



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS DE SALUD
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**PREVALENCIA DE MUTACIONES DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA
HUMANA QUE CONFIEREN RESISTENCIA A ANTIRRETROVIRALES EN
PACIENTES CON FALLA VIROLÓGICA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE
ALTA ESPECIALIDAD DE PETRÓLEOS MEXICANOS**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. GUILLERMO NORIEGA MORALES

TUTOR DE TESIS

DR. FREDDY RAFAEL DOMÍNGUEZ SOSA

ASESOR DE TESIS

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2019



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).

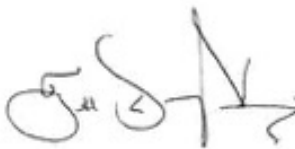
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
Director, Profesor Titular del Curso de Medicina Interna y
Asesor de Tesis



DR. JESÚS REYNA FIGUEROA
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación



DR. FREDDY RAFAEL DOMÍNGUEZ SOSA
Tutor de Tesis



PETROLÉOS MEXICANOS
SUBDIRECCION DE SERVICIOS DE SALUD
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

F-H.I.-HFP/PI/T-01

HOJA FRONTAL
PROYECTO DE INVESTIGACION

CLAVE _____
Título PREVALENCIA DE MUTACIONES DE VIH QUE CONFIEREN
RESISTENCIA A ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES CON FÁLLA VIROLÓGICA
EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETROLEOS
MEXICANOS

El proyecto/es para tesis? Si (X) No ()

Nombre del responsable:
Dr. Guillermo Noriega Morales

Nombre del Tutor:
Dr. Freddy Rafael Domínguez Sosa

Autorización del Jefe de Servicio:

Dr. César Alejandro Arce Salinas
Autorización del Profesor Titular:

Dr. Freddy Rafael Domínguez Sosa

Colaboradores (en orden de participación):

Nombre (s) Profesión y categoría

Servicios participantes:

Medicina Interna

Vo. Bq. Jefe de Servicio:

Dr. César Alejandro Arce Salinas

DICTAMEN DEL COMITÉ: RECHAZADO (), CONDICIONADO (), AUTORIZADO ()

FIRMA: _____

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES Y HERMANOS, POR SU AMOR Y APOYO INCONDICIONAL

A LUCÍA, POR SER MI IMPULSO VITAL

**A MI TUTOR, EL DR. FREDDY RAFAEL DOMÍNGUEZ SOSA, POR SU
APOYO Y CONSEJO EN LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO**

**A EL DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS, POR SU AYUDA DURANTE
MI FORMACIÓN COMO MÉDICO INTERNISTA**

ÍNDICE

ÍNDICE	5
TÍTULO	6
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	6
MARCO TEÓRICO	7
JUSTIFICACIÓN	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
HIPÓTESIS	19
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
TIPO DE ESTUDIO	21
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	21
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	22
SELECCIÓN DE MUESTRA	23
DEFINICIÓN DE VARIABLES	24
RECURSOS Y LOGÍSTICA	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA	41
ANEXOS	43

TÍTULO

PREVALENCIA DE MUTACIONES DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA QUE CONFIEREN RESISTENCIA A ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES CON FALLA VIROLÓGICA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETRÓLEOS MEXICANOS

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La infección por VIH continúa siendo en nuestro país una enfermedad prevalente, que afecta pacientes principalmente jóvenes y en edad laboral. Actualmente en Latinoamérica y México la prevalencia de VIHFR transmitido es baja, pero al igual que en otros países se espera que a los 12 o más meses de tratamiento un porcentaje elevado de pacientes con VIHFR (hasta el 72%) desarrollen mutaciones que confieren resistencia a TAR⁸. La resistencia a fármacos ARV se ha relacionado a incremento de morbilidad, mortalidad, costos y toxicidad asociada a fármacos en pacientes con VIH. Debido a que en países en desarrollo no es posible realizar pruebas para búsqueda de mutaciones que confieren resistencia a fármacos ARV en todos los pacientes es imperativo realizar estudios en los que se determinen las tendencias de mutaciones transmitidas y producidas durante la evolución de la enfermedad, para una elección más apropiada de primera, segunda o tercera línea de TAR. Ya que la fuente primaria de VIHFR es la falla de algún tratamiento antirretroviral a producir supresión viral, hallar, tratar y educar a esta población es ideal para disminuir las tasas de transmisión de resistencia.

MARCO TEÓRICO

El estudio Global Burden of Disease Study que tenía como objetivo determinar la epidemiología mundial actual del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) encontró para 2013 una prevalencia de 29.2 millones de pacientes con infección por VIH, con 1.8 millones de casos nuevos y 1.3 millones muertes en ese año. Las intervenciones como la prevención de transmisión madre a hijo y la terapia antirretroviral han llevado a 19.1 millones de años-vida salvados acumulados para 2013 (70.3% en países en desarrollo).¹

Según se ha reportado por CENSIDA para 2015 en México se encuentran registrados 122, 724 pacientes con infección por VIH, para 2014 se identificaron 9,888 casos nuevos y en 2013 se registraron 4,971 muertes por SIDA.² En México el VIH tipo 1 representa prácticamente el 100% de las infecciones por VIH y el subtipo B a su vez representa el 98.6 al 99,9% de las infecciones por VIH Tipo-1.^{3,4}

El VIH tipo 2 se encuentra principalmente en África (Senegal, Guinea Bissau, Gambia, Costa de Marfil y Cabo Verde). Aunque el HIV tipo 2 es menos patogénico que el VIH tipo 1 la respuesta a tratamiento es peor siendo ampliamente resistente de forma innata a inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (NNTRI) e inhibidores de fusión, así como presentar resistencia a algunos inhibidores de proteasa (PI).⁵

El VIH es un retrovirus que tiene como material genético una doble hebra de ARN negativa y se caracteriza por emplear como estrategia de replicación la

transcripción del ARN viral a un ADN lineal de doble cadena con la consiguiente integración en el genoma del huésped. El genoma del VIH incluye tres genes estructurales principales: GAG, POL y ENV que codifican diferentes proteínas. El gen GAG codifica proteínas del núcleo viral; el gen POL, las enzimas que intervienen en la replicación viral (transcriptasa reversa, proteasa e integrasa); el gen ENV, las proteínas estructurales de la envoltura viral gp120 y la gp41 encargadas de la adhesión del virus a las células CD4+ del huésped. Las mutaciones que confieren resistencia a fármacos antirretrovirales se encuentran principalmente en la porción POL.⁶

A finales de 2011 ocho millones de personas en países con bajos y medianos recursos se encontraban recibiendo tratamiento antirretroviral. Se espera que se genere algún tipo de resistencia a fármacos en pacientes recibiendo terapia antirretroviral aún con tratamiento adecuado y adherencia al tratamiento por lo que en 2004 la OMS inició la promoción de la vigilancia global de resistencia a fármacos de VIH. Información actual sugiere que hay una relación entre mayores niveles de cobertura con terapia antirretroviral e incremento en prevalencia de resistencia a NNRTI, aunque comparando el dramático incremento de la cobertura con antirretrovirales el aumento observado de resistencia a fármacos por VIH es modesto.⁷

El monitorizar la resistencia a fármacos del VIH es crítica para la selección de regímenes de primera línea, identificar la segunda línea más efectiva en pacientes con falla a primera línea y la selección óptima de tratamiento para prevención de transmisión madre a hijo, así como profilaxis pre y post-exposición. La presencia

de niveles significativos de pacientes con resistencia a fármacos en la población total de pacientes con VIH puede requerir de reestructuración de líneas terapéuticas con incremento de costos al requerirse nuevos y más costosos antirretrovirales.⁷

La resistencia a fármacos de VIH se refiere a la habilidad del VIH para replicarse en presencia de fármacos que usualmente suprimen su replicación y se produce por cambios (mutaciones) en la estructura genética del virus. Las mutaciones en VIH son muy comunes por la replicación rápida y la ausencia de proteínas en el virus necesarias para la corrección de errores durante la replicación.⁸

La resistencia a fármacos de VIH se puede dividir como:

- Resistencia transmitida; que ocurre cuando pacientes previamente no infectados con VIH son infectados con un virus con resistencia a fármacos.
- Resistencia adquirida; que ocurre cuando emergen mutaciones de resistencia por la presión de fármacos selectivos en individuos recibiendo terapia antirretroviral.⁷

La resistencia a fármacos se ha relacionado a incremento de morbilidad, mortalidad, costos y toxicidad asociada a fármacos. Para el 2010, estudios de la OMS mostraron en pacientes con falla virológica (FV) a 12 meses de inicio de terapia antirretroviral (TAR) que 72.1% tenían resistencia a algún fármaco y 69.5% tenían resistencia a NNRTI.⁸

Los factores que contribuyen a la selección de VIH resistente a fármacos pueden agruparse en cuatro categorías: los específicos de régimen y fármaco, los relacionados al virus, los relacionados al paciente y los relacionados al programa.⁸

Los antirretrovirales empleados tienen barreras genéticas distintas (número de mutaciones requeridas para superar la presión selectiva del fármaco), así los NNRTI tienen una barrera genética baja comparada con los PI produciendo mayor selección de virus resistentes. Los inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos (NRTI) que se emplean en conjunto en esquemas con NNRTI pueden influir en la barrera genética disminuyendo la selección de virus resistentes por NNRTI. Según el NTRI empleado se pueden producir resistencias cruzadas a otros fármacos del mismo grupo, por ejemplo, al acumularse mutaciones zidovudina (AZT) pudiera producir resistencia a todos los NRTI. Otros factores asociados al desarrollo de mutaciones son: regímenes incompletos, interacciones farmacológicas, prescripciones inapropiadas y mala adherencia a tratamiento. Algunos subtipos de VIH pueden ser más susceptibles a producir mutaciones que confieran resistencia a fármacos, por ejemplo, el subtipo D comparado con el subtipo A de VIH tipo 1 se ha observado desarrolla más resistencia ante la exposición a nevirapine en dosis única.⁸

La adherencia a tratamiento es un predictor de falla en supresión viral, emergencia de virus de inmunodeficiencia humana fármaco resistente (VIHFR), progresión de enfermedad y muerte. Factores asociados a mal apego en países con y sin recursos son depresión no tratada, abuso de sustancias, pobre entendimiento de

la enfermedad y su tratamiento, pacientes adolescentes y adultos jóvenes, incremento en variedad y frecuencia de toma de píldoras; otros factores observados en países en desarrollo son consumo de alimentos insalubres, costos en transportación y no revelación de estado de infección por VIH por miedo a estigmatización.⁸

Los factores en programas incluyen: demanda que supera la capacidad del sistema, infraestructura y recursos humanos insuficientes, sistemas de suministro de fármacos inadecuado, alto costo (y/o falta) de monitorización rutinaria de carga viral, así como de resultados de tratamiento ya que los pacientes pueden permanecer largos periodos con FV y selección de virus resistentes. El mantener a pacientes con falla a terapia de primera línea con NRTI se asocia a cargas virales altas y acumulación de mutaciones con resistencia cruzada a NRTI, así como transmisión de VIHFR.⁸

La información actual sugiere que hasta 24% de los pacientes que reciben primera línea de antirretrovirales en África subsahariana presentan FV a 12 meses y de éstos 53 a 90% tienen VIH tipo 1 con resistencia a NNRTI y/o NRTI.⁹

Posterior al gran despliegue de antirretrovirales impulsado por campañas de la OMS de 2003 a 2011 se han realizado múltiples estudios valorando el incremento de la prevalencia de resistencia a TAR en pacientes que inician terapia. En África del Este al inicio de este periodo se observó una prevalencia del 1% de resistencia a algún antirretroviral transmitida y a 8 años (2011) de 7.4% con un crecimiento significativo de 29% anual en la prevalencia de VIHFR transmitido. Durante el

mismo periodo no se encontró un crecimiento significativo en prevalencia con respecto al tiempo en VIHFR en pacientes iniciando TAR en otras regiones con recursos bajos-medios (en Latinoamérica y el Caribe se encontró una prevalencia de VIHFR tanto al inicio del periodo como a 8 años de 6.9%). Las mutaciones más encontradas en África son las que confieren resistencia a NNRTI que ocurren en 40-60% de los pacientes con una o más mutaciones de resistencia (siendo las más frecuentes K103N/S del 60% y Y181C/I/V del 25%) y encontrándose una prevalencia de mutación transmitida de M184V/I de 8%.⁹

En Europa para 2009 la prevalencia de resistencia transmitida a al menos a un fármaco era de 10.9% con prevalencias de: 7.4% para NRTI, 3.4% para NNRTI y 2.9% para PI. En los Estados Unidos para 2008 la prevalencia del mismo parámetro era de 14.2% con prevalencias de: 8.3% para NNTRI, 8.2% NRTI y 4.2% PI.⁷

En estudios realizados en Europa sobre VIHFR adquirido se encontró para 2008 que 80% de los pacientes que fallaban a TAR poseían al menos una mutación a algún fármaco (NRTI 67.2%, NNRTI 53.7%, PI 32.4% y 17.2% a las tres clases).⁷

En una revisión realizada por la OMS en 2012 en países con recursos bajos-medios se encontró en pacientes con falla a TAR con ≥ 1000 copias/ml a 12 meses de tratamiento que un 72.1% tenían VIH con alguna mutación de resistencia distribuyéndose de la siguiente forma: NRTI en 69.5% de los pacientes y siendo las mutaciones más frecuentes M184V (58.7%), K65R (10.4%), D67N (7.1%) y K70R (6.7%); NNRTI en 62.5% de los pacientes y siendo las mutaciones más

frecuentes K101E (9.3%), K103N o S (29%), V106A o M (10.4%), Y181C, I o V (29.4%), Y188C, H o L (6.7%) y G190A o S (17.5%).⁷

La prevalencia de resistencia a fármacos transmitida es de 7.6% en Latino América y el Caribe con prevalencia de mutaciones para NRTI de 4%, NNRTI 2.8% e PI 1.4%; resistencia a dos clases de fármacos 1.4%, resistencia a tres clases de fármacos de 0.2%. En ésta misma región M184V y las mutaciones asociadas a análogos de timidina (M41L, D67G/N, K70R, L210W, T215F/Y, K219E/Q), los reverberantes de T215 (T215C/D/E/S), T69D y F77L representan el 90% de las mutaciones con resistencia a NRTI; K101E, K103N, Y181C, y G190A representan el 81% de las mutaciones con resistencia a NNRTI; M46I/L, I85V, y L90M son las cuatro mutaciones más frecuentes que confieren resistencia a PI.¹⁰

En México para 2011 se encontró una prevalencia de VIHFR transmitido de 7.4% con prevalencia de mutaciones para NRTI de 4.2%, 2.5% para NNRTI y 1.7% para PI con una prevalencia de resistencia a dos clases de fármacos de 0.8% y a tres clases de 0.1%. Las mutaciones con resistencia a PI más frecuentes fueron L90M, A71I/V/T, M46I/L; las más frecuentes para NRTI fueron T215C/D/E/S/I/V, M41L, L210W, D67G/N; y las más frecuentes para NNRTI fueron K103N/S, V179D, K103R, K101Q, Y181C, V108I.³

En un estudio farmacoeconómico realizado en Canadá sobre pacientes con diferentes modalidades de resistencia a fármacos se observó un incremento en el costo de atención mensual relacionado a VIHFR adquirido de 22% principalmente

por el costo de antirretrovirales (ARV) y un incremento en costos de atención del 31% con incremento de costos según la presencia de dos o tres grupos farmacológicos.¹¹

La medición de la carga viral cada 6 a 12 meses es el método recomendado para monitorizar falla a tratamiento según guías actuales de la OMS publicadas en 2013 ya que puede proveer información más temprana de falla a tratamiento. Aunque la monitorización de carga viral no ha demostrado una reducción en mortalidad o mejorar resultados clínicos, se ha asociado a reducir la acumulación de mutaciones de resistencia a fármacos y su transmisión. El rango óptimo para determinar FV no se ha determinado, aunque estudios clínicos y epidemiológicos han mostrado que el riesgo de transmisión y progresión de enfermedad de VIH es muy bajo con cargas virales menores a 1000 copias/ml por lo que se ha definido como FV a la presencia de ≥ 1000 copias/ml.¹²

La OMS propone realizar el estudio de mutaciones adquiridas durante el tratamiento en dos etapas diferentes: temprana; pacientes con TAR por más de 12 ± 3 meses y tardía: tratamiento con TAR por al menos 48 meses. Los pacientes con VIHFR que han estado con TAR por más de 48 meses pueden haber permanecido con un esquema fallido por más tiempo y por lo tanto tener mutaciones o patrones de mutaciones diferentes a aquellos con tratamiento solo por 12 meses.¹³

En un estudio realizado y publicado en México en 2017 en pacientes con infección por VIH tipo 1 con falla virológica posterior a al menos 2 esquemas ARV previos,

se estudió mediante genotipo (utilizando principalmente el método ViroSeq) la prevalencia de mutaciones antes y después de 2003. El estudio tuvo el objetivo de estudiar pacientes con una exposición prolongada a ARV y valorar si ha habido un cambio en la prevalencia de mutaciones asociado a la modificación en prácticas de tratamiento. Se encontró que la prevalencia de las principales mutaciones de VIH que confieren resistencia antes y después de 2003 a NRTI fueron M184V (78% y 76% antes y después de 2003), M41L (56% y 33%), D67N (50% y 31%) y T215Y (50% y 31%); un 62% de los pacientes tuvo alguna mutación asociada a timidina antes de 2003 y después un 38%; las principales mutaciones a NNRTI fueron K103N (54% y 57%), Y181C (19% y 21%) y G190A (16% y 16%); las principales mutaciones para PI fueron M46I/L (53% y 34%), L90M (48% y 28%), V82A (36% y 21%) e I84V (28% y 15%); un 51% de los pacientes tuvo alguna mutación asociada a resistencia a PI antes de 2003 y después de este periodo un 41%. Se encontró que entre estos periodos hubo una reducción estadísticamente significativa en la prevalencia de mutaciones con resistencia a NRTI (incluidas TAM; excepto para M184V) y a PI, aunque las mutaciones que producen resistencia a NNRTI no presentaron un cambio significativo entre los dos periodos. Asociaron a esta reducción en la prevalencia de mutaciones a el menor uso de regímenes de ARV subóptimos (monoterapia, biterapia con NRTI, PI sin boosted), regímenes con análogos de timidina, doble PI o uso de PI con una barrera baja de resistencia.¹⁴

Con el propósito de facilitar la interpretación del efecto de cada mutación detectada en VIHFR se han realizado distintas clasificaciones. La Universidad de Stanford publicó en 2012 un compendio de mutaciones y las dividió en “Mayores”

o “Menores” según la evidencia que apoyaba el efecto de ciertas mutaciones en la resistencia a fármacos ARV, esto tomando en cuenta estudios in vitro de susceptibilidad, frecuencia de la mutación en pacientes con falla virológica, y la prevalencia de polimorfismos de mutaciones en pacientes vírgenes a tratamiento. Esta clasificación ayuda a guiar la elección de fármacos ARV posterior a falla virológica según el tipo de mutaciones encontradas.¹⁵

El sistema de genotipificación de ViroSeq, método frecuentemente empleado para la determinación de mutaciones de resistencia ha mostrado buenos rangos de éxito de amplificación (98-99.3%) y secuenciación (96.6%) de la región POL en VIH tipo 1 considerando todos los subtipos, incluso para el subtipo B el éxito de amplificación y secuenciación es del 99.9 al 100% (subtipo para el que fue optimizado), así representando las fallas a amplificación y secuenciación los subtipos no-B dentro de los cuales la falla puede variar del 1.4 al 76% según el subtipo.^{16,17,18}

JUSTIFICACIÓN

La infección por VIH sigue siendo un problema de salud pública en México, afecta principalmente pacientes jóvenes y en edad laboral. Conocemos la asociación de la presencia de VIHFR con un incremento de la morbilidad, mortalidad, costos y toxicidad asociada a fármacos en estos pacientes, por lo que es imperativo el estudio de las mutaciones que confieren resistencia a TAR. Este conocimiento de las mutaciones del VIHFR y sus causantes es primordial para instaurar medidas para la reducción de la producción de nuevas mutaciones, así como para guiar la instauración de segunda y tercera línea de TAR en pacientes con FV nuestra unidad hospitalaria y a nivel nacional. Se cuenta con pocos estudios publicados sobre la prevalencia de mutaciones adquiridas y sus tipos en pacientes con FV en población mexicana a 12 o más meses de inicio de TAR.

El Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, es un centro de referencia a nivel nacional para los pacientes derechohabientes de los Servicios Médicos de PEMEX que tienen infección por el VIH, y se cuenta con los recursos para realizar pruebas de genotipo, carga viral y demás análisis necesarios para su tratamiento y estudio. En nuestra institución el servicio de Infectología cuenta ya con vigilancia establecida de carga viral para detectar a los pacientes con infección por el VIH tipo 1 que tienen FV y en ellos se realiza genotipificación para búsqueda de mutaciones de VIHFR. Por lo tanto, se cuentan ya con los elementos necesarios para realizar un estudio de esta problemática, sin generación de costos.

Los hallazgos de este estudio ayudarán a el mejor tratamiento de los pacientes con VIH derechohabientes de los Servicios Médicos de PEMEX, a una reducción en morbilidad, mortalidad, costos y toxicidad producida por ARV, además de ser

información útil para ser transpolada y empleada en los pacientes con VIH en el país.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes con infección por VIH tipo 1 y falla virológica a 12 o más meses de tratamiento antirretroviral ¿Cuál es la prevalencia y tipo de mutaciones que confieren resistencia a fármacos antirretrovirales?

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

- La prevalencia de mutaciones que confieren resistencia a antirretrovirales en pacientes con infección por VIH tipo 1 y falla virológica a 12 o más meses con TAR **NO** es similar a la reportada en países con recursos bajos-medios.

HIPÓTESIS ALTERNA

- La prevalencia de mutaciones que confieren resistencia a antirretrovirales en pacientes con infección por VIH tipo 1 y falla virológica a 12 o más meses de TAR es similar a la reportada en países con recursos bajos-medios.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia y tipo de mutaciones del VIH tipo 1 que confieren resistencia a antirretrovirales en pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad (HCSAE) de Petróleos Mexicanos con tratamiento ARV previo por 12 o más meses y falla virológica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la prevalencia y tipo de mutaciones del VIH tipo 1 que confieren resistencia a ARV en pacientes con tratamiento ARV previo por 12 o más meses y menos de 48 meses y falla virológica.
- Determinar la prevalencia y tipo de mutaciones del VIH tipo 1 que confieren resistencia a ARV en pacientes con tratamiento ARV previo por 48 o más meses y falla virológica.
- Determinar la prevalencia y tipo de mutaciones del VIH tipo 1 que confieren resistencia a ARV según el apego a tratamiento.
- Determinar la prevalencia y tipo de mutaciones del VIH tipo 1 que confieren resistencia a ARV según el uso de análogos de timidina.
- Determinar el número de esquemas TAR y las causas de cambio (diferentes a falla virológica).
- Determinar la prevalencia y tipo de mutaciones del VIH tipo 1 que confieren resistencia a ARV según el número de esquemas empleado.
- Determinar los niveles de CD4 y carga viral en pacientes con FV con y sin mutaciones que confieren resistencia a TAR.

DISEÑO

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Se buscarán en expediente clínico electrónico de Servicios Médicos de PEMEX: expedientes de pacientes de la consulta externa de infectología del HCSAE con diagnóstico de VIH tipo 1, con 12 o más meses de TAR y que cuenten con falla viral (carga viral ≥ 1000 copias/ml) y estudio de mutaciones que confieren resistencia por ViroSeq. La ampliación y secuenciación del genotipo para búsqueda de mutaciones asociadas a resistencia a fármacos antirretrovirales se realiza de manera rutinaria en el servicio de infectología como parte de atención del paciente mediante el sistema ViroSeq v2.0 Genotyping System en muestras de sangre venosa periférica, el estudio ViroSeq emplea RT-PCR y secuenciación y se reporta como mutaciones puntuales y posteriormente por medio del sistema de interpretación de mutaciones de la Universidad de Stanford se determinan los riesgos de falla a distintas clases y fármacos antirretrovirales específicos.

