystal structure at 3.5 Å resolution of HIV-1 reverse transcriptase complexed with an inhibitor. *Science* 1992; 256: 1783–90.
31. Ren J, Stammers DK. Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Virus Res* 2008; 134: 157–70.
32. Deeks S. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 26:S25–S33.
33. Llibre J, Santos J, Clotet B. Etravirina: barrera genética y desarrollo de resistencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(Supl 2):32-39.
34. Johnson V, Brun-Vézinet F, Clotet B, Günthard H, Kuritzkes D, Pillay D, Schapiro J, Richman D. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: December 2010. International AIDS Society–USA. *Top HIV Med*. 2010; 18(5):156-163.
35. Vingerhoets J, Buelens A, Peeters M, Picchio G, Tambuyzer L, Van Marck H, et al. Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to TMC125 in the Phase III clinical trials DUET-1 and DUET-2 [abstract #32]. *Antivir Ther* 2007; 12 (Suppl 1):S34.
36. Vingerhoets J, Clotet B, Peeters M, et al. Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to TMC125 (etravirine; ETR) in the DUET-1 and DUET-2 phase III clinical trials [poster no. P7.3/05]. 11th European AIDS Conference; 2007 Oct 24-27; Madrid.
37. Geretti A. Shifting paradigms: the resistance profile of Etravirine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 62, 643–647.

38. Vingerhoets J, Peeters M, Azijn H, et al. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine (ETR): multivariate analyses on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. Proceedings of the XVIIth International Drug Resistance Workshop. 10–14 June 2008. Sitges, Spain. Abstract 24.
39. Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, Hoogstoel A, Nijs S, Peeters M, de Béthune MP, De Smedt G, Woodfall B, Picchio G. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *AIDS*. 2010 Feb 20; 24(4):503-14.
40. Picchio G, Vingerhoets J, Staes M, Tambuyzer L, Bacheler L, Pattery Th, de Bethune M-P. Prevalence de Etravirine (ETR; TMC125) resistance-associated mutations in a large panel of clinical isolates. Poster 866. Presented at the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, February 3-6 2008.
41. Lucy E. Wilson and Joel E. Gallant. The Management of Treatment-Experienced HIV-Infected Patients: New Drugs and Drug Combinations. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:214–21.
42. Johnson JA, Li JF, Wei X, Lipscomb J, Irlbeck D, Craig C, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naive populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med*. 2008; 5:e158.
43. Metzner KJ, Giulieri SG, Knoepfel SA, Rauch P, Burgisser P, Yerly S, et al. Minority quasispecies of drug-resistant HIV-1 that lead to early therapy failure in treatment-naive and -adherent patients. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:239-47.
44. Benhamida J, Chappey C, Coakley E, Parkin N. HIV-1 genotype algorithms for prediction of etravirine susceptibility: novel mutations and weighting factors identified through correlations with phenotype. Proceedings of the XVIIth International HIV Drug Resistance Workshop. Sitges, Spain. 10 junio 2008. Abstract 130.
45. Coakley E, Chappey C, Benhamida J, Napolitano L, Tambuyzer L, Vingerhoets J, et al. Defining the upper and lower clinical cutoffs for etravirine in the PhenoSense HIV assay [abstract #687]. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 8–11 February 2009; Montreal, Quebec, Canada; 2009.
46. Coakley E, Chappey C, Benhamida J, et al. Biological and clinical cut-off analysis or etravirine in the PhenoSense HIV assay. XVII International HIV Drug Resistance Workshop. June 10-14, 2008, Sitges, Spain. Abstract 122.

47. Winters B, Villacian J, Van Craenenbroeck E, et al. Development of VircoTYPE HIV-1 resistance analysis, including clinical cutoffs for TMC125 (etravirine, ETR), a new NNRTI. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) [abstract 873]. February 3-6; Boston, MA; 2008.
48. Bacheler L, Van del Borgh K, Van Craenenbroeck E, Winters B, Lecocq P. Exploring etravirine resistance among recent routine clinical samples submitted for resistance testing. Proceedings of the XVII International HIV drug resistance Workshop. Sitges, Spain. 8 junio 2008. Abstract 110.
49. Virco Lab Inc. Clinical cut-offs.
<http://www.vircolab.com/bgdisplay.jhtml?itemname=vircotype_ccoffs&product=vircotype>(Version current at March 3, 2009).
50. Haddad M, Stawiski E, Benhamida J, Coakley E. Improved genotypic algorithm for predicting etravirine susceptibility: Comprehensive list of mutations identified through correlation with matched phenotype. [Abstract 574.] 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). February 16-19, 2010; San Francisco, CA.
51. Stanford University HIV Drug Resistance Database. Version 6.0.1. <http://hivdb.stanford.edu/>.
52. Tambuyzer L, Vingerhoets J, Azijn H, Hoogstoel A, Nijs S, Picchio G. Comparison of two etravirine weighted genotypic scores with phenotypic susceptibility and virological response data. Proceedings of the 7th European HIV Drug Resistance Workshop. Stockholm, Sweden. 9 Mar 2009. Abstract 114.
53. Cotte L, Trabaud MA, Tardy JC, Brochier C, Gilibert RP, Mialhes P, Trepo C, Andre P: Prediction of the virological response to etravirine in clinical practice: Comparison of three genotype algorithms. *J Med Virol* 2009, 81:672-677.
54. Bacheler LT. Resistance to non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Drug Resist Updat* 1999; 2(1):56-67.
55. Marcelin AG, Flandre P, Descamps D et al. Factors associated with virological response to etravirine in nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced HIV-1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 72-7.
56. Deforche K, Camacho RJ, Grossman Z, et al. Bayesian network analyses of resistance pathways against efavirenz and nevirapine. *AIDS* 2008; 22(16):2107-2115.
57. Bannister WP, Ruiz L, Cozzi-Lepri A, Mocroft A, Kirk O, Staszewski S, et al. Comparison of genotypic resistance profiles and virological response between patients starting nevirapine and efavirenz in EuroSIDA. *AIDS*. 2008; 22:367-76.

58. Cozzi-Lepri A, Clotet B, Paredes R, Kjaer J, Phillips AN, Lundgren JD. The rate of accumulation of NNRTI resistance in patients kept on a virologically failing regimen containing NNRTI: a EuroSIDA study. Proceedings of the XVII International HIV Drug Resistance Workshop. Sitges, Spain. 10–14 June 2008. Abstract 128.
59. Poveda E, de Mendoza C, Pattery T, González Mdel M, Villacian J, Soriano V. Phenotypic impact of resistance mutations on etravirine susceptibility in HIV patients with prior failure to nonnucleoside analogues. *AIDS*. 2008 Nov 12; 22(17):2395-8.
60. Poveda E, Garrido C, de Mendoza C, Corral A, Cobo J, González-Lahoz J, Soriano V. Prevalence of etravirine (TMC-125) resistance mutations in HIV-infected patients with prior experience of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Dec; 60(6):1409-10.
61. Llibre JM, Santos JR, Puig T, Moltó J, Ruiz L, Paredes R, Clotet B. Prevalence of etravirine-associated mutations in clinical samples with resistance to nevirapine and efavirenz. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Nov; 62(5):909-13.
62. Llibre JM, Santos JR, Pulg T, et al. Prevalence of mutations with impact on virological response to etravirine in routine clinical samples. The 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, February 3 to 6, 2008. (Abst).
63. Scherrer AU, Hasse B, von Wyl V, Yerly S, Böni J, Bürgisser P, Klimkait T, Bucher HC, Ledergerber B, Günthard HF. Prevalence of etravirine mutations and impact on response to treatment in routine clinical care: the Swiss HIV Cohort Study (SHCS). *HIV Med*. 2009 Nov; 10(10):647-56.
64. Di Vincenzo P, Rusconi S, Adorni F, Vitiello P, Maggiolo F, Francisci D, Di Biagio A, Monno L, Antinori A, Boeri E, Punzi G, Perno CF, Callegaro A, Bruzzone B, Zazzi M; Antiretroviral Resistance Cohort Analysis (ARCA) Collaborative Group. Prevalence of mutations and determinants of genotypic resistance to etravirine (TMC125) in a large Italian resistance database (ARCA). *HIV Med*. 2010 Sep; 11(8):530-4.
65. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, et al. Evaluating the role of etravirine in the second-line ART after failing an initial NNRTI-based regimen in a resource-limited setting. The 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, February 3 to 6, 2008. (Abst)

66. Kiertiburanakul S, Wiboonchutikul S, Sukasem C, Chantratita W, Sungkanuparph S. Using of nevirapine is associated with intermediate and reduced response to etravirine among HIV-infected patients who experienced virologic failure in a resource-limited setting. *Journal of Clinical Virology* 47 (2010) 330–334.
67. Scott C, Grover D, Nelson M. Is there a role for etravirine in patients with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance? *AIDS* 2008; 22: 989–990.
68. Lapadula G, Calabresi A, Castelnovo F et al. Prevalence and risk factors for etravirine resistance among patients failing on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2008; 13: 601–605.
69. Westin M, Tupinambás U, Biscione F, Ordonez M, Rodrigues M, Fonseca M, Greco DB. Resistance-associated Mutation Prevalence According to Subtypes B and non-B of HIV-1 in Antiretroviral-Experienced Patients in Minas Gerais, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Mar 1.
70. Tambuyzer L, Azijn H, Rimsky LT, Vingerhoets J, Lecocq P, Kraus G, et al. Compilation and prevalence of mutations associated with resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther*. 2009; 14:103-9.
71. Picchio G, Vingerhoets J, Tambuyzer L, Coakley E, Haddad M, Witek J. Prevalence of genotypic and phenotypic susceptibility to etravirine in US samples received for routine resistance testing. MOPDB105 Presented at the XVIII International AIDS Conference, Vienna, Austria, 18–23 July 2010.
72. Cahn P, Molina JM, Towner W, Peeters M, Vingerhoets J, Beets G, et al. 48-week pooled analysis of the DUET-1 and DUET-2: the impact of baseline characteristics on virologic response to etravirine. *Proceedings of the XVIIth International AIDS Conference*. México City. 3 Aug 2008. Abstract TUPE0047.
73. Santos JR, Llibre JM, Domingo P, Imaz A, Ferrer E, Podzamczer D, Bravo I, Ribera E, Videla S, Clotet B. High Effectiveness of Etravirine in Routine Clinical Practice in Treatment-Experienced HIV Type 1-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Jan 15.
74. Picchio, G., J. Vingerhoets, N. T. Parkin, H. Azijn, and M. P. De Bethune. Nucleoside-associated mutations cause hypersusceptibility to Etravirine (ETR). 2008. *Abstr. XVII Int. HIV Drug Resistance Workshop*, abstr. 23.
75. Benhamida J, Coakley E, Parkin N, Chappey C. Increased phenotypic susceptibility to etravirine in HIV-1 with nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *Antivir Ther*. 2008; 13 Suppl 3:A24.

76. Varguese V, Shariar R, Rhee SY, Simen BB, Egholm M. Minority drug resistance mutations associated with the NNRTI mutation K103N in ART-naive and NNRTI-treated HIV-1 infected patients. Proceedings of the XVIIIth International Drug Resistance Workshop. Florida, US. 9 Jun 2009. Abstract 122.
77. Xu HT, Oliveira M, Quan Y, Bar-Magen T, Wainberg MA. Differential impact of the HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor mutations K103N and M230L on viral replication and enzyme function. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Nov; 65(11):2291-9.
78. Manosuthi W, Butler D, Chantratita W, Sukasem Ch, Richman D, Smith D. Mutations Associated with Etravirine Resistance among Patients infected with HIV-1 Subtype CRF01_AE who Fail First-line Nevirapine- and Efavirenz-based Regimens. XVIII International HIV Drug Resistance Workshop. 9-13 June 2009, Fort Myers, Florida, USA.
79. Maïga AI, Descamps D, Morand-Joubert L, Malet I, Derache A, Cisse M, Koita V, Akonde A, Diarra B, Wirden M, Tounkara A, Verlinden Y, Katlama C, Costagliola D, Masquelier B, Calvez V, Marcelin AG. Resistance-associated mutations to etravirine (TMC-125) in antiretroviral-naïve patients infected with non-B HIV-1 subtypes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Feb; 54(2):728-33.
80. Brenner B, Turner D, Oliveira M, Moisi D, Detorio M, Carobene M, Marlink RG, Schapiro J, Roger M, Wainberg MA. A V106M mutation in HIV-1 clade C viruses exposed to efavirenz confers cross-resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS.* 2003 Jan 3; 17(1):F1-5.
81. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: 2007. *Top HIV Med* 2007; 15: 119-25.
82. Xu HT, Quan Y, Schader SM, Oliveira M, Bar-Magen T, Wainberg MA. The M230L Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Resistance Mutation in HIV-1 Reverse Transcriptase Impairs Enzymatic Function and Viral Replicative Capacity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jun; 54(6):2401-8.
83. Kagan RM, Sista P, Pattery T, Bacheler L, Schwab DA. Additional HIV-1 mutation patterns associated with reduced phenotypic susceptibility to etravirine in clinical samples. *AIDS.* 2009; 23:1602-5.
84. Asahchop EL, Oliveira M, Wainberg MA, Brenner BG, Moisi D, Toni T, Tremblay CL. Characterization of the E138K resistance mutation in HIV-1 reverse transcriptase conferring susceptibility to etravirine in B and non-B HIV-1 subtypes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Feb; 55 (2):600-7.

AGRADECIMIENTOS.

- Dr. Luis E. Soto Ramírez
- Dr. Juan Calva Mercado
- Dr. Guillermo Ruiz Palacios y Santos
- Dra. Lourdes Guerrero Almeida
- Dr. Carlos Agudelo Restrepo
- Dra. Wendy Karely Moncada Navas
- Dra. Yukie García Kishi
- Dr. Hugo Lara
- Dra. Elsa Vidal Laurencio
- Biól. Luis Fuentes Romero
- Biól. Roberto Rodríguez
- Comité Académico del CORESAR
- Grupo GUIAR.
- Clínica de VIH - INCMNSZ
- Dr. Arturo Galindo Fraga
- Ing. Hugo Arroyo Figueroa
- A todo el Departamento de Infectología - INCMNSZ
- Amigos y Compañeros
- Janssen Cilag México