

Prevalencia de mutaciones en los genes del VIH que causen resistencia a los antirretrovirales y la sensibilidad a los fármacos en los pacientes de la Clínica de VIH del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, 2018-2021

Prevalence of mutations in the HIV genes that cause antiretroviral resistance and medication sensitivity in patients of the HIV Clinic of the Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid Hospital, 2018-2021.

Núñez, Eloy*

* Médico General/Estudiante Máster VIH-SIDA. Campus ESTHER. Universidad Rey Juan Carlos de España.

RESUMEN.

El tratamiento antirretroviral es el principal soporte para el manejo de la infección por VIH y permite mantener indetectables los niveles en sangre de la carga viral. En algunos pacientes el tratamiento no logra mantener la supresión de la carga viral, desencadenándose resistencias al tratamiento, ocasionadas por cambios genéticos en el virus que le conceden una ventaja genética sobre los antirretrovirales. Realizamos un *Trabajo* no experimental, transversal y retrospectivo de *fin del Máster sobre infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, edición 2021-2022. Proyecto ESTHER. Universidad Rey Juan Carlos y Ministerio de Sanidad.* Madrid donde estudiamos 112 resultados de genotipificación de las muestras de sangre de pacientes VIH positivos en el periodo de 2018-2021 realizadas en el laboratorio del CHDr.AAM. Encontramos que el 85.6 % de las muestras presentaron resistencias y que el 41.7 % pertenecían a los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogo de Nucleótido (ITRN), el 40 % a los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Análogo de Nucleótido (ITRNN) y 4.1 % a inhibidores de proteasa, la integrasa no presentó resistencias. Sólo un 17 % de las mutaciones fueron de alto nivel de las cuales el 75 % correspondían a la transcriptasa reversa. Las principales mutaciones registradas fueron M184V (14 %), K103N (11 %), P225H (4.9 %), K65R (3.6 %), L74I (3.1 %), L100I (2.8 %), AT1V (2.55 %). Tenemos que entre los antirretrovirales con mayor grado de resistencia están: AZT, ABC, TDF, también FTC y 3TC dentro de los ITRN, en los ITRNN la NVP, EFV y DOR ocupan la mayor prevalencia. En menor proporción figuran inhibidores de proteasa como FPV/r, NFV, LPV/v.

Palabras clave: VIH, mutación, resistencia, antirretrovirales.

ABSTRACT.

Antiretroviral treatment is the main support for the management of HIV infection and makes it possible to maintain undetectable viral load levels in the blood. In some patients, treatment fails to maintain viral load suppression, triggering resistance to treatment,

caused by genetic changes in the virus that give it a genetic advantage over antiretrovirals. We carried out a non-experimental, cross-sectional and retrospective Master's Thesis for the "Master's degree on human immunodeficiency virus infection, 2021-2022 edition. ESTHER project. Rey Juan Carlos University and Ministry of Health. Madrid" where we studied 112 genotyping results of blood samples from HIV-positive patients in the period 2018-2021 carried out in the CHDr.AAM laboratory. We found that 85.6 % of the samples presented resistance and that 41.7 % belonged to Nucleotide Analog Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs), 40 % to Non-Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) and 4.1 % to protease inhibitors, integrase did not show resistance. Only 17 % of the mutations were high level, of which 75% corresponded to reverse transcriptase. The main mutations recorded were M184V (14 %), K103N (11 %), P225H (4.9 %), K65R (3.6 %), L74I (3.1 %), L100I (2.8 %), AT1V (2.55 %). We found that the antiretrovirals with the highest degree of resistance are: AZT, ABC, TDF, also FTC and 3TC within the NRTIs, in the NNRTIs NVP, EFV and DOR occupy the highest prevalence. To a lesser extent, there are protease inhibitors such as FPV/r, NFV, LPV/v.

Keywords: HIV, mutation, resistance, antiretrovirals.

INTRODUCCIÓN

El VIH es un virus que tiene la capacidad de generar mutaciones que le conceden una ventaja genética sobre los distintos antirretrovirales, en los últimos años las mutaciones que causan resistencias al tratamiento antirretroviral y la falla terapéutica secundaria a dicha resistencia son uno de los problemas que afrontan las personas con VIH.

Datos del año 2012 del estudio realizado por la Organización Panamericana de la Salud, en Panamá reportan que un 15.9 % de pacientes presentaron resistencias al primer esquema terapéutico.³

Es importante que en Panamá y la región se pueda contar con información referente a las cepas prevalentes de VIH. En Cali, Colombia se condujo un estudio para determinar la frecuencia de resistencias transmitidas en pacientes naive al tratamiento antirretroviral, la frecuencia de resistencia primaria fue de 6.6 %.⁷

Cada vez que un paciente hace falla terapéutica, es necesario modificar los antirretrovirales por otros de mayor barrera genética. El estudio de la Clínica de VIH de Colón del año 2018 describe que algunos esquemas utilizados para el manejo de las resistencias involucraron medicamentos a los cuales las cepas mutantes han presentado resistencia.⁵ Es importante conocer el comportamiento de las mutaciones que sufre el VIH para determinar la prevalencia de mutaciones que desencadenen resistencia al tratamiento antirretroviral en los pacientes de la Clínica de VIH del CHDr.AAM. Esto cobra un valor clínico importante porque el conocimiento y

la vigilancia de mutaciones que condicionen falla terapéutica es necesario para la optimización de los tratamientos.

Un estudio en la Clínica de VIH del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el 2018, encontró que más del 85 % de los pacientes presentaron resistencia a algún fármaco antirretroviral y el 71 % resultó con algún tipo de resistencia a inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa e inhibidores de no nucleótidos de la transcriptasa inversa de forma conjunta.¹ Es por esto que el objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de mutaciones en los genes del VIH que causen resistencia a los antirretrovirales y la sensibilidad a los fármacos en los pacientes de la Clínica de VIH del CHDr.AAM, 2018-2021. Para lograr esto hay que determinar la presencia de mutaciones primarias y secundarias en los pacientes con VIH; conocer la presencia de mutaciones específicas o que confieran resistencia cruzada e identificar las mutaciones asociadas a falla terapéutica.

METODOLOGÍA

Se realiza un estudio no experimental, transversal y retrospectivo para determinar la prevalencia de mutaciones en los genes del VIH que condicionan resistencias a los antirretrovirales. Se revisan las bases de registros de genotipajes del laboratorio del CHDr.AAM de los pacientes VIH (+) atendidos en la Clínica de Terapia Antirretroviral (TARV) en el periodo de 2018-2021 que han presentado falla terapéutica o que cuenten con prueba de genotipificación. Las mutaciones encontradas se clasifican

según el grupo de antirretroviral al que pertenecen, se determina la frecuencia y porcentaje de aparición de las mismas y las resistencias asociadas a dichas mutaciones apoyados en la Base de datos de resistencias a los medicamentos contra el VIH de Stanford University.¹⁸

El universo del estudio corresponde al tamaño de la muestra la cual está conformada por todos los pacientes seropositivos para VIH atendidos en la clínica de TARV a quienes se les haya realizado prueba de genotipificación durante los años 2018-2021 lo cual hace un total de 112 pacientes.

Criterios de inclusión: 1. Ser seropositivo para VIH, 2. Ser mayor de 18 años, 3. Ser atendido en la Clínica de TARV del CHDr. AAM, 4. Haber sido sometidos a prueba de genotipificación en el laboratorio clínico del hospital.

Criterios de exclusión: No contar con prueba de genotipo.

Para la realización del estudio se solicita certificado de No Objeción a la DENADOI-SIBI-CSS, Aval del Comité Local de Investigación del CHDr.AAM y aprobación por el Comité de Bioética del CHDr.AAM. La información es manipulada solamente por el investigador principal. La identidad de los participantes se mantiene bajo el anonimato. Toda la información personal de los pacientes es removida y se asigna un número de registro para identificar cada paciente. Los datos son registrados mediante un instrumento creado para tal fin.

Se acepta cumplir con los principios éticos y morales que deben regir toda investigación que involucra sujetos humanos como lo son: Declaración de Helsinki, Informe Belmont, Buenas Prácticas Clínicas y las Normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales de ética y/o leyes vigentes en Panamá.

RESULTADOS

Nuestro estudio evaluó las mutaciones del total de pacientes que contaron con pruebas de genotipo para VIH en el laboratorio del CHDr.AAM, lo cual para los años 2018, 2019, 2020 y 2021 dió un total de 112 pacientes. Fue el año 2019 el que registró el mayor número de genotipos con un 42.86 % de las pruebas, seguido de

Tabla 1: Total de pacientes con VIH atendidos en la Clínica de Terapia Antirretroviral del CHDr.AAM a quienes se realiza prueba de genotipo durante los años 2018-2021.

Año	Número de pacientes	%
2018	13	11.61
2019	48	42.86
2020	23	20.54
2021	28	25.00
Total	112	100

Fuente: Laboratorio Clínico CHDr.AAM. Año 2022.

los años 2021 y 2020 con un 25 % y 20.54 % de las pruebas (Ver Tabla 1). Este resultado sugiere que incluso durante los meses de confinamiento por la reciente pandemia por SARS-CoV2, a pesar que la toma de genotipos se redujo casi a la mitad, la Clínica de VIH y la coordinación de genotipificación del laboratorio clínico del CHDr.AAM encontraron estrategias efectivas para la realización de las pruebas, superando hasta por dos veces el valor de genotipos efectuados en el año 2018 que apenas alcanzó un 11.61 % del total estudiado (Ver Tabla 1).

Se encontraron 627 mutaciones para el VIH de las cuales el 85.65 % presentaban algún nivel de resistencia a antirretrovirales mientras que un 14.35 % no lo tenían (Ver Tabla 2). Los niveles de resistencia a cada grupo de fármacos antiretrovirales también fueron evaluados (Ver Tabla 3).

En la gráfica 1 podemos apreciar las diferentes mutaciones relacionadas con los inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósido y en la tabla 4 se observan los grados de resistencia a cada fármaco individual.

Tabla 2: Frecuencia de mutaciones asociadas al VIH por año y grupo antirretroviral en pacientes de la Clínica de Terapia Antirretroviral del CHDr.AAM en los años 2018-2021.

Antirretrovirales	AÑOS				Total	%
	2018	2019	2020	2021		
INTR	31	100	61	68	260	41.47
INNTR	26	103	54	68	251	40.03
IP	1	6	10	9	26	4.15
II	0	0	0	0	0	0
Sin Resistencias	11	38	18	23	90	14.35
TOTAL	69	247	143	168	617	100
%	11	39.39	22.81	26.79	100	

*INTR: Inhibidores de la Transcriptasa Reserva de Nucléosido, +INNTR: Inhibidores No Nucléosido de la Transcriptasa Reserva, †IP: Inhibidores de Proteasa, ++ II Inhibidores de Integrasa.

Fuente: Laboratorio Clínico CHD.AAM. Año 2022.