UNIVERSO

Expedientes de pacientes de la consulta externa de infectología del HCSAE.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES

Expedientes de pacientes mayores de 18 años con infección por VIH tipo 1 y tratamiento antirretroviral previo por 12 o más meses y con falla viral (carga viral ≥ 1000 copias/ml) en los que se haya realizado genotipo para detección de mutaciones de resistencia a fármacos ARV.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES

Expedientes de pacientes menores de 18 años

Expedientes de pacientes con embarazo

Expedientes de pacientes con infección por VIH tipo 2

Expedientes de pacientes con coinfección por VIH tipo 1 y tipo 2

Expedientes de pacientes con tratamiento antirretroviral por menos de 12 meses

Expedientes de pacientes con carga viral < 1000 copias/ml

Expedientes de pacientes sin genotipo para detección de mutaciones de resistencia a fármacos ARV

*Se realizará exclusión de expedientes de pacientes menores de 18 años, embarazadas y pacientes con infección por VIH tipo 2 porque son pacientes que requieren de esquemas ARV distintos por riesgos de toxicidad o resistencia intrínseca a ciertos ARV.

*El estudio pretende estudiar mutaciones adquiridas por lo que no se valorarán expedientes de pacientes con menos de 12 meses de TAR en quienes las mutaciones que se pudieran observar serían definidas como transmitidas.

*Se eliminarán pacientes con <1000 copias/ml en carga viral, porque por debajo de este nivel se pierde sensibilidad para genotipificación de mutaciones que confieren resistencia, perdiendo confiabilidad. Adicionalmente los pacientes no cumplirían con el estado de falla virológica.

MÉTODOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA

No se realizó cálculo de muestra, ya que se emplearon el total de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

VARIABLES

Nombre de la variable	Tipo de la variable	Forma de medir	Descripción	Código de la variable
Número de registro	Cualitativa nominal politómica.	Número de registro consignado en la Hoja Frontal del expediente.	-Registro numérico que cuenta de 8 dígitos.	99-No registrado.
Sexo.	Cualitativa nominal dicotómica.	Sexo registrado en Hoja Frontal del expediente.	-Registro codificado que representa una de dos opciones: Hombre y mujer.	0-Hombre. 1-Mujer. 99-No registrado.
Edad al momento de toma de genotipo.	Cuantitativa continua.	Calculada de la fecha de nacimiento a la fecha de inicio de toma de genotipo.	-Registrado en años.	99-No registrado.
Tiempo de evolución de enfermedad.	Cuantitativa continua.	Calculada de la fecha de diagnóstico de VIH a la fecha de toma de genotipo.	-Registrado en años. -El diagnóstico debe estar establecido con prueba de Western-blot positiva y corroborado por servicio de infectología (fecha de diagnóstico).	99-No registrado.
Pacientes con evolución de enfermedad mayor a 48 meses.	Cualitativa nominal dicotómica.	Discrimina entre pacientes con tiempo de evolución de enfermedad mayor o menor a 48 meses.	-Registrado en una de dos opciones: evolución mayor a 48 meses y evolución menor a 48 meses.	0-Evolución mayor a 48 meses. 1-Evolución menor a 48 meses. 99-No registrado.
Carga viral al momento del genotipo.	Cuantitativa continua.	Carga viral sérica de VIH tipo 1, última cuantificación antes de la toma del genotipo (deberá ser >1000 copias/ml).	-Registrado en número copias/ml.	99-No registrado.
Conteo de CD4+ al momento del genotipo.	Cuantitativa continua.	Conteo de CD4+ (subpoblación de linfocitos totales), última cuantificación realizada antes de la toma de genotipo.	-Registrado en células/ μ L.	99.No registrado.
Número de esquemas antirretrovirales (ARC) empleados.	Cuantitativa continua.	Número de esquemas ARV empleados antes de la toma de genotipo.	-Registrado en número total; se clasificarán adicionalmente en: NRTI, NNRTI, PI, Raltegravir y análogos de timidina.	99.No registrado.

Número de antirretrovirales (ARC) empleados.	Cuantitativa continua.	Número de fármacos ARV empleados antes de la toma de genotipo.	-Registrado en número total.	99.No registrado.
Motivo de cambio de esquema ARV.	Cualitativa nominal dicotómica.	Motivo de cambio de cada esquema ARV previo a la toma de genotipo.	-Registrado según alguna de las siguientes opciones: efecto adverso, falla virológica (FV; definido como carga viral >1000 copias/ml, en dos mediciones consecutivas con 3 meses de diferencia, con buen apego a tratamiento y mínimo 6 meses de este), falla inmunológica (FI; definida como regreso de CD4 a línea base o conteo menor o permanecen persistentemente <100 células/ μ L) ¹² , FV y FI, evento clínico definitorio de SIDA, falla en surtimiento, otro evento y causa no especificada.	1-efecto adverso. 2-FV. 3-FI. 4-FV y FI. 5-Evento clínico. 6-falla en surtimiento. 7-otro evento. 8-no especificado.
Mal apego a tratamiento ARV.	Cualitativa nominal dicotómica.	Mal apego a tratamiento ARV, especificado en notas de evolución de infectología en cualquier momento de la evolución, hasta la toma de genotipo.	-Registrado como: con mal apego a tratamiento y sin mal apego a tratamiento.	0-Sin mal apego a tratamiento. 1-Mal apego a tratamiento. 99-No registrado.
Mutaciones de VIH que confieren resistencia a ARV.	Cualitativa nominal dicotómica.	Mutaciones de VIH que confieren resistencia a ARV obtenidas mediante estudio de genotipo.	-Serán registradas como presentes o ausentes y divididas según 3 categorías: mutaciones que producen resistencia a NRTI, mutaciones que producen resistencia a NNRTI, mutaciones que producen resistencia a IP.	0-Ausente. 1-Presente. 99-No registrado.
Número de mutaciones de VIH que confieren resistencia a ARV.	Cuantitativa continua.	Número de mutaciones de VIH que confieren resistencia a ARV obtenidas mediante estudio de genotipo.	-Serán registradas en número y divididas según 3 categorías: número de mutaciones que producen resistencia a NRTI, número de mutaciones que producen resistencia a NNRTI, número de mutaciones que producen resistencia a PI.	99-No registrado.
Número de mutaciones mayores y menores de VIH que confieren resistencia a ARV.	Cuantitativa continua.	Número de mutaciones mayores y menores de VIH que confieren resistencia a ARV obtenidas mediante genotipo y clasificadas según la base de datos de mutaciones de la Universidad de Stanford.	-Serán registradas en número y divididas según 2 categorías: número de mutaciones que producen resistencias mayores, número de mutaciones que producen resistencias menores.	99-No registrado.
Número de mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAM) de VIH que confieren resistencia a ARV.	Cuantitativa continua.	Número de mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAM) de VIH que confieren resistencia a ARV.	-Serán registradas en número.	99-No registrado.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS/RECURSOS Y LOGÍSTICA

1. Recursos humanos:
 - a. Investigador: Guillermo Noriega Morales: Actividad asignada: elaboración de protocolo, recopilación y análisis de información, concluyendo con divulgación de resultados.
 - b. Investigador: Dr. Freddy Rafael Domínguez Sosa. Actividad: Asesoría en la formulación del protocolo, selección de pacientes, análisis estadístico.
2. No involucra ningún recurso económico agregado a los ya empleados para su atención.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado (el estudio es retrospectivo con revisión de expedientes, no requiere de realizar consentimiento informado).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos de los pacientes se codificarán, no se emplearán nombres, las bases de datos serán revisadas únicamente por los investigadores y la información se eliminará al final del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron tablas descriptivas de las principales variables sociodemográficas, tratamientos y niveles de carga viral y subpoblación de CD4+, así como del número de mutaciones, siendo subclasificadas según la resistencia otorgada a cada grupo farmacológico de ARV. Se realizó un estudio analítico, para variables continuas independientes empleando la prueba de T de Student o U de Mann-Whitney según correspondiera (determinando la presencia de distribución normal mediante prueba de Shapiro-Wilk); para las variables categóricas nominales se empleó la prueba estadística de Chi cuadrada. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p \leq 0,05$ a dos colas.

RESULTADOS

Se revisó el expediente de 36 pacientes con diagnóstico de infección por VIH tipo 1 con seguimiento por la clínica de infectología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, a los cuales se les había realizado genotipo para búsqueda de mutaciones de VIH que confieren resistencia a antirretrovirales. De estos, se excluyeron 8 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión: 3 con información incompleta en expediente; 3 con carga viral antes de genotipo < a 1000 copias/ml; 2 por estudio de genotipo antes de 12 meses de evolución (mutaciones transmitidas). 28 pacientes cumplieron con criterios de inclusión por lo que fueron estudiados para su análisis (ver Figura 1).

De los pacientes estudiados, el 82.1% (23) fueron hombres y el 17.9% (5) mujeres, con media de edad al momento del genotipo de 47.9 años (DE 12 años) y un tiempo promedio de evolución de la enfermedad de 8.8 años (DE 5 años). Con respecto al tiempo de evolución, 82.1% (23) tenían más de 48 meses con la enfermedad y 17.9% (5) menos de 48 meses (con un promedio de evolución de 28 meses); sin una diferencia estadística en edad o proporción H:M entre los dos grupos (ver Tabla 1).

Figura 1.

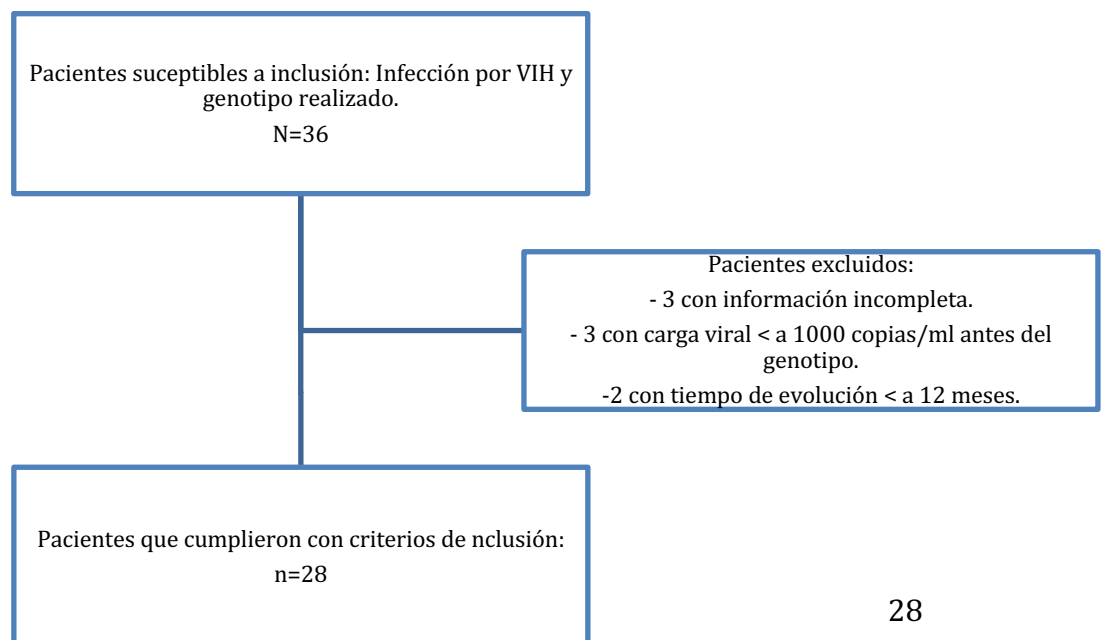


Tabla 1. Tabla descriptiva de variables sociodemográficas, tratamiento y estudios.

		Pacientes con evolución > 48 meses N=23	Pacientes con evolución < 48 meses N=5	Total N=28	Valor de p
Edad del paciente al momento de toma de genotipo		48.6(13)	44.6(10)	47.9(12)	0.455 ^a
Sexo del paciente	Femenino	4(17.4%)	1(20%)	5(17.9%)	0.890 ^c
	Masculino	19(82.6%)	4(80%)	23(82.1%)	
Tiempo total de evolución en años		10.2(4)	2.2(1)	8.8(5)	<0.001^{a*}
Tiempo de evolución en meses en pacientes con <48 meses de evolución			28(11)		
Número total de ARV empleados		6.1(2.3)	4.0(1.4)	5.8(2.3)	0.051 ^b
Número de esquemas empleados		2.6(1.1)	1.4(0.5)	2.4(1.1)	0.023^{b*}
Pacientes que emplearon algún ARV AT	Sin uso de AT	5(21.7%)	2(40%)	7(25%)	0.393 ^c
	Uso de AT	18(78.3%)	3(60%)	21(75%)	
Pacientes que emplearon Raltegravir	Sin Tratamiento Raltegravir	18(78.3)	4(80%)	22(78.6%)	0.932 ^c
	Tratamiento Raltegravir	5(21.7%)	1(20%)	6(21.4%)	
Mal apego a tratamiento	Buen apego	11(47.8%)	1(20%)	12(42.9%)	0.953 ^c
	Mal apego	12(52.2%)	1(20%)	13(46.4%)	
	No adquirido	0	3(60%)	3(10.7%)	
Carga viral al momento del genotipo		117963 (157528)	62640(51149)	108084(145165)	0.569 ^b
Conteo de CD4 al momento del genotipo		206(154)	177(114)	201(146)	0.646 ^a

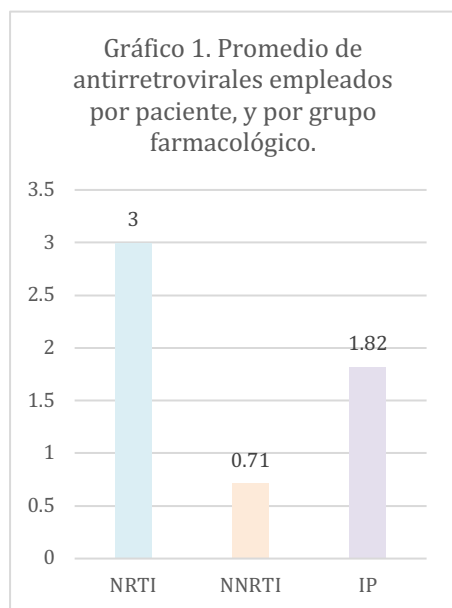
ARV-antirretrovirales, AT-análogo de timidina (zidovudina y stavudina).

VARIABLES CONTINUAS DESCRITAS CON MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR); VARIABLES NOMINALES CON RECuento(PORCENTAJE).

Tipo de análisis: a-T de Student; b-U de Mann-Whitney; c-Chi Cuadrada.

*Variables con resultado de p<0.05.

En promedio los pacientes habían empleado 5.8 (DE 2.3) ARV distintos al momento del genotipo, y 21.4% habían usado raltegravir; esto representaba 2.4 (DE 1.1) esquemas de ARV utilizados previamente en promedio. No hubo una diferencia significativa entre los grupos de más o menos de 48 meses de

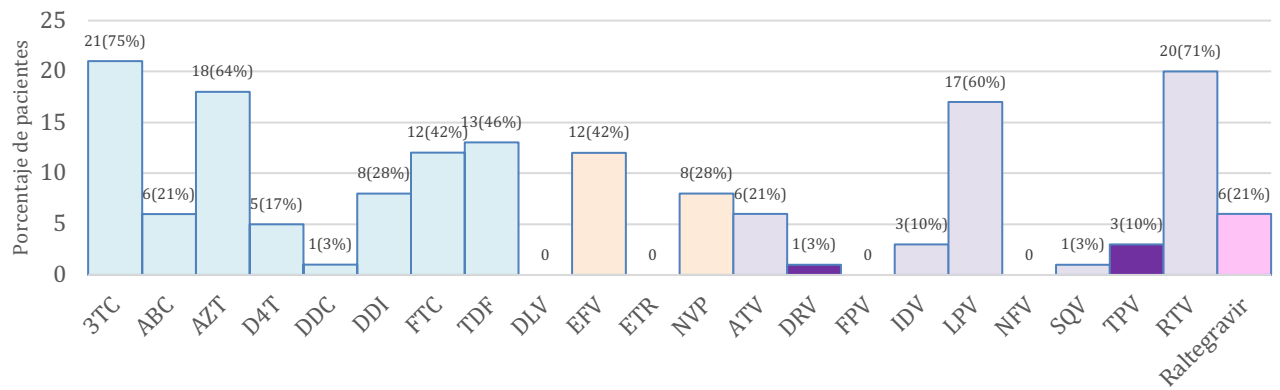


evolución, en el número de ARV empleados o el uso de raltegravir, aunque sí en el número de esquemas empleados (2.6 vs 1.4 $p=0.023$). La distribución de el uso de distintos ARV por grupo farmacológico mostro una media de 3, 0.71 y 1.82 para los NRTI, NNRTI e PI respectivamente (ver Tabla 1 y Gráfico 1); en el Gráfico 2 se muestra la prevalencia del uso de cada uno de los distintos ARV durante algún momento de la evolución de los pacientes, en donde se observa

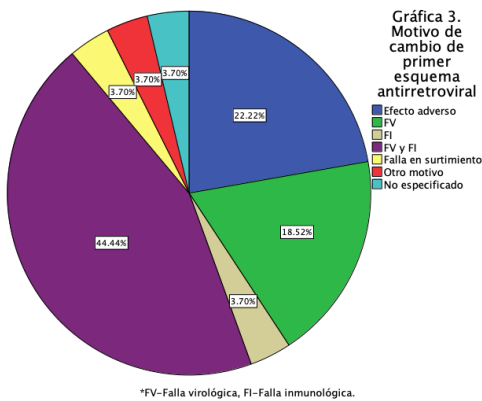
que los más frecuentemente empleados fueron: lamivudina (75%), zidovudina (64%) y tenofovir (46%) para los NRTI; efavirenz (42%) y nevirapina (28%) para los NNRTI; lopinavir (60%) y atazanavir (21%) para los PI con ritonavir en 71% empleado como “Boosted”). El 75% de los pacientes utilizó algún análogo de timidina como zidovudina o stavudina (sin diferencia estadística entre los grupos con más o menos de 49 meses de evolución).

No hubo una diferencia significativa entre el número de ARV empleados de tipo NRTI o NNRTI entre los pacientes con más o menos de 48 meses de evolución, aunque sí entre el número de ARV PI usados (2.13 vs 0.40 $p=0.011$).

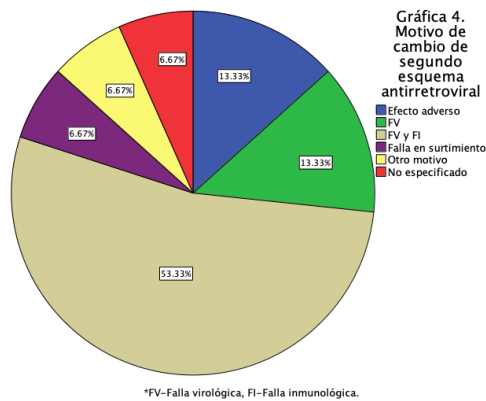
Gráfico2. Prevalencia de uso de distintos antirretrovirales.



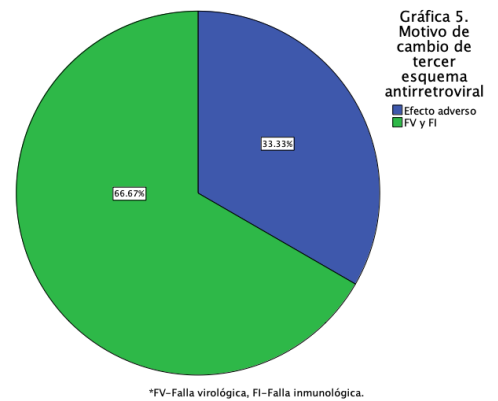
Se revisó la causa de retiro de los esquemas ARV, encontrando: del primer esquema ARV, los principales motivos de retiro fueron falla virológica (FV) con falla inmunológica (FI) (44%) de los casos, efectos adversos (22%) y FV (18%); para el segundo esquema, las principales causas fueron FV con FI (53%), FV y efectos adversos (13% cada una); para el tercer esquema las causas identificadas fueron FV con FI (66%) y efectos adversos (33%); solo un paciente tuvo retiro de un cuarto esquema y fue por efecto adverso (polineuropatía). Los efectos adversos más frecuentes fueron: 4 pacientes polineuropatía, 2 pacientes hepatitis, 1 paciente anemia, 1 paciente trastorno del sueño (por NNTRI), un paciente lipoatrofia/distrofia y en dos pacientes no se especificó el tipo de efecto adverso. Dos pacientes cambiaron algún esquema ARV por otra causa (debido a mutaciones encontradas en genotipo y por decisión del paciente) (ver Gráficas 3 a 5).



*FV-Falla virológica, FI-Falla inmunológica.



*FV-Falla virológica, FI-Falla inmunológica.



*FV-Falla virológica, FI-Falla inmunológica.

Se registró mal apego a tratamiento en 46.4% (13) de los pacientes, buen apego en 42.9% (12) y no se obtuvo información en el resto; cabe recalcar que 8 (61%) de los 13 pacientes con mal apego tuvieron también fallas en el surtimiento del medicamento por razones ajenas al paciente. La media de carga viral sérica antes del genotipo fue de 108,084 copias/ml (DE 145,165) y el promedio de CD4+ fue de 201 células/ μ l (DE 146). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre en el apego, la carga viral o el nivel de CD4+ entre los grupos de más o menos de 48 meses de evolución (ver Tabla 1).

El estudio de genotipo para búsqueda de mutaciones que confieren resistencia a antirretrovirales mostró un promedio de mutaciones totales (mayores y menores) de 6.8 (DE 5.2) por paciente, de las cuales 2.6 (DE 2.3), 0.8 (DE 1.2) y 3.5 (DE 3.6) correspondían a mutaciones que producen resistencia a NRTI, NNRTI e PI respectivamente. Al comparar a los pacientes según el tiempo de evolución en más o menos de 48 meses, se encontraron diferencias no significativas para las mismas variables (mutaciones totales 5.3 vs 4.3, mutaciones para NRTI 2.6 vs 2.4, para NNRTI 0.7 vs 1.2 y para PI 4.0 vs 1.0), aunque con una clara tendencia a un número mayor de estas (ver Tabla 3).

El 14.2% (4) de los pacientes no tuvieron algún tipo de mutación (mayor o menor), el 25% (7) no tuvieron alguna mutación mayor, y de los pacientes que no presentaron algún tipo de mutación el 100% tenían más de 48 meses de evolución de la enfermedad, de los pacientes que no tuvieron alguna mutación mayor 14.2% (1) tenía menos de 48 meses de evolución, el resto tenían un tiempo mayor. No se encontraron diferencias estadísticas entre los dos grupos para mutaciones totales ($p=0.314$) y mutaciones mayores ($p=0.776$).

El número de mutaciones mayores por grupo farmacológico de antirretrovirales tuvo una media para NRTI, NNRTI e PI de 2.1 (DE 1.9), 0.4 (DE 0.7) y 1.7 (DE 2.2). Al hacer una comparación de estas entre pacientes con más o menos de 48 meses de evolución no se encontró una diferencia estadísticamente significativa para NRTI y NNRTI, sí para PI con un promedio de mutaciones mayores de 2.1 vs 0 ($p=0.034$) para los pacientes con más y menos de 48 meses de evolución respectivamente. No hubo una diferencia significativa entre mutaciones menores totales o por grupo farmacológico de antirretrovirales entre pacientes con más o menos de 48 meses de evolución.

Tabla 3. Tabla descriptiva de hallazgos de mutaciones en genotipo.

	Pacientes con evolución mayor a 48 meses N=23	Pacientes con evolución menor a 48 meses N=5	Total N=28	Valor de p
Mutaciones en genotipo	7.3(5.3)	4.6(4.3)	6.8(5.2)	0.320
Mutaciones para NRTI	2.6(2.3)	2.4(2.3)	2.6(2.3)	0.903
Mutaciones para NNRTI	0.7(1.1)	1.2(1.8)	0.8(1.2)	0.681
Mutaciones para IP	4.0(3.8)	1.0(1.2)	3.5(3.6)	0.106
Mutaciones mayores	4.5(3.6)	2.6(2.3)	4.1(3.5)	0.288
Mutaciones mayores para NRTI	2.1(2.0)	2.0(1.6)	2.1(1.9)	0.903
Mutaciones mayores para NNRTI	0.3(0.6)	0.6(0.9)	0.4(0.7)	0.384
Mutaciones mayores para PI	2.1(2.2)	0(0)	1.7(2.2)	0.034*
TAM	1.0(1.2)	0.6(1.3)	1.0(1.2)	0.342

NRTI-inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos, NNRTI-inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos, PI-inhibidores de proteasa, TAM-mutaciones inducidas por análogos de timidina.

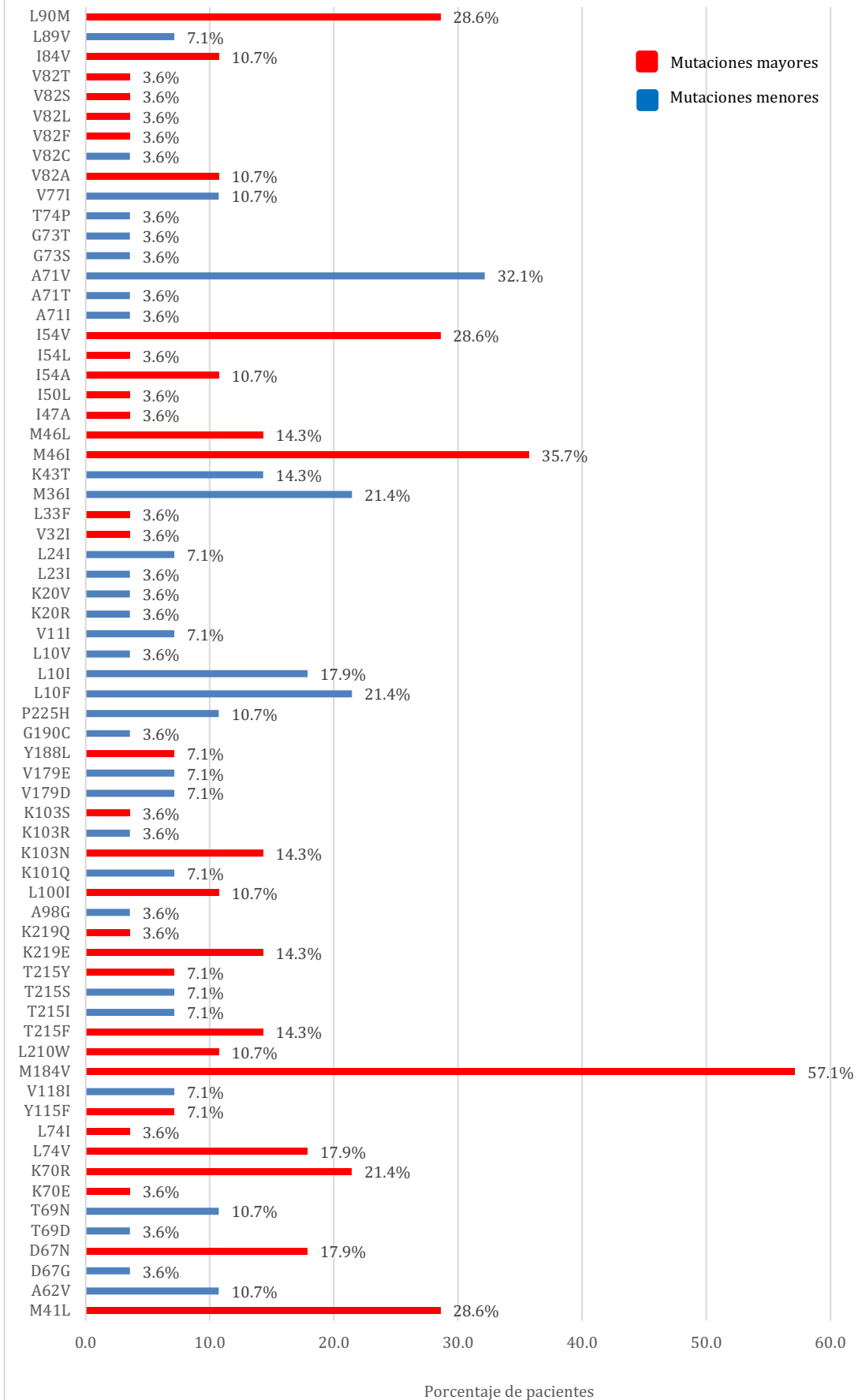
Variables descritas con media (desviación estándar).

Todas las variables fueron analizadas con U de Mann-Whitney por su disposición no paramétrica.

*Variables con resultado de $p < 0.05$.

Se encontraron 33 mutaciones mayores y 33 mutaciones menores distintas entre todos los pacientes. Las mutaciones mayores más frecuentemente encontradas en los pacientes fueron: Para las mutaciones que confieren resistencia a NRTI, M184V en 57%, M41L en 28%, K70R en 21%, D67N y L74V ambas en 17%; para mutaciones que confieren resistencia a NNRTI, K103N en 14%, L100I en 10%, Y188L en 7% y K103S en 3%; para las mutaciones que confieren resistencia a PI, M46I y M46L en 35% y 14%, I54V y L90M en 28%, y V82A e I84V en 10% (ver Gráfica 6).

Gráfico 6. Prevalencia de mutaciones que confieren resistencia a antirretrovirales.



Se buscó una relación entre el mal apego a tratamiento y la cantidad de mutaciones, encontrándose: una relación entre el mal apego y un mayor número total de mutaciones para NRTI (3.7 vs 1.4 p=0.013); no hubo una relación estadísticamente significativa para la presencia de mal apego con el número de mutaciones total, mutaciones para NNRTI e IP, tampoco al hacer un análisis dividiendo las mutaciones en mayores o menores (ver Tabla 4).

Del total de pacientes un 75% empleó en algún momento de su evolución un ART análogo de timidina; un 47% de los pacientes desarrollaron alguna mutación asociada a estos análogos (TAM; M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y, T215F y K219Q/E). Se realizó un análisis para valorar si el uso previo de análogos de timidina se asociaba a un mayor número de mutaciones asociadas, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa (1.1 vs 0.4 mutaciones promedio para pacientes con y sin uso previo de análogos de timidina respectivamente, p=0.202).

Tabla 4. Tabla descriptiva de hallazgos en mutaciones según apego

	Mal apego N=12	Buen apego N=13	Valor de p
Mutaciones en genotipo	9.1(4.6)	5.2(5.2)	0.052
Mutaciones para NRTI	3.7(2.3)	1.4(1.7)	0.013*
Mutaciones para NNRTI	1.3(1.5)	0.4(0.8)	0.079
Mutaciones para IP	4.2(3.5)	3.4(3.9)	0.574

NRTI-inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos, NNRTI-inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos, PI-inhibidores de proteasa.

Variables descritas con media (desviación estándar).

Todas las variables fueron analizadas con U de Mann-Whitney por su disposición no paramétrica.

*Variables con resultado de p<0.05.

DISCUSIÓN

La población encontrada en nuestro estudio es similar en proporción de hombres a mujeres al descrito previamente, habiendo 82% hombres en nuestro estudio vs el 90% descrito, aunque la edad es mayor que la reportada en estudios previos (20 a 30 años), pero esto refleja también la selección de nuestros pacientes en la que esperábamos un mayor tiempo de evolución (tiempo promedio de evolución de 8.8 años) y el hecho de que en estudios previos se valorara principalmente mutaciones transmitidas.^{3,4}

Los pacientes que estudiamos emplearon en promedio 5.8 ARV (2.4 esquemas) antes de la toma del genotipo, esta cantidad va más en relación con estudios realizados en pacientes “altamente experimentados en ARV”, particularmente en un estudio mexicano en el cual los pacientes debieron tener al menos 2 esquemas ARV previamente.¹⁴ Como era esperado las principales causas de retiro de los esquemas ARV fueron la falla a el tratamiento (FV y FI o FV y efectos adversos), los efectos adversos más frecuentes fueron polineuropatía y hepatitis.

En nuestros pacientes encontramos una prevalencia de presencia de cualquier mutación que confiere resistencia a ARV del 85.8%, siendo mayor a la referida en estudios previos para resistencias adquiridas (72% según lo reportado por la OMS)⁸, aunque esto probablemente explicado por las características de nuestra población, más similar a estudios de pacientes altamente experimentados en ARV.¹⁴

Al observar las prevalencias de mutaciones específicas en nuestra población, y

compararlas con el estudio mexicano en pacientes altamente experimentados en ARV, encontramos una prevalencia más cercana a la de los pacientes tratados después de 2003, incluso con prevalencias discretamente más bajas en todas las mutaciones; para las mutaciones que confieren resistencia a NRTI, M184V en 57% vs 76% en nuestra población y en el estudio mencionado respectivamente, M41L en 28% vs 33%, K70R en 21% vs 22%, D67N en 17% vs 31%; para las mutaciones que confieren resistencia a NNRTI, K103N en 14% vs 57% (Y181C y G190A presentes en el estudio mencionado, no se presentaron en nuestra población); sobre mutaciones que confieren resistencia a PI, M46I/L en 35% vs 34%, L90M en 28% vs 28%, V82A e I84V en 10% vs 21% y 15% respectivamente.¹⁴ La prevalencia de mutaciones encontradas en nuestros pacientes se acercan más a los estudios de revisión realizados por la OMS en pacientes con resistencias adquiridas (más de 12 meses de TAR), por ejemplo en dicho estudio hay prevalencias de M184V de 58%, D67N de 7% y K103N/S en 29%.⁷ Estos hallazgos pudieran relacionarse a los mismos factores ya encontrados en el estudio mexicano antes mencionado, que permitieron la reducción de la prevalencia de mutaciones entre los dos periodos estudiados (antes y después de 2003): menor uso de regímenes de ARV subóptimos (monoterapia, biterapia con NRTI, PI sin boosted), regímenes con análogos de timidina, doble PI o uso de PI con una barrera baja de resistencia.¹⁴

El mal apego se registró en un 46% de nuestros pacientes y aunque no se asoció como en estudios previos a un incremento del número total de mutaciones que confieren resistencia,⁸ sí encontramos una diferencia significativa para el número de mutaciones que confieren resistencia a NRTI y el resto de los grupos de ARV,

así como el número total de mutaciones hubo una mayor proporción, aunque sin una diferencia estadísticamente significativa. Es importante recalcar que 42% de los pacientes con mal apego lo tuvieron también asociado a fallas en surtimiento de medicamentos.

Realizamos un análisis para buscar diferencias en nuestros pacientes con más y menos de 48 meses de evolución. Al buscar diferencias en el tratamiento entre los pacientes con más y menos de 48 meses de evolución encontramos que las únicas diferencias significativas fueron, un mayor número de esquemas y un mayor número de PI en los pacientes con más tiempo de evolución; esto correlacionó con un mayor número de mutaciones que confieren resistencia a PI en pacientes con mayor tiempo de evolución. Aunque hubo una tendencia a mayor número de ARV, mutaciones totales y para el resto de los grupos farmacológicos de ARV en los pacientes con más evolución, no hubo una diferencia estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio es el primero en valorar la prevalencia de mutaciones de VIH que confieren resistencia a ARV en nuestra población de derechohabientes de PEMEX, y uno de los primeros en el país en describir las mismas en pacientes con más de 48 meses de evolución y altamente experimentados en ARV. Observamos una prevalencia de mutaciones que fue menor a la observada en pacientes altamente experimentados con ARV (similar a nuestra población) y más cercana a pacientes con más de 12 meses de TAR, lo cual indica que probablemente aún con la exposición que tuvieron nuestros pacientes a ARV, ciertas medidas en las características del tratamiento empleado pudieron haber beneficiado en una menor prevalencia de mutaciones. Algunas limitaciones en nuestro estudio fueron: un número de pacientes pequeño, particularmente al realizar el análisis entre pacientes con más o menos de 48 meses de evolución esto pudo haber llevado a no encontrar diferencias estadísticamente significativas; no se realizaron búsqueda de otras mutaciones que confieren resistencia a otros grupos farmacológicos ARV y que pudieran explicar la falla a tratamiento de nuestros pacientes.

Este estudio es relevante para conocer el patrón de VIHFR que presentan nuestros derechohabientes y nos ayudará a elegir esquemas ARV más efectivos, con menos efectos adversos y menores costos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Christopher J L Murray, Katrina F Ortblad, Caterina Guinovart, Et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 1005–70.
- 2.- Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al 2do. Trimestre de 2015.
http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/epidemiologia/RN_2do_trim_2015.pdf. (Descargado en Diciembre de 2015).
- 3.-Avila-Ríos S, García-Morales C, Garrido-Rodríguez D, Et al. National Prevalence and Trends of HIV Transmitted Drug Resistance in Mexico. *PLoS ONE* 6(11): e27812.
- 4.-Eduardo Vázquez-Valls, Martha Escoto-Delgadillo, Francisco Carlos López-Márquez, Et al. Molecular Epidemiology of HIV Type 1 in Mexico: Emergence of BG and BF Intersubtype Recombinants. *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES* Volume 26, Number 7, 2010.
- 5.-L. Menéndez-Arias, M. Álvarez. Antiretroviral therapy and drug resistance in human immunodeficiency virus type 2 infection. *Antiviral Research* 102 (2014) 70–86.
- 6.- Cleghorn FR, Reitz MS, Popovic M, Et al. Human immunodeficiency viruses. En: Mandell FL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 6ª Ed. Churchill Livingstone, Philadelphia. 2006:1874-87.
- 7.-WHO. WHO HIV drug resistance report 2012.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75183/1/9789241503938_eng.pdf. (Descargado en octubre de 2015).
- 8.-Silvia Bertagnolio, Andrea De Luca, Marco Vitoria, Et al. Determinants of HIV drug resistance and public health implications in low- and middle-income countries. *Antivir Ther.* 2012;17(6):941-53.
- 9.-Ravindra K Gupta, Michael R Jordan, Binta J Sultan, Et al. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naive individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis. *Lancet* 2012; 380: 1250–58.
- 10.-Rhee S-Y, Blanco JL, Jordan MR, Et al. Geographic and Temporal Trends in the Molecular Epidemiology and Genetic Mechanisms of Transmitted HIV-1 Drug Resistance: An Individual-Patient- and Sequence-Level Meta-Analysis. *PLoS Med* 12(4): e1001810.
- 11.-Hartmut B Krentz, Karen Ko, Brenda Beckthold, Et al. The cost of antiretroviral drug resistance in HIV-positive patients. *Antiviral Therapy* 2014; 19:341–348.

12.-WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf?ua=1. (Descargado en octubre de 2015).

13.-WHO. Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART (acquired HIV drug resistance). http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112801/1/9789241507073_eng.pdf. (Descargado en octubre de 2015).

14.-Juan J. Calva, Silvana Larrea, Marco A. Tapia-Maltos, Et al. The Decline in HIV-1 Drug Resistance in Heavily Antiretroviral-Experienced Patients Is Associated with Optimized Prescriptions in a Treatment Roll-Out Program in México. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017 Jul;33(7):675-680.

15.- Soo-Yon Rhee, Matthew J. Gonzales, Rami Kantor, Bradley J. Betts, Jaideep Ravela, and Robert W. Shafer (2003) Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database. *Nucleic Acids Research*, 31(1), 298-303.

16.-Moussa Thiam, Halimatou Diop-Ndiaye, Khady Kebe, Et al. Performance of the ViroSeq HIV-1 genotyping system v2.0 on HIV-1 strains circulating in Senegal. *Journal of Virological Methods* 188 (2013) 97–103.

17.-Avelin F. Aghokeng, Eitel Mpoudi-Ngole, Julius E. Chia, Et al. High Failure Rate of the ViroSeq HIV-1 Genotyping System for Drug Resistance Testing in Cameroon, a Country with Broad HIV-1 Genetic Diversity . *Journal of Clinical Microbiology*, Apr. 2011, p. 1635–1641.

18.-Linda Chapdeleine Mekue Mouafo, Hélène Péré, Angélique Ndjoyi-Mbiguino, Et al. Performance of the ViroSeq® HIV-1 Genotyping System v2.0 in Central Africa. *The Open AIDS Journal*, 2015, 9, 9-13.

ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

16 agosto de 2016	Revisión de observaciones por comité
16-26 de agosto de 2016	Recolección y análisis de datos
Junio de 2019	Aprobación de resultados y discusión
Junio de 2019	Presentación para aprobación de version final
Junio de 2019	Impresión de datos finales

