

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

**Pablo Galindo Orrego.**

**Residente Medicina Interna**

**Universidad de La Sabana,**

**Bogotá 2012.**

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

**Pablo Galindo Orrego.**

**Residente Medicina Interna.**

**Trabajo de grado para especialización en Medicina Interna**

**Tutor Temático: Jaime Galindo Quintero, MD.**

**Jorge Martínez-Cajas, MD.**

**Tutor Metodológico: Carlos Granados, MD.**

**Héctor F. Mueses, MSc.**

**Universidad de La Sabana,**

**Bogotá 2012.**

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

## Tabla de Contenido

<b>1. Pregunta de investigación</b>	6
<b>2. Marco teórico</b>	
Introducción	6
Resistencias transmitidas del VIH1	6
Factores asociados con resistencias transmitidas del VIH1	9
Tipos de pruebas de detección de resistencia	10
Importancia de la genotipificación	11
Interpretación de las pruebas de resistencias	13
<b>3. Justificación</b>	16
<b>4. Objetivos e hipótesis</b>	
4.1. Objetivo general	18
4.2. Objetivos específicos	18
4.3 Hipótesis conceptual	18
<b>5. Materiales y métodos</b>	
5.1. Tipo de estudio	18
5.2. Población objetivo – muestra	18
5.3. Criterios de inclusión	18
5.4. Criterios de exclusión	19

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

5.5. Variables	19
5.6. Metodología	20
5.7. Análisis estadístico	21
<b>6. Aspectos éticos</b>	<b>22</b>
<b>7. Resultados</b>	<b>22</b>
<b>8. Discusión</b>	<b>44</b>
<b>9. Conclusiones</b>	<b>49</b>
<b>10. Significado de los resultados</b>	<b>50</b>
<b>11. Agradecimientos</b>	<b>50</b>
<b>12. Glosario de términos, abreviaturas y definiciones</b>	<b>51</b>
<b>13. Bibliografía</b>	<b>51</b>

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERÍODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

## Tablas y figuras

Figura 1. Lista de mutaciones para la vigilancia de resistencias transmitidas, OMS 2009.	Pág. 15.
Figura 2. Lista de mutaciones de resistencia, IAS-USA, 2010.	Pág. 16.
Tabla 1. Características Socio demográficas.	Pág. 23.
Tabla 2. Hábitos	Pág. 24.
Tabla 2-A. Comportamientos y antecedentes.	Pág. 25.
Tabla 3. Características relacionadas con el VIH/SIDA.	Pág. 26.
Tabla 4. Mutaciones de la lista OMS-2009 encontradas.	Pág. 28.
Tabla 4-A. Otras mutaciones encontradas (no consideradas como relevantes).	Pág. 29.
Tabla 5. Agrupación de los estudios genotípicos según mutaciones encontradas.	Pág. 30.
Tabla 6. Análisis comparativo de personas con mutaciones que confieren resistencias vs personas sin mutación alguna, según características socio demográficas, hábitos, comportamientos/antecedentes y características relacionadas con el VIH/SIDA.	Pág. 31.
Tabla 7. Resultados Modelo de regresión logística multivariada, variable dependiente presencia de alguna mutación cualquiera.	Pág. 36.
Tabla 8. Afectación general de ARVs con algún nivel de resistencia.	Pág. 37.
Tabla 9. Medicamentos con algún nivel de resistencia.	Pág. 37.
Tabla 10. Clases de medicamentos afectados con algún nivel de resistencia.	Pág. 38.
Tabla 11. Análisis comparativo de personas con algún nivel de resistencia vs personas sin resistencia alguna, según características socio demográficas, hábitos, comportamientos / antecedentes y características relacionadas con el VIH/SIDA.	Pág. 39.
Tabla 12. Resultados Modelo de regresión logística multivariada, variable dependiente algún nivel de resistencia.	Pág. 43.

## **1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de resistencias del VIH en pacientes sin exposición previa a tratamiento antirretroviral?

## **2. MARCO TEORICO**

### INTRODUCCION

A la fecha, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha infectado a 33 millones de personas en todo el mundo<sup>1</sup>. Con la llegada de los medicamentos antirretrovirales (ARVs), la infección por VIH se ha convertido en una enfermedad crónica que necesita tratamiento antirretroviral supresor de por vida<sup>2, 3</sup>. Sin embargo, el VIH es capaz de adquirir resistencia a cualquiera de los ARVs y esto puede afectar negativamente la respuesta al tratamiento. Es importante destacar que los virus resistentes a los fármacos se pueden transmitir a las personas recientemente infectadas.<sup>4,5</sup>

La alta velocidad de replicación del virus y principalmente la presencia de supresión viral parcial e incompleta por utilización subóptima de los medicamentos ARVs, generalmente asociada con problemas de cumplimiento con la toma de los mismos, son importantes factores para facilitar la aparición de mutaciones que conllevan a la aparición de resistencias. Actualmente los medicamentos ARVs disponibles en el mundo más susceptibles a la aparición de mutaciones asociadas con resistencias en el virus son Efavirenz, Nevirapina, Lamivudina, e incluso Raltegravir, pero potencialmente cualquier medicamento ARV puede llegar a ser parcial o totalmente ineficaz cuando los factores facilitadores para la aparición de mutaciones persisten por largos períodos y/o cuando la selección escalonada de los regímenes de rescate a partir de la primera falla terapéutica virológica se lleva a cabo de manera inapropiada o solamente basada en la información clínica del paciente.