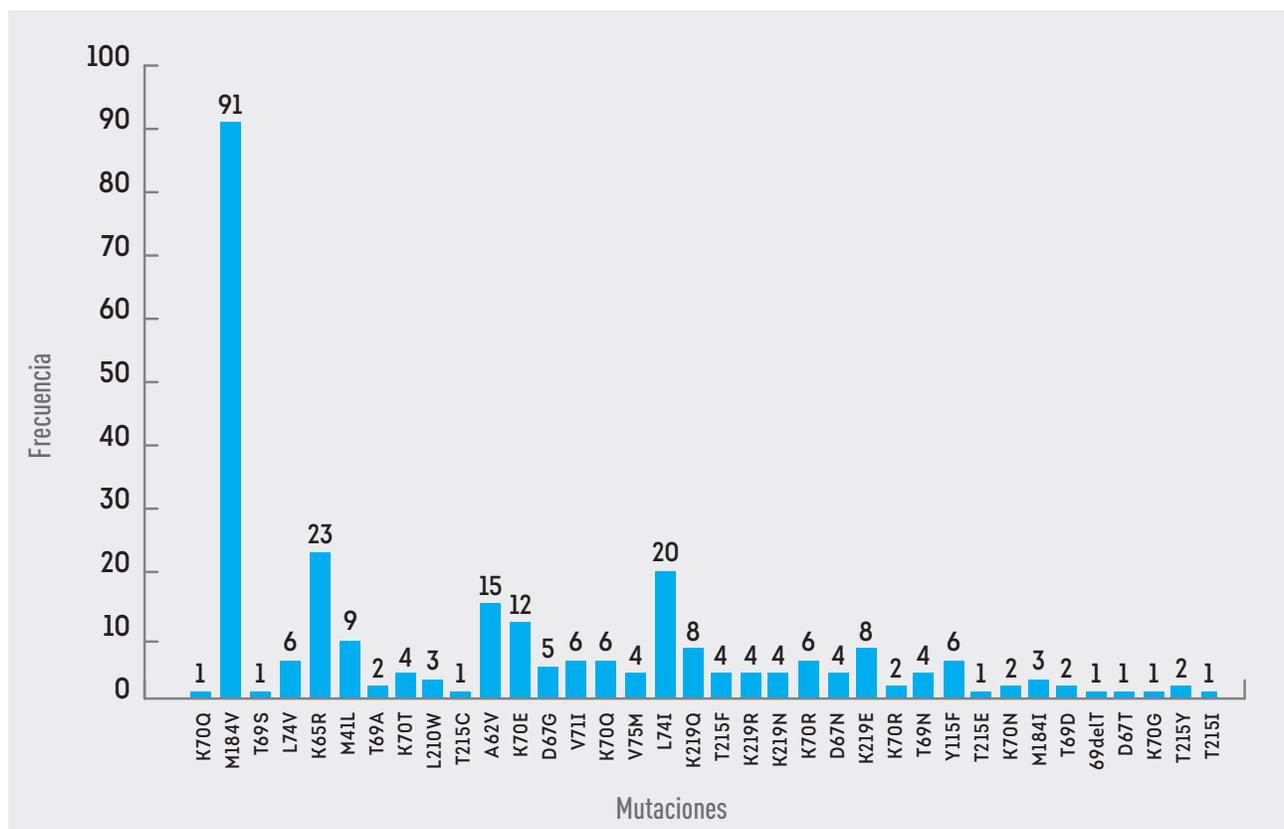
Tabla 3: Grupos de antirretroviral y nivel de resistencias en pacientes con VIH de la Clínica de Terapia Antirretroviral del CHDr.AAM en los años 2018-2021.

NIVEL DE RESISTENCIA	GRUPOS ANTIRRETROVIRALES				Total	%
	INTR	INNTR	IP	II		
BAJO NIVEL	34	18	28	0	80	34.04
PETENCIAL BAJO NIVEL	16	36	15	0	67	28.51
INTERMEDIA	12	22	13	0	47	20.00
ALTO NIVEL	6	34	1	0	41	17.45
TOTAL	38	110	57	0	235	100
%	28.94	46.81	24.25	0		

*INTR: Inhibidores de la Transcriptasa Reserva de Nucléosido, +INNTR: Inhibidores No Nucléosido de la Transcriptasa Reserva, †IP: Inhibidores de Proteasa, ++ II Inhibidores de Integrasa.

Fuente: Laboratorio Clínico CHD.AAM. Año 2022.

Gráfica N° 1: Frecuencia de mutaciones asociadas Transcriptasa Reversa Análogos de Nucléosido en los pacientes con VIH de la Clínica de Terapia Antirretroviral del CHDr.AAM en los años 2018-2021.



Fuente: Laboratorio Clínico CHD.AAM. Año 2022.

Tabla 4: Antirretroviral Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucléosido y nivel de resistencia reportados en los genotipos con VIH del CHDr.AAM en los años 2018-2021.

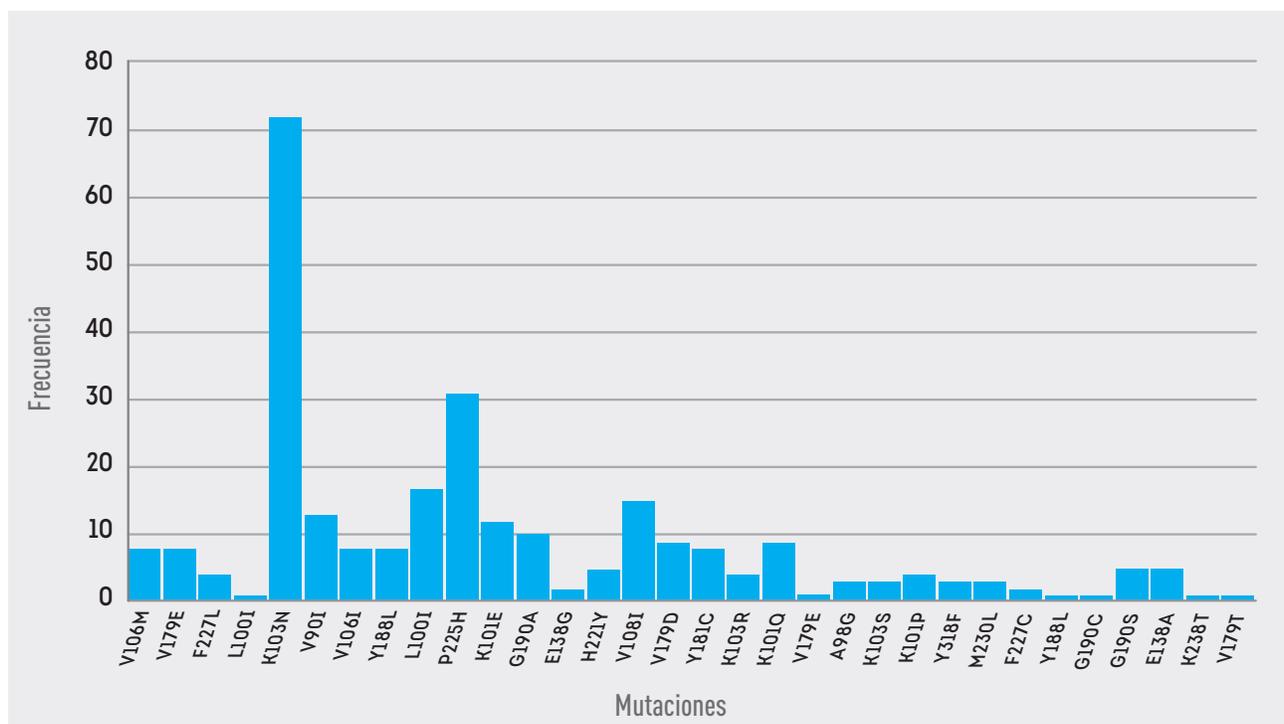
Antirretrovirales (INTR)	Bajo Nivel	Potencial bajo nivel	Intermedio	Alto Nivel	Total	%
ABC	9	2	3	0	14	20.59
TDF	8	2	0	1	11	16.18
DDI	4	3	2	1	10	14.71
AZT	7	6	4	0	17	25
FTC	1	1	1	2	5	7.35
3TC	1	1	1	2	5	7.35
D4T	4	1	1	0	6	8.82
TOTAL	34	16	12	6	68	100
%	50	23.53	17.65	8.82	100	

*ABC: Abacavir, *TDF: Tenofovir Desoproxil Fumarato, #DDI: Didanosina, #AZT: Zidovudina, **FTC: Emtricitabine, °3TC: Lamivudina °D4T: Estavudina

Fuente: Laboratorio Clínico CHD.AAM. Año 2022.

En la gráfica 2 podemos apreciar las diferentes mutaciones relacionadas con los inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósido y en la tabla 5 se observan los grados de resistencia a cada fármaco individual de ese grupo.

Gráfica N° 2: Frecuencia de mutaciones asociadas Transcriptasa Reversa No Análogos de Nucleósido en los pacientes con VIH de la Clínica de Terapia Antirretroviral del CHDr.AAM en los años 2018-2021.



Fuente: Laboratorio Clínico CHDr.AAM. Año 2022.

Tabla 5: Antirretroviral Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Análogos de Nucleósido y nivel de resistencia reportados en los genotipajes de los pacientes con VIH del CHDr.AAM en los años 2018-2021.

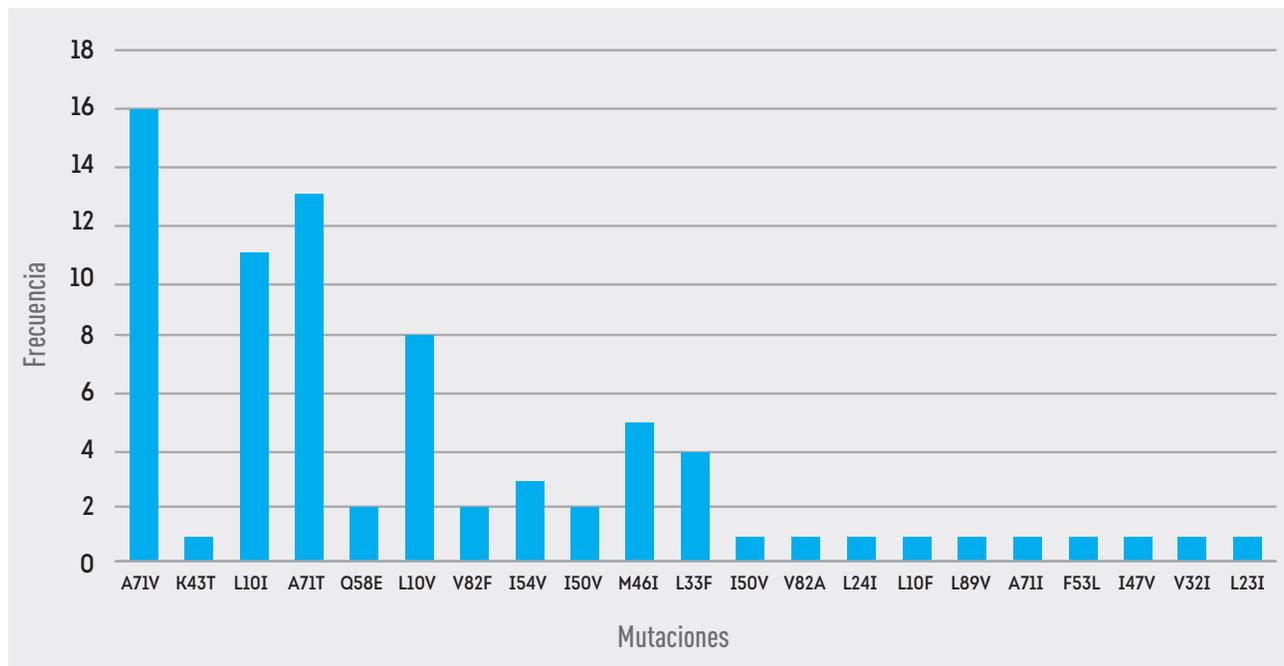
Antirretrovirales (ITRNN)	Bajo Nivel	Potencial bajo nivel	Intermedio	Alto Nivel	Total	%
EFV	3	6	7	9	25	22.73
DOR	6	6	1	6	19	17.27
ETR	1	13	4	1	19	17.27
RPV	6	5	3	6	20	18.18
NVP	2	6	7	12	27	24.55
TOTAL	18	36	22	34	110	100
%	16.36	32.73	20	30.91	100	

*EFV: Efavirenz, *DOR: Doravirina, #ETR: Etravirina. >>RPV: Rilpivirina, *NVP: Nevirapina.

Fuente: Laboratorio Clínico CHDr.AAM. Año 2022.

En la gráfica 3 podemos apreciar las diferentes mutaciones relacionadas con los inhibidores de proteasa y en la tabla 6 se observan los grados de resistencia a cada fármaco individual de ese grupo.

Gráfica N° 3: Frecuencia de mutaciones asociadas a la Proteasa en los pacientes con VIH de la Clínica de Terapia Antirretroviral del CHDr.AAM en los años 2018-2021.



Fuente: Laboratorio Clínico CHD.AAM. Año 2022.

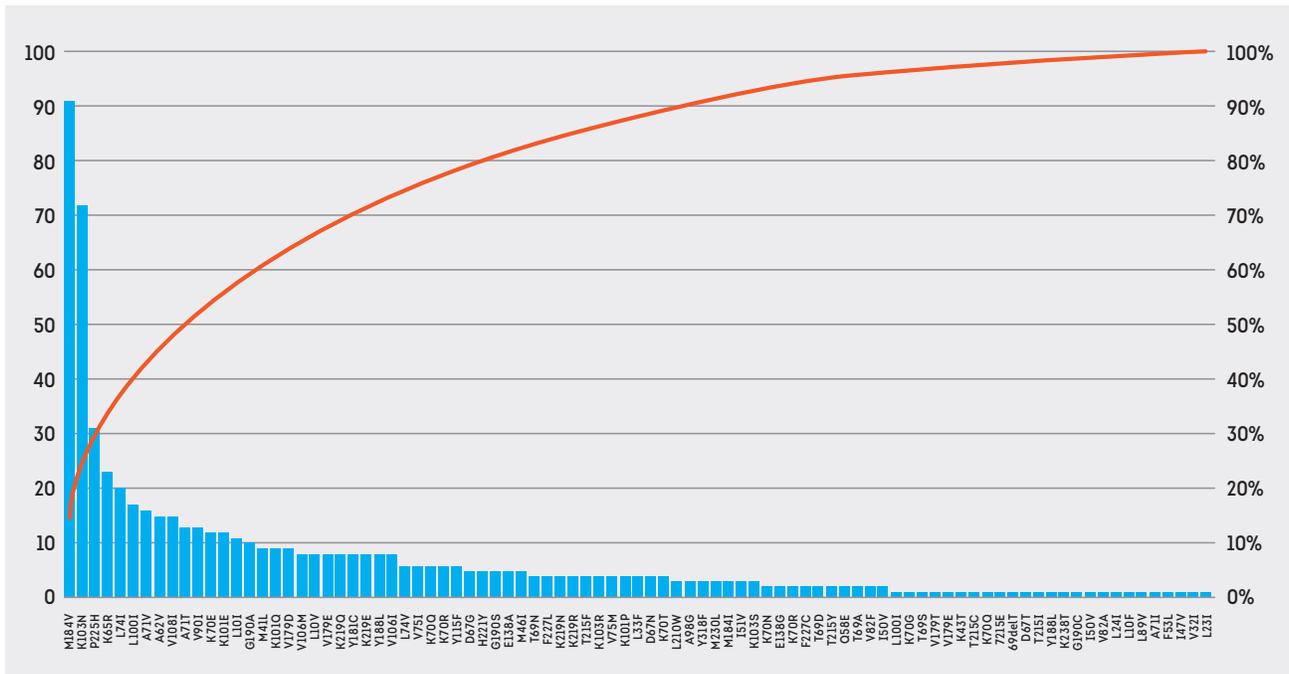
Tabla 6: Antirretroviral Inhibidores de la Proteasa y nivel de resistencia reportados en los genotipajes de los pacientes con VIH del CHDr.AAM en los años 2018-2021.

Antirretrovirales	Bajo Nivel	Potencial bajo nivel	Intermedio	Alto Nivel	Total	%
TPV/r	2	2	1	0	5	8.77
ATV/r	4	2	0	0	6	10.53
DRV/r	4	0	0	0	4	7.02
IDV/r	3	2	2	0	7	12.28
LPV/r	3	1	4	0	8	14.04
NFV	6	3	3	0	12	21.05
SQV/r	4	2	0	0	6	10.53
FPV/r	2	3	3	1	9	15.79
TOTAL	28	15	13	1	57	100
%	49.12	26.32	22.81	1.75	100	

*TPV/r: Tipranavir/ritonavir, *Atazanavir/ritonavir, #DRV/v: Darunavir/ritonavir, >IDV/r: Indinavir/ritonavir, =LPV/r: Lopinavir/ritonavir, **NFV: Nelfinavir, ⁰SQV/r: Saquinavir/ritonavir, &FPV/r: Fosamprenavir/ritonavir.

Fuente: Laboratorio Clínico CHD.AAM. Año 2022.

Gráfica N° 4: Mutaciones acumuladas asociadas a la Transcriptasa Reserva y Proteasa en pacientes con VIH de la Clínica de VIH del CHDr.AAM en los años 2018-2021.



Fuente: Laboratorio Clínico CHD.AAM. Año 2022.

En la gráfica 4 se observan las mutaciones acumuladas a los inhibidores de la transcriptasa reversa y de la proteasa.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontraron 627 mutaciones para el VIH de las cuales el 85.65 % presentaban algún nivel de resistencia a antirretrovirales mientras que un 14.35 % no lo tenían. Estos resultados pueden ponerse en contraste con los datos del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud de los años 2007-2012 donde la prevalencia de cepas con resistencias fue de un 16 % versus un 84 % que no presentaron resistencias lo que nos sugiere un aumento de la prevalencia de mutaciones con capacidad de resistencia en nuestro entorno con el pasar de los años.⁴ Aunque nuestro estudio sólo involucró pacientes del CHDr.AAM, los resultados encontrados pueden servir de alerta epidemiológica con respecto al incremento significativo de la tasa de prevalencia de mutaciones lo cual podría contribuir al aumento del fracaso terapéutico como consecuencia de la resistencia antirretroviral. Según el grupo de antirretroviral encontramos que existe cercana prevalencia de aparición de mutaciones entre los ITRN y los ITRNN con un 41.47 % y 40.03 % de aparición respectivamente, seguido

de los inhibidores de proteasa con un 4.15 % (Ver Tabla 2). Estos resultados se comparan con los del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud de los años 2007-2012 que encontraron en 212 pacientes una prevalencia de mutaciones en los ITRN del 6 %, en los ITRNN del 7 % y en los Inhibidores de Proteasa del 1 %.⁴ Es conocido que la barrera genética de los inhibidores de la transcriptasa reversa es inferior a los de la proteasa, lo que justificaría porqué las mutaciones que predominan en la aparición de resistencias están más vinculadas a los antirretrovirales que actúan a nivel de la transcriptasa reversa. Ninguno de los dos estudios en Panamá reportó niveles de resistencias para los inhibidores de integrasa, lo que sugiere a este grupo de fármacos como los de mayor soporte para el manejo de la infección por VIH.

Era de esperar que los años 2019 y 2021 fueran los años con mayores mutaciones acumuladas con un 39.39 % y 26.79 % (Ver Tabla 2) respectivamente ya que fueron estos años lo que contaron con mayor número de pacientes.

Al evaluar las mutaciones que condicionan resistencias según la base de datos de la Universidad de Stanford encontramos que hubo un total de 235 fármacos vinculados a algún grado de resistencia

(Ver Tabla 3).¹⁸ Las mutaciones van disminuyendo su prevalencia de aparición según incrementa el nivel de resistencia de las mismas, así tenemos que prevalecen las mutaciones que crean resistencias a fármacos de un bajo nivel con un 34.04 % mientras que para aquellas con un alto nivel de resistencia la prevalencia es un 17.45 % (Ver Tabla 3). Igualmente, son los ITRN y ITRNN los grupos con mayor resistencia acumulada con un 28.94 % y 46.81 % de prevalencia respectivamente (Ver Tabla 3). Igual tendencia, aunque en menor proporción presentó el estudio del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud del año 2012, donde en las resistencias transmitidas el 8.5 % pertenecían a ITRN, el 4.3 % a los ITRNN y un 2.1 % a los Inhibidores de Proteasa.⁴ Similar orden de la proporción en la aparición de resistencias evaluó un estudio en Cali, Colombia en el año 2013 donde la prevalencia de mutaciones para los ITRNN fue de 5.3 %, para ITRN de 3.9 % y para los Inhibidores de Proteasa de 2 %.⁷

Los resultados de resistencia acumulada a los inhibidores de transcriptasa reversa con un 75.75 % de prevalencia versus el 24.25 % en los inhibidores de proteasa y el 0 % en los inhibidores de integrasa (Ver Tabla 3) evidencian el impacto de la barrera genética de los fármacos en el desarrollo de resistencias de interés clínico.

Evaluando las mutaciones de mayor frecuencia asociadas a los ITRN tenemos que prevalecen M184V con un 33.33 %, seguida de K65R con el 8.42 % y L74I con 7.33 % de prevalencia, A62V con un 5.49 %, K70E con un 4.40 % y M41L con un 3.30 %, el resto de las mutaciones mostró menor prevalencia (Ver Gráfica 1). Si valoramos estas mismas mutaciones dentro del reporte acumulado (ITRN, ITRNN, Inhibidores de Proteasa, Inhibidores de Integrasa) (Ver Gráfica 4), encontramos prevalencias de la siguiente manera: M184V (14.51 %), K65R (3.67 %), L74I (3.19 %), A62V (2.39 %), K70E (1.91 %) y M41L (1.41 %).

En los reportes del Instituto Conmemorativo Gorgas del año 2012 las principales mutaciones que encontraron fueron M41L con prevalencia de 2.5 %, seguida de M184V con 0.4 %, T215D con 0.8 % de prevalencia.⁴ En contraste, en nuestros resultados observamos cómo algunas mutaciones han ido ganado prevalencia en los últimos años en nuestro entorno como las K65R y L74I. Este aumento de resistencias puede estar asociado a la baja barrera genética de los inhibidores de transcriptasa reversa, a la alta exposición a drogas del grupo de los inhibidores de transcriptasa reversa y a los temas de adherencia a medicamentos.

Un estudio en Madrid, España encontró que la tasa de mutaciones genotípicas y resistencias a antirretrovirales¹³ con mayores prevalencias en los ITRN correspondían a T215A/C/D (24.10 %), M184V (14.66 %), M41J (11.24 %), L74I (2,81 %) y en menor proporción registró prevalencia para las mutaciones A62V (0.4 %) y K65R (1.45 %). Las mutaciones de mayor prevalencia que encontramos en nuestro estudio coinciden con varias de las encontradas en otros trabajos de investigación, lo que sugiere que no se han registrados mayores mutaciones de relevancia que las ya descritas, tales como M184V, K65R, L74I, M41L. La mutación T215D ocupa una baja prevalencia en comparación con otros estudios.

Dentro de los ITRN con mayor resistencia acumulada se encuentra la Zidovudina (AZT) con un 25 % de prevalencia, seguida del Abacavir (ABC) con un 20.59 %, luego el Tenofovir desoproxil fumarato (TDF) con 16.18 %, la Didanosina (DDI) con 14.71 % y tanto Lamivudina (3TC) como Emtricitabina (FTC) presentaron 7.35% cada una (Ver Tabla 4). Las mayores prevalencias de mutaciones se agruparon dentro del bajo nivel con el 50 % de prevalencia y de potencial bajo nivel con 23.53 %. Nuestra principal mutación, la M184V, condiciona según la Base de la Universidad de Stanford mutaciones de bajo nivel para ABC y TDF y de alto nivel para FTC y 3TC. K65R reporta mutaciones intermedias para ABC, FTC, 3TC, DDI. La mutación L74I reporta resistencia intermedia para ABC; mientras que la mutación A62V, aunque está dentro de las de mayor prevalencia, no reporta resistencia según la base de la Universidad de Stanford.¹⁸ Las mutaciones de alto nivel en este grupo son para FTC, 3TC y TDF (Ver Tabla 4). El estudio de la Clínica de VIH del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín del año 2018 reportó, dentro del grupo de los ITRN, mayor prevalencia de mutaciones para FTC, 3TC, ABC y DDI, por lo que comparándolo con nuestros resultados no encontramos diferencia en torno a los antirretrovirales con mayor prevalencia de resistencia.¹² Las principales mutaciones encontradas dentro del grupo de los ITRNN fueron K103N (25.99 %), P225H (11.19 %), L100I (6.14 %) y V108I (5.42 %) (Ver Gráfica 2); pero al analizar las prevalencias acumuladas junto al resto de los grupos antirretrovirales contamos con los siguientes valores: K103N (11.48 %), P225H (4.94 %), L100I (2.71 %) y V108I (2.39 %) (Ver Gráfica 4). Los resultados del estudio del Instituto Conmemorativo Gorgas mostraron mayor prevalencia de la mutación K103N con una frecuencia de 11 reportes, seguida de la mutación P225H con 5 casos y la V108I

con 3 casos, por lo que en nuestro estudio no ha encontrado un cambio en la prevalencia de mutaciones de resistencia a los ITRNN.⁴

Los antirretrovirales con mayor resistencia acumulada dentro de los ITRNN fueron la Nevirapina (NVP) con un 24.55 % de prevalencia, seguida del Efavirenz (EFV) con 22.73 %, la rilpivirina (RPV) con 18.18 % de resistencia y la Doravirina (DOR) y la Etravirina (ETR) con un 17.27% cada una (Ver Tabla 5). La Base de la Universidad de Stanford reporta para la K103N mutaciones de alto nivel contra EFV y NVP; para la P225H mutaciones de bajo nivel para DRV y de nivel intermedio para EFV y NVP; y para la L100I mutaciones de bajo nivel para DOR, de nivel intermedio para ETR y de alto nivel para EFV, NVP, RPV. Por lo tanto, las mutaciones de alto nivel en este grupo son para EFV y NVP.¹⁸

Un análisis de las mutaciones en el VIH hecho en Ecuador en el año 2018 encontró, al igual que nosotros, un alto grado de mutaciones de resistencia para EFV, NVP y DOR.¹⁶ También dentro de las principales mutaciones que reportaron estaban K103N, P225H y V179L.¹⁶

Los inhibidores de la proteasa se caracterizan por ser uno de los antirretrovirales con mayor barrera genética. Dentro de este grupo encontramos la siguiente prevalencia de mutaciones: A71V (20.78 %), A71T (16.88 %), L10I (14.29 %), L10V (10.39 %), M46I (6.49 %) y L33F (5.19 %) como las de mayor prevalencia dentro de su grupo (Ver Gráfica 3). Al analizar la prevalencia acumulada dentro del total de mutaciones registradas en todos los grupos antirretrovirales, encontramos la siguiente prevalencia: A71V (2.55 %), A71T (2.07 %), L10I (1.75 %), L10V (1.28 %), M46I (0.80 %) y L33F (0.64%) (Ver Gráfica 4). Se debe resaltar que, del conjunto de mutaciones reportadas para los inhibidores de proteasa, estas: A71V, A71T, A71I, L10I, L10V, F53L, I47V no reportan niveles de resistencia; es decir, más del 50 % de las mutaciones no se relacionan con resistencia a los antirretrovirales. De las mutaciones en la proteasa con algún nivel de resistencia según la Base de Stanford en nuestro estudio encontramos a M46I, L33F, V82F, I50V.¹⁸

Los antirretrovirales con mayor resistencia reportada dentro de los inhibidores de la proteasa fueron: Nelfinavir (NFV) con 21.05 %, Fosamprenavir/ritonavir (FPV/r) con 15.79 %, Lopinavir/ritonavir (LPV/r) con 14.04 %, Indinavir/ritonavir (IDV/r) con

12.28 %, Atazanavir/ritonavir (ATV/r) y Saquinavir/ritonavir (SQV/r) con 10.53 % cada uno y Darunavir/ritonavir (DRV/r) con una prevalencia de 7.02 % (Ver Tabla 6). De estos, sólo el FPV/r presentó un alto nivel de resistencia; mientras que LPV/r, NFV, FPV/r presentaron resistencia intermedia. El estudio del Instituto Gorgas reportó como principales mutaciones de la proteasa a las mutaciones M46I, M46L y Q58E.⁴ Otro estudio realizado en Madrid, España encontró que las principales mutaciones en la proteasa fueron según su prevalencia la siguientes: L10F/I/V (15.95 %), M36I/L (13.81 %), A71T (13.1 %) y I54L (7.38 %) y determinó que las principales resistencias fueron a FPV/r, IDV, LPV/r.¹³

De acuerdo a la plataforma de la Universidad de Stanford la mutación M46I reporta resistencia de potencial bajo nivel para ATV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r, SQV/r y de nivel intermedio para NFV; mientras que L33F reporta resistencia de potencial bajo nivel para NFV, TPV/r y FPV/r. La mutación V82F se asocia a resistencia intermedia para FPV/r, IDV/r, LPV/r y NFV; mientras que la I50V con resistencia intermedia para LPV/r.¹⁸ La única mutación de alto nivel para inhibidores de proteasa fue la I50V con resistencia para FPV/r e intermedia para LPV/r. Sólo hubo 2 reportes de esta mutación.

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Carlos Dueñas, Médico Especialista en Medicina Interna- Enfermedades Infecciosas y Docente en el Máster VIH-SIDA. Campus ESTHER. Universidad Rey Juan Carlos de España.
- A la Clínica de VIH del Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid (CHDr.AAM).
- Al Laboratorio Clínico especialmente al departamento de genotipos.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. (2017). Plan de acción mundial sobre la farmacoresistencia del VIH (2018- 2021). OMS Depto. VIH-SIDA. Ginebra- Suiza.

2. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. (2017). Directrices sobre la respuesta de salud pública a la farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento. OMS, Depto. VIH-SIDA. Ginebra- Suiza.
3. OPS/OMS, (2012). Tratamiento antirretroviral bajo la lupa: un análisis de salud pública en Latinoamérica y el Caribe. Organización Panamericana de Salud.
4. Pascale J. Resistencia transmitida en Panamá (2012). Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud. Departamento de genómica. Panamá.
5. Núñez E, Lobán A. Descripción de factores que inciden en la resistencia al VIH en pacientes de la clínica de terapia antiretroviral de Colón 2016-2017. *Rev Méd Caja Seguro Soc.* 2018;40:33-43.
6. Mulanovich V, Gutiérrez R. Resistencia al TARGA, Falla terapéutica y Adherencia. Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
7. Galindo-Orrego P, Mueses-Marína H, Galindo-Quintero J, Martínez- Cajasa J. Resistencia transmitida del virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes sin exposición previa a tratamiento antirretroviral, Cali, Colombia. *Sociedad Colombiana de Infectología, Elsevier. Infectio* 2013; 17:19-27.
8. Yabar C, Vilcarino G, Espetia S, Yaya M, Salinas G, Garcia L. Resistencia transmitida en VIH-1 de pacientes provenientes de nueve departamentos del Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Publica.* 2021;38:77-82.
9. Ministerio de Salud de Panamá, Caja del Seguro Social. (2011). Normas para el Manejo Terapéutico de las Personas con VIH en la República de Panamá.
10. Department of Health and Human Services, USA (2021). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. *AidsInfo.*
11. Cecchini D, Castillo S, Laudia Vecchio C, Sandoval C, Cabral, Rodríguez P, Cassetti I. Resistencia primaria de VIH en el área metropolitana de Buenos Aires; *Medicina Buenos Aires* 2015;75:163-8.
12. Espín EA, Nuñez-Freile BF, Larreátegui DA, Luján MF, Espinel EM. Resistencia a fármacos antirretrovirales en la Clínica de VIH del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. *Rev Med Cambios HCAM* 2018; 17:3-9.
13. Fernández Lisón LC, Fernández Pereira LM, Romero Chala S. (2010). Tasa de mutaciones genotípicas y resistencia a antirretrovirales en un hospital general. *Farmacia Hospitalaria.* 2011;35:191-6.
14. Grupo de Educación en SIDA (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). (2018). Documento sobre la utilidad clínica de las resistencias a antirretrovirales.
15. Guerrero A, Cañizares A, Tomás S, Velasco D, Cartelle M. (2005). Prevalencia de resistencia a los fármacos antirretrovirales en pacientes españoles infectados por el VIH y sin tratamiento previo. Área de Diagnóstico Biológico. Hospital de La Ribera- Valencia.
16. González-González M, Correa-Sierra C, Hermida-Álava K, Machado D, Gómez-Andrade F, Castillo-Segovia M, et al. Análisis genético de mutaciones en la población infectada por VIH-1 en Ecuador. *Rev Chilena Infect.* 2018;35:49-6.
17. Cámara R, Arce-Humani M, Franco M, Díaz- Monge J. Resistencia a la terapia antirretroviral de primera línea. *MedWave.* 2017;17.
18. Stanford University. (2020). Major HIV-1 Drug Resistance Mutations. Stanford HIV drug resistance database. References: hivdb.stanford.edu/s/who.