Las personas VIH+ con supresión viral incompleta a pesar de tratamiento con medicamentos ARVs, tienen una mayor probabilidad de transmisión del virus, con el riesgo de transmitir también un virus con mutaciones que afectarán para siempre la potencial efectividad de los tratamientos con ARVs en las personas que se infecten o re infecten con cepas virales resistentes. Por ende, las pruebas de detección de resistencia a los ARVs actualmente se usan para detectar oportunamente la resistencia a los ARVs y guiar en la selección de la terapia antirretroviral (TAR), tanto siempre que se presente falla virológica en un paciente tratado, como en muchos de quienes van a comenzar con su primer esquema de medicamentos ARVs.

### RESISTENCIAS TRASMITIDAS DEL VIH1

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

La transmisión de VIH resistentes a los medicamentos es un problema de salud pública importante que causa preocupación. Un gran número de estudios epidemiológicos han abordado el campo de las resistencias transmitidas. Desafortunadamente, los resultados de diferentes estudios son difíciles de comparar debido a las diferencias sustanciales en la metodología, las definiciones utilizadas para clasificar la resistencia a las drogas, periodo de tiempo en el que se recogieron los datos, y la población en estudio. Por ejemplo la muestra de los pacientes recientemente infectados generalmente es limitada, sin embargo es posible identificar en ellos el tiempo de infección, en comparación con los pacientes crónicamente infectados que son más frecuentes pero con la limitación de la imposibilidad de establecer el tiempo de infección de estos. Estos estudios han utilizado diferentes rangos de tiempo para definir infección reciente que van desde 6 hasta 36 meses entre la adquisición del virus y la seroconversión.<sup>6</sup>

En los Estados Unidos y Europa, diferentes estudios sugieren que el riesgo de que se transmita un virus resistente al menos a un medicamento ARV está en el rango de 7% a 21%, y con resistencia a más de una clase de medicamentos el riesgo oscila entre 3% y 5%.<sup>7,8</sup>

El estudio multicéntrico CATCH que incluyó 1.400 pacientes *Naïve* al tratamiento, de Europa e Israel en el periodo de 1996-2002, reportó una tasa global de prevalencia de resistencias genotípicas primarias encontradas de un 9.6% [95% IC: 9.7-10.3%]; la tasa relacionada con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITRNs ó NRTIs en inglés) fue del 7,1%; para los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITRNNs ó NNRTIs en inglés) del 2,7%; y para los inhibidores de la proteasa (IPs ó PIs en inglés) del 2,3%. La resistencia a 2 o más familias de fármacos fue del 1,8%. Adicionalmente la prevalencia de resistencias entre los pacientes con seroconversión en el año anterior fue del 10,9% frente al 7,5% en los pacientes que habían estado infectados durante más de un año ( $p = 0,06$ ).<sup>9</sup> Otro estudio en España mostró que la tasa de prevalencia de resistencias primarias oscilaba entre el 3 y el 7% para los IP, entre el 0 y el 13% para los ITRNN y del 8 al 23% para ITRN.<sup>10</sup>

La multiresistencia de clase, que se define como evidencia de la disminución de la sensibilidad del virus a al menos dos diferentes clases de medicamentos antirretrovirales, también fue sustancialmente más alta en América del Norte (cerca del 6%) en comparación con Europa (generalmente <2%). Además, en estas dos partes del mundo, la resistencia fue más frecuentemente encontrada para los ITRNs.

Un estudio en África, que sólo incluyó a personas recientemente infectadas, no encontró evidencia de transmisión de resistencia<sup>11</sup> sin embargo este estudio se realizó en el 2002 cuando la cobertura de TAR era mínima. La ausencia de resistencia entre los pacientes probablemente reflejó la limitada disponibilidad de los antirretrovirales en África.

Un estudio de Argentina informó una incidencia de resistencias transmitidas a antirretrovirales de 7,7%.<sup>12</sup> La transmisión de multiresistencia de clase no se informó en este estudio.

La alta prevalencia de resistencias transmitidas en EE.UU y Europa podría atribuirse a la amplia disponibilidad de medicamentos antirretrovirales durante un período sustancial de tiempo en los países industrializados como también al hecho de que fue en estos países en donde se utilizó la

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERÍODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

terapia antirretroviral incipiente con mono y bi terapia cuya eficacia sabemos ahora es subóptima. En América del Norte y Europa Occidental fue más frecuente la resistencia para los NRTIs. Cabe señalar que un estudio de San Francisco<sup>13</sup> fue una excepción, siendo los NNRTI los más frecuentemente afectados.

En América Latina la mayoría de los informes que limitan la inclusión de pacientes con tratamiento antirretroviral son de Brasil.<sup>14, 15</sup> La prevalencia de resistencias transmitidas ha tenido valores que oscilan entre el 2,8 y el 8,5%<sup>14, 15</sup>, generalmente más bajos que en la mayoría de los informes de Europa y América del Norte. La transmisión de multiresistencia de clase en Brasil sólo se observó en el 0,6%. De manera similar, un estudio entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en Perú encontró una baja prevalencia de resistencias transmitidas de sólo el 3,3%.<sup>16</sup>

En un reciente estudio en el cual se hizo una revisión de diferentes estudios, 215 en total, entre el 2001 y el 2009, se encontró una prevalencia de resistencias transmitidas así: América del Norte (12,9%), Europa (10,9%), América Latina (6,3%), África (4,7%) y Asia (4,2%). Cuando se comparó en el tiempo los datos de resistencias a las diferentes familias de medicamentos, se encontró cambios en la resistencia a estas familias en todas partes del mundo. La resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos se redujo con el tiempo en América del Norte (de 8 a 6.4%), Europa (de 8 a 4.3%), y América Latina (6.6 a 2.8%). En contraste, la prevalencia de la resistencia aumentó en Asia y África. Para los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa la resistencia aumentó con el tiempo en América del Norte (de 4.1 a 8.3), Europa (de 2.9 a 3.2%), América Latina (de 0.6 a 2.7), y Asia. Para los inhibidores de proteasa disminuyó en Europa (de 3.3 a 1.4%), y aumentó en América Latina (de 1.6 a 2.7%)<sup>17</sup>.

Varios estudios han comparado la prevalencia de resistencias transmitidas entre los individuos recientemente infectados y aquellos con infección crónica, siendo mayor la prevalencia para el primer grupo. Solo dos reportes mostraron resultados contrarios<sup>18, 19</sup>. Sin embargo, estos resultados son difíciles de interpretar por diferentes factores: primero, la más baja prevalencia en aquellos infectados crónicamente puede ser explicada por reversión del virus a su cepa salvaje (con pérdida o “archivo” de mutaciones); además los pacientes con infección de larga duración podrían representar la menor prevalencia de resistencias transmitidas en tiempos anteriores cuando el uso de los diferentes ARVs era menor.

En la actualidad, la mayoría de las Guías para el uso de agentes antirretrovirales en Estados Unidos y Europa, recomiendan el uso de las pruebas de resistencia al inicio del estudio de los pacientes, para optimizar la respuesta virológica al tratamiento antirretroviral.

En Colombia, un estudio transversal que incluyó 103 pacientes no expuestos a medicamentos ARVs, reportó una frecuencia de 5.8% de mutaciones de resistencia, siendo más comunes la K103N (4.9%) y la M184V (2.9%), y sugirió que un conteo de CD4<200 células/mm<sup>3</sup> y estado clínico C (o “avanzado de enfermedad”, según la clasificación de los CDC de 1993), se asoció con la resistencia primaria<sup>20</sup>. Los autores concluyen que la frecuencia de resistencia primaria del VIH a los ARVs en Colombia es similar a la estimada en otros países de América Latina y que

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**



las pruebas de resistencia podrían tener un impacto favorable sobre la modificación de la terapia inicial en cerca de un 5% de pacientes “Naïve”<sup>20</sup>. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que dicho estudio se llevó cabo entre los años 2007 y 2008 y la gran mayoría de pacientes “Naïve” incluidos presentaban infección crónica establecida por muchos años (tiempo promedio 6 años), sin representación descrita de pacientes con menos de un año desde la infección retroviral inicial, cuando se recomendaba aún diferir el inicio de tratamiento con ARVs hasta estadios muy avanzados de la infección/enfermedad (en buena parte por la falta casi absoluta de búsqueda activa del VIH en poblaciones asintomáticas a riesgo y/o por limitaciones de acceso a los ARVs disponibles en el país e incluidos en las Guías Colombianas de entonces) y el estudio genotípico de resistencias aún no se contemplaba en el Plan Obligatorio de Salud (POS) de Colombia o se comenzaba a recomendar solamente para pacientes con fallas terapéuticas avanzadas y exposición previa a múltiples combinaciones de ARVs, al menos en la mayoría de los centros colombianos que participaron, todo lo cual condujo a que los propios autores recomendaran tomar con precaución sus resultados y conclusiones principalmente para los pacientes “Naïve”.

### FACTORES ASOCIADOS CON RESISTENCIAS TRANSMITIDAS DEL VIH1

Se ha documentado claramente la transmisión de cepas resistentes del VIH y su asociación con una respuesta virológica subóptima al tratamiento antirretroviral inicial.<sup>7, 21</sup> La probabilidad de que un paciente adquiera un virus resistente a fármacos se relaciona con la prevalencia de la resistencia a los medicamentos en personas infectadas con el VIH y con los comportamientos de alto riesgo en la comunidad<sup>22</sup>. Un factor que parece ser determinante para la aparición de resistencias del VIH1 es la supresión viral incompleta en los pacientes que reciben ARV, en la mayoría de los casos por problemas con la adherencia. De igual forma, los cambios innecesarios de esquemas favorecen la aparición de mutaciones que pueden ser transmitidas.

Es bien conocido que fármacos análogos de nucleósidos, que se utilizan en muchos países como tratamiento de primera línea, administrados como mono terapia, facilitan la acumulación de mutaciones timidínicas que confieren resistencia del virus.

Varios estudios han informado sobre los factores de riesgo para la adquisición de un virus resistente a los medicamentos. Es importante destacar que estudios de América del Norte y Europa han encontrado que las resistencias transmitidas con mayor frecuencia se produjeron entre los caucásicos, en comparación con otros grupos étnicos<sup>23, 24, 25, 26</sup>. Esto es probable por el hecho que los antirretrovirales han estado disponibles por un período prolongado en estas regiones, pero han sido menos accesibles en comunidades minoritarias y en otras partes del mundo.

En varios estudios de pacientes recientemente infectados en Europa o Norte América, se ha encontrado que los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) son de más alto riesgo para presentar resistencias transmitidas.<sup>6</sup>

En algunos estudios se ha encontrado asociación entre resistencias transmitidas y conteo de CD4 bajos, sin embargo aun existe poca información al respecto en la literatura.<sup>20,27</sup>

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

## TIPOS DE PRUEBAS DE DETECCIÓN DE RESISTENCIA

Las pruebas de detección de resistencia antirretroviral ofrecen los siguientes beneficios clínicos: 1) aumento de la probabilidad de supresión viral y 2) menor morbilidad de los pacientes tratados para la infección crónica por VIH<sup>28, 29</sup>.

En la actualidad existen las pruebas de resistencia genotípica y fenotípica, las cuales se utilizan para evaluar las cepas de virus y permitir orientar la selección de estrategias de tratamiento. Las pruebas estándar proporcionan información sobre resistencia a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTIs), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTIs) e inhibidores de la proteasa (IPs). Las pruebas de resistencia para inhibidores de la integrasa y de fusión también son realizadas por varios laboratorios comerciales. En la actualidad no existen pruebas genotípicas comerciales para evaluar la resistencia a los antagonistas del CCR5.

Las pruebas genotípicas usan la secuenciación del ácido ribonucleico (RNA por sus siglas en inglés) para determinar el genotipo de los virus circulantes en el plasma de personas infectadas y detectan mutaciones asociadas con resistencia a los medicamentos, presentes en los genes virales. La mayoría de estas pruebas implican la secuenciación de los genes de la retrotranscriptasa (RT) y la proteasa (PR) virales para detectar las mutaciones que se sabe que confieren resistencia a los medicamentos. Esta información generalmente se presenta a los clínicos como categorías de resistencia según cada medicamento y clases de medicamentos, por ejemplo, alto nivel de resistencias a inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos/nucleótidos (NRTI), y no-nucleósidos (NNRTIs), y ausencia de resistencias a inhibidores de la proteasa (IPs); por consiguiente la interpretación de los resultados requiere del conocimiento del grado de resistencia que confieren dichas mutaciones a los diferentes fármacos y la potencial resistencia cruzada con otros medicamentos.<sup>4</sup>

Las pruebas fenotípicas miden la capacidad del virus para crecer en diferentes concentraciones de los medicamentos antirretrovirales. La secuencia de los genes de la RT, la PR y, más recientemente, las secuencias de la integrasa y envoltura derivadas de los pacientes con carga viral del VIH en plasma, se insertan en un clon de laboratorio del VIH para expresar los genes del VIH de los pacientes en estudio. La replicación de estos virus en medio de diferentes concentraciones de fármacos se controla por la expresión de un determinado gen y se compara con la replicación de una cepa de referencia del VIH. De esta forma se puede calcular la concentración inhibitoria media del fármaco. Sin embargo, la realización de las pruebas fenotípicas es más costosa que para las pruebas genotípicas. Además, la interpretación de los resultados de las pruebas fenotípicas se complica por la información incompleta en relación con el nivel de resistencia específica que está asociado con fracaso del tratamiento.<sup>4</sup>

Otras limitaciones tanto de las pruebas genotípicas como de las fenotípicas incluyen la falta de garantía de calidad uniforme para todas las pruebas disponibles, el costo relativamente alto y la falta de sensibilidad para especies virales menores. Por ejemplo, a pesar de estar presente una población viral con mutaciones que confieran resistencia a determinados medicamentos y que constituye menos del 10%-20% de la población de virus que circula, probablemente dicha población viral minoritaria no será detectada por las pruebas disponibles. Esta limitación es

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

importante porque después de la suspensión de drogas que ejercen presión selectiva sobre las poblaciones resistentes a los medicamentos, el virus de tipo salvaje a menudo re-emerge como la población predominante en el plasma y, como consecuencia, la proporción de virus con mutaciones de resistencia se reduce por debajo del umbral del 10%-20%; para algunos medicamentos, la predominancia del virus de tipo salvaje puede ocurrir en las primeras 4-6 semanas después de suspender los medicamentos<sup>4</sup>. Estudios clínicos prospectivos han demostrado que, a pesar de esta aparente reversión del virus en el plasma, el restablecimiento de los mismos agentes ARVs o de otros con vías similares para resistencia, por lo general se asocia con fracaso precoz al tratamiento, y el virus presente en la falla corresponde a tipos virales resistentes previamente archivados. Por lo tanto, las pruebas de resistencia son de gran valor cuando se realizan antes o durante las 4 semanas después de la suspensión de las drogas. Entonces, aunque las cepas virales resistentes pueden persistir detectables en el plasma de algunos pacientes durante largos periodos de tiempo, más allá de 4 a 6 semanas después de la interrupción, y aún pueden revelarse mutaciones, la ausencia de resistencia detectable en estos pacientes debe ser interpretada con cautela para posteriores tratamientos con ARVs. En los pacientes sin exposición previa a tratamiento antirretroviral que presentan mutaciones primarias o secundarias transmitidas no se conoce con exactitud el comportamiento cinético para la detección de dichas mutaciones; sin embargo se estima que el tiempo para la detección de resistencias transmitidas puede ser mayor, encontrándose hasta 6 a 12 meses después de la infección aguda.<sup>4, 30, 31</sup>

No hay datos prospectivos definitivos para apoyar el uso de un tipo de prueba de resistencia sobre la otra. En la mayoría de las situaciones clínicas las pruebas genotípicas son preferidas por el menor tiempo para obtener los resultados, menor costo y mayor sensibilidad para la detección de mezclas de virus de tipo salvaje y resistente.

### IMPORTANCIA DE LA GENOTIPIFICACIÓN

La información sobre resistencia se puede utilizar de la siguiente manera: 1. Cuando un paciente desarrolla falla virológica (Carga Viral detectable en sangre durante la terapia con ARVs), se recomienda que el clínico decida la selección de un régimen de segunda línea a partir de los resultados de la prueba de resistencia; esta práctica mejora la respuesta a terapias de segunda línea, asegura la escogencia de medicamentos activos, y además puede ser que contribuya a prevenir la transmisión de VIH resistente a medicamentos<sup>29</sup>; 2. Por otra parte, el uso de estas pruebas en pacientes nunca expuestos a los medicamentos ARVs (pacientes *Naïve*), podría contribuir a detectar resistencias transmitidas y por consiguiente a mejorar la escogencia de las primeras combinaciones de medicamentos plenamente activos que logren de manera rápida suprimir la carga viral, lo cual podría ser especialmente relevante cuando y donde en la mayoría de los pacientes que inician su primer régimen de ARVs se recomienda el uso de combinaciones que incluyen medicamentos especialmente susceptibles a las resistencias del VIH (como por ejemplo los NNRTIs).

La presencia de resistencia del VIH-1 antes de comenzar un primer o nuevo antirretroviral (ARV) es un predictor independiente de la respuesta virológica al tratamiento. Varios estudios han demostrado que el uso de pruebas genotípicas de resistencia antes del inicio de un régimen

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

de tratamiento aumenta la probabilidad de respuesta virológica a dicho tratamiento. Sin embargo, la interpretación de los resultados en las pruebas de resistencia es una de las tareas más difíciles que enfrentan los médicos encargados de atender pacientes infectados con el VIH<sup>32</sup>.

Varios estudios prospectivos han evaluado la utilidad de las pruebas de resistencia en la orientación de la selección de medicamentos antirretrovirales en pacientes con fracaso virológico. Estos estudios se han realizado evaluando las pruebas genotípicas, fenotípicas, o ambas.<sup>3, 29, 33</sup> En general, estos estudios encontraron que la respuesta virológica temprana mejoró cuando los resultados de las pruebas de resistencia estaban disponibles para guiar los cambios en la terapia, en comparación con las respuestas observadas cuando los cambios en la terapia se guiaban sólo por el juicio clínico. Además, un estudio observacional demostró una mayor supervivencia en pacientes con carga viral detectable cuando se llevó a cabo la prueba de resistencia.<sup>28</sup> Por lo tanto, las pruebas de resistencia parecen ser una herramienta útil en la selección de fármacos activos al cambiar los regímenes de ARVs en pacientes con fracaso virológico con carga viral > 1.000 copias / mL (AI). En las personas con carga viral > 500 pero <1.000 copias / mL, la prueba puede no tener éxito, pero todavía se podría considerar (BII). El análisis de resistencia no se recomienda en personas con una carga viral en plasma <500 copias / mL, puesto que las pruebas de resistencia pueden no tener un rendimiento óptimo dado los bajos niveles de carga viral.<sup>4</sup>

Cuando el tratamiento de pacientes que han fallado a la terapia antirretroviral es guiado por la interpretación de pruebas de resistencia genotípica, los resultados mejoraron significativamente. Sin embargo estos resultados no pueden extrapolarse fácilmente a la resistencia transmitida, pues los patrones de mutaciones son más complejos entre los pacientes que no responden al tratamiento antirretroviral que en los pacientes “naïve”.

Varios de los estudios epidemiológicos han analizado el impacto del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con resistencias transmitidas. Los estudios que no utilizaron la información genotípica para el inicio del tratamiento antirretroviral encontraron que los pacientes necesitaban más tiempo para alcanzar la supresión viral después de iniciar el tratamiento.<sup>7, 34, 35</sup> Además, entre los pacientes que tuvieron recaída de la viremia después de la supresión viral, el tiempo hasta el fracaso virológico fue más corto.

Por tales motivos, la mayoría de las guías internacionales de manejo actuales recomiendan las pruebas de resistencia antes de iniciar el tratamiento en las zonas donde la prevalencia de la resistencia transmitida es desconocida o superior al 5%<sup>36</sup> o el 10%.<sup>37</sup> Por otra parte, en los pacientes en quienes se difiere el inicio de terapia antirretroviral, debido a que es posible la superinfección con virus resistentes, entre el ingreso a la atención y la iniciación de la terapia, la repetición de las pruebas de resistencia podría ser útil inmediatamente antes del inicio del tratamiento.<sup>6</sup>

En cuanto a los pacientes infectados crónicamente con el VIH sin tratamiento antirretroviral previo, no está claramente establecido el beneficio de realizar pruebas de resistencia antes de iniciar la terapia. Sin embargo, un estudio de referencia internacional que llevó a cabo un

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

análisis de costo-efectividad de las pruebas genotípicas de resistencia realizadas antes del inicio de la terapia, indica que estas pruebas se deben utilizar en esta población.<sup>38</sup>

## INTERPRETACION DE LAS PRUEBAS DE RESISTENCIA

Los sistemas de interpretación son necesarios para determinar la importancia de la resistencia a los ARVs. Diferentes estudios prospectivos controlados han demostrado que los pacientes cuyos médicos tienen acceso a datos de resistencia genotípica, obtienen una mejor respuesta a la terapia ARV. La acumulación de datos de estos estudios ha llevado a varios paneles de expertos a recomendar el uso de pruebas genotípicas en el manejo de los pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la interpretación de los resultados de estas pruebas sigue siendo una de las tareas más difíciles que enfrentan los médicos al cuidado de los pacientes infectados.<sup>32</sup>

Existen muchas mutaciones que confieren resistencia a los fármacos<sup>39</sup>, además pueden presentarse mutaciones que las pruebas de resistencia genotípica estándar no detectan porque están presentes en niveles bajos en las “cuasi especies” del virus.

Existen tres tipos fundamentales de datos que constituyen la base del conocimiento sobre fármaco resistencia del VIH-1: (1) correlaciones entre el genotipo viral y el tratamiento antirretroviral, (2) correlaciones entre genotipo viral y sensibilidad in vitro a los medicamentos, y (3) correlaciones entre genotipo viral y la respuesta virológica a un nuevo régimen de tratamiento. La mayoría de los sistemas de interpretación se basan en uno o más de estos tipos de datos, aunque los sistemas difieren en cuanto a la importancia relativa que atribuyen a cada uno de los datos.

Estas correlaciones tienen ciertas limitaciones para la práctica clínica, por ejemplo, en las correlaciones genotipo–fenotipo se puede encontrar que algunas mutaciones no causan resistencia a los medicamentos, pero son marcadoras de otras resistencias; también que algunas mutaciones disminuyen la capacidad de replicación viral, proporcionando así una ventaja para continuar el tratamiento a pesar de alto nivel resistencia, y que las diferentes drogas difieren en su actividad antiviral y farmacocinética. Las correlaciones genotipo-respuesta a un nuevo tratamiento adolecen de muchos factores de confusión.

Los sistemas para genotipificación más comúnmente utilizados son el sistema *ViroSeq*, producto de Celera aprobado por la FDA, y el sistema *TrueGene*, producto de Siemens también aprobado por la FDA; ambos sistemas utilizan un kit de secuenciación de la proteasa y transcriptasa reversa; además existe el *VircoType*, sistema desarrollado por los Laboratorios Virco, y el sistema *GeneSeq* desarrollado por Monogram Biosciences.<sup>32</sup>

Los sistemas de interpretación de resistencia genotípica más utilizados a disposición del público incluyen el sistema de HIVdb (de la Universidad de Stanford), ANRS, Rega, Antiretroscan, y Geno2pheno.<sup>32</sup> Cada uno de estos sistemas cumple la misma función básica: evaluar la actividad de un ARV contra un virus mutante en comparación con la actividad de la droga contra el virus salvaje. Cuando existe una adecuada comprensión de la combinación entre los principios de la terapia antirretroviral y estos sistemas, pueden ser de gran utilidad para los médicos en el

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

propósito de entender mejor los resultados obtenidos en las pruebas de resistencia genotípica para el VIH-1. Sin embargo, debido a que estos sistemas no consideran las potencias relativas de los medicamentos antirretrovirales y combinaciones de drogas, o los resultados de otros datos clínicos relevantes, tales como resultados anteriores de pruebas resistencia, la historia de tratamiento ARV, los niveles de carga viral, los recuentos de CD4 o la toxicidad de los medicamentos, no tienen por sí solos el poder suficiente para la escogencia de un régimen de terapia de rescate<sup>32</sup>.

El sistema HIVdb, por ejemplo, utiliza una puntuación para cada ARV, la cual es producto de cada mutación obteniéndose una puntuación total que permite determinar el grado de actividad de cada medicamento. De dicha puntuación se deriva una estimación de susceptibilidad en uno los siguientes rangos: (I) 0-9: susceptibles, no hay pruebas de susceptibilidad reducida en comparación con el tipo salvaje; (II) 10 a 14: resistencia potencial de bajo nivel. Es probable que el virus sea completamente susceptible, sin embargo, contiene mutaciones que pueden ser indicativas de exposición previa a la clase de ARV de la droga; (III) 15 a 29: resistencia de bajo nivel. Las cepas de virus de este tipo han reducido su susceptibilidad a drogas in vitro y / o los pacientes con virus de este genotipo pueden tener una respuesta virológica subóptima al tratamiento en comparación con el tratamiento de un virus de tipo salvaje; (IV) 30 a 59: sugiere que el genotipo viral presenta un grado de resistencia a los medicamentos mayor que la resistencia de bajo nivel, pero menor que la resistencia de alto nivel; (V) > = 60: el genotipo es similar al de los aislados con los más altos niveles de resistencia in vitro a drogas y / o pacientes infectados con cepas que tienen genotipos similares suelen tener poca respuesta virológica o ninguna respuesta al tratamiento con el fármaco.

Cuando se ha analizado la concordancia entre los diferentes sistemas se encontró que ANRS, HIVdb, REGA, eran totalmente discordantes en un 4.4%; 29,2% fueron parcialmente discordantes, y 66,4% con concordancia completa.<sup>40</sup>

Las mutaciones son clasificadas de acuerdo con su relevancia para resistencia en “mutaciones de resistencia” y “otras”.

Con el fin de establecer un método de vigilancia sobre resistencia del VIH-1 y mejorar los resultados del tratamiento antirretroviral, la OMS ha publicado una lista de mutaciones transmitidas relevantes para resistencias a los antirretrovirales, la cual es actualizada periódicamente. En enero de 2007, se publicó una lista de 80 mutaciones del gen de la retrotranscriptasa y la proteasa que cumplen criterios para fármaco resistencia. Desde enero de 2007, varios medicamentos nuevos han sido aprobados y otras mutaciones han sido identificadas. En la lista de mutaciones de la OMS más recientemente publicada (por Bennet y colaboradores) en Marzo del 2009, la cual se ha basado en cinco listas de expertos (ANRS, REGA, IAS, HIVdb, Los Álamos laboratorios) para secuenciación del VIH, aparecen 93 mutaciones, entre ellas 34 mutaciones de resistencia a NRTIs en 15 posiciones de RT, 19 de resistencia a NNRTIs en 10 posiciones de la RT y 40 mutaciones de resistencia a IPs en 18 posiciones de la proteasa.

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

**Figura 1. LISTA DE MUTACIONES PARA LA VIGILANCIA DE RESISTENCIAS TRANSMITIDAS, OMS 2009**

NRTI		NNRTI		PI	
M41	L	L100	I	L23	I
K65	R	K101	E, P	L24	I
D67	N, G, E	K103	N, S	D30	N
T69	D, Ins	V106	M, A	V32	I
K70	R, E	V179	F	M46	I, L
L74	V, I	Y181	C, I, V	I47	V, A
V75	M, T, A, S	Y188	L, H, C	G48	V, M
F77	L	G190	A, S, E	I50	V, L
Y115	F	P225	H	F53	L, Y
F116	Y	M230	L	I54	V, L, M, A, T, S
Q151	M			G73	S, T, C, A
M184	V, I			L76	V
L210	W			V82	A, T, F, S, C, M, L
T215	Y, F, I, S, C, D, V, E			N83	D
K219	Q, E, N, R			I84	V, A, C
				85	V
				N88	D, S
				L90	M

Además, para las mutaciones relacionadas con fármaco resistencia en pacientes expuestos a tratamiento antirretroviral, la Sociedad Internacional de SIDA de Estados Unidos (IAS–USA Drug Resistance Mutations Group) publica periódicamente una lista actualizada de dichas mutaciones que se basa en experimentos in vitro, pruebas de susceptibilidad de laboratorio, secuencias de nucleótidos de los virus en pacientes con fracaso terapéutico y estudios de correlación entre genotipo basal y respuesta virológica en pacientes expuestos a una droga, la cual también se debe tener en cuenta para los pacientes “naïve” puesto que quienes fallan al tratamiento son potencialmente la principal fuente de transmisión de resistencias. A continuación se inserta dicha lista:

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERÍODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

**Figura 2. Lista de mutaciones de resistencia. IAS-USA, 2010**

MUTATIONS IN THE REVERSE TRANSCRIPTASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS												
Nucleoside and Nucleotide Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (nRTIs) <sup>a</sup>												
Multi-nRTI Resistance: 69 Insertion Complex <sup>b</sup> (affects all nRTIs currently approved by the US FDA)												
	M	A	▼	K					L	T	K	
	41	62	69	70					210	215	219	
	L	V	Insert	R					W	Y	Q	
									F	E		
Multi-nRTI Resistance: 151 Complex <sup>c</sup> (affects all nRTIs currently approved by the US FDA except tenofovir)												
		A		V	F		F	Q				
		62		75	77		116	151				
		V		I	L		Y	M				
Multi-nRTI Resistance: Thymidine Analogue-Associated Mutations <sup>d,e</sup> (TAMs; affect all nRTIs currently approved by the US FDA)												
	M		D		K				L	T	K	
	41		67		70				210	215	219	
	L		N		R				W	Y	Q	
									F	E		
Abacavir <sup>f,g</sup>			K		L		Y		M			
		65		74			115		184			
		R		V			F		V			
Didanosine <sup>g,h</sup>			K		L							
		65		74								
		R		V								
Emtricitabine			K						M			
		65							184			
		R							V			
									I			
Lamivudine			K						M			
		65							184			
		R							V			
									I			
Stavudine <sup>d,e,g,i,j,k</sup>	M		K	D	K					L	T	K
	41		65	67	70					210	215	219
	L		R	N	R					W	Y	Q
										F	E	
Tenofovir <sup>l</sup>			K		K							
		65		70								
		R		E								
Zidovudine <sup>d,e,j,k</sup>	M		D		K					L	T	K
	41		67		70					210	215	219
	L		N		R					W	Y	Q
										F	E	
Nonnucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) <sup>a,m</sup>												
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
									I	A		
Etravirine <sup>n</sup>		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
					H			G	F	I+	A	
					P+			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	
					M				I	L	H	

### 3. JUSTIFICACIÓN

Si bien al menos desde el año 2002 se dispone en Colombia y particularmente en la Corporación de Lucha Contra el Sida (CLS) del estudio genotípico de resistencias para la escogencia de esquemas antirretrovirales para el “rescate” terapéutico de pacientes con falla virológica, con

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERÍODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.



posible aparición de mayor complejidad en las mutaciones relevantes para resistencias encontradas entre los años 2006-2007 y 2010 (datos aún no publicados), a partir del año 2008 se procura realizar en la *CLS* el estudio de resistencias a todo paciente que ingresa por primera vez a la atención integral y que no ha sido expuesto a tratamiento con ARVs. Sin embargo no se ha establecido la frecuencia de resistencias en este tipo de pacientes, ni la caracterización de los mismos, especialmente según el momento de su infección retroviral y sus condiciones socio-demográficas y clínicas, que permitan optimizar las recomendaciones sobre el uso de estudios genotípicos de resistencia en pacientes no expuestos a ARVs que viven con VIH/SIDA bajo el contexto de países con recursos limitados.

En cuanto a los pacientes quienes presentan falla virológica (posible principal fuente para la transmisión de resistencias), en Colombia es muy baja la utilización efectiva actual del estudio genotípico, el cual es aún limitado (según las Guías Nacionales vigentes) a fallas terapéuticas avanzadas, y después de exposición a múltiples esquemas de tratamiento. Según las Guías Colombianas, la prueba de Genotipificación debe realizarse en pacientes que se presentan con un segundo o tercer fracaso terapéutico previa autorización del experto en enfermedades infecciosas o VIH-sida, y también los resultados deben interpretarse con la participación de un experto en enfermedades infecciosas o en VIH-Sida<sup>33</sup>. A la vista de muchas otras guías internacionales que han revisado las recomendaciones de las pruebas de resistencia antirretroviral, las guías Colombianas necesitan una revisión. La máxima utilidad de las pruebas de resistencia radica en que evitan usar medicamentos para los cuales el VIH infectante haya ya adquirido resistencias y estas sean inadvertidas a la evidencia clínica. La detección temprana de resistencias menores y el uso de medicamentos completamente activos muy probablemente evita la acumulación de resistencias. Estudios muy serios sugieren que la no utilización de estudios de resistencia resulta en acumulación innecesaria de mutaciones de resistencia en el VIH.<sup>41</sup>

El alto costo del estudio genotípico en Colombia, la escasa evidencia frente a su uso en pacientes antes de iniciar tratamiento con medicamentos ARVs y la descripción del tipo de resistencias que se pueden encontrar, crean la necesidad de caracterizar las resistencias primarias transmitidas, como base de la predicción de la identificación de las resistencias clínicamente relevantes.

Este estudio pretende determinar la prevalencia de resistencias primarias transmitidas en una población de pacientes que no han sido expuestos a tratamiento ARV, y obtener la identificación de posibles factores predisponentes o facilitadores para encontrar dichas resistencias.

Los resultados de este estudio tienen como propósito generar evidencias que permitan contribuir a fomentar el uso racional del estudio genotípico de resistencias en un país de recursos intermedios o limitados, dentro de la atención integral de personas con infección por el VIH y el SIDA, en general; y en particular para mejorar la actualización de las guías nacionales colombianas para la atención de pacientes VIH/sida, y establecer si hay razones para recomendar la utilización más temprana del estudio de resistencia a drogas antirretrovirales, previo a la iniciación de la primera combinación de antirretrovirales.

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

## **4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

### **4.1. OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la frecuencia de resistencias del VIH, por genotipificación, en pacientes sin exposición previa a tratamiento antirretroviral (*Naïve* o “vírgenes” a tratamiento).

### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 4.2.1 Describir las características generales de las personas del estudio (socio-demográficas, antecedentes y marcadores clínicos y epidemiológicos relacionados con el VIH).
- 4.2.2 Determinar la frecuencia de mutaciones relevantes para resistencias a los ARVs en pacientes “*Naïve*”.
- 4.2.3 Determinar el grado potencial de resistencia (inactividad antirretroviral) o susceptibilidad (actividad antirretroviral) del virus a los diferentes medicamentos ARVs, así como la complejidad de dichas resistencias en cuanto a las familias de medicamentos afectadas.
- 4.2.4 Determinar las características relacionadas con la presencia de mutaciones que confieren resistencia en pacientes *Naïve*.

### **4.3. HIPÓTESIS CONCEPTUAL**

4.3.1. La frecuencia de mutaciones relevantes para resistencia en pacientes sin exposición previa a tratamiento antirretroviral podría ser más alta que la encontrada en otros estudios en nuestro país, y aproximarse más a la descrita en otras regiones donde el uso de ARVs es mayor.

## **5. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **5.1. TIPO DE ESTUDIO:**

Con el propósito de describir la frecuencia de mutaciones relevantes para resistencia en pacientes sin exposición previa a tratamiento antirretroviral, se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal.

### **5.2. POBLACIÓN OBJETIVO – MUESTRA:**

La muestra de estudio correspondió a todas las historias clínicas de pacientes bajo atención integral de la Corporación de Lucha contra el SIDA que cumplieron con los criterios de inclusión, con estudio genotípico de resistencias del VIH previo al inicio de su primer tratamiento con medicamentos ARVs, en el período comprendido entre enero 01 de 2008 y diciembre 31 de 2010, de lo cual resultó un tamaño de muestra n=152.

Unidad de análisis: historia clínica y estudios genotípicos de resistencia.

### **5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (*NAÏVE* o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

- Hombres y mujeres mayores de 18 años que se encontraban o habían estado bajo seguimiento en el programa de atención integral especializada ambulatoria de la CLS, que tuvieran Estudio Genotípico del VIH-1 previo al inicio de tratamiento antirretroviral, realizado durante el período comprendido entre enero 1 de 2008 y diciembre 31 de 2010.

#### 5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con historia clínica con información incompleta para el cumplimiento de los objetivos del presente trabajo, o sin información del estudio genotípico de resistencia.
- Pacientes con estudios genotípicos cuyo resultado es “No tipificable” o sin tipificación completa para la determinación de mutaciones relevantes para resistencia.

#### 5.5. VARIABLES:

##### **Dependiente:**

##### 1. Resistencias Primarias Transmitidas del VIH1 a medicamentos ARVs, evaluadas como:

- Mutaciones mayores predictivas de resistencias a los ARVs según los sistemas de genotipificación Trugene o Viroseq y de acuerdo con la clasificación de mutaciones de resistencia definida por la OMS-2009 (Bennett et al)<sup>42</sup> y la IAS-USA-2010 (Johnson et al)<sup>43</sup>.
- Complejidad de las resistencias (de acuerdo con el nivel de actividad-susceptibilidad determinado por algoritmo de HIV-Data bases Stanford 2011), según número de medicamentos y familias afectados.

##### **Independientes:**

##### **Covariables**

- Edad al momento del Estudio Genotípico
- Sexo (masculino o femenino)
- Procedencia (donde vive) al momento del genotipo.
- Estrato socioeconómico al momento del genotipo (0 a 6).
- Raza (Negra, mestiza, blanca, otra)
- Escolaridad al momento del genotipo (Ninguna, primaria, secundaria, técnica o tecnológica, universitaria pregrado o postgrado).
- Estado civil al momento del genotipo (Soltero(a), casado(a), unión libre, viudo(a), separado(a)).
- Ocupación al momento del genotipo (Empleado asalariado, trabajador independiente, trabajador informal, desempleado, hogar, estudiante, jubilado, está incapacitado para trabajar)
- Profesión/oficio al momento del genotipo.

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERÍODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

- Afiliación a salud al momento del genotipo (Contributivo o Subsidiado).
- Hábitos (licor, cigarrillo, sustancias, uso de condón) al momento del genotipo.
- Antecedentes o presencia actual de infecciones de transmisión sexual (sí, no).
- Preferencia sexual declarada al momento del genotipo (hombres que tienen sexo con hombres = homosexuales y bisexuales, o mujeres y hombres heterosexuales).
- Pareja VIH (positiva o negativa), exposición a ARVs (si es VIH+), al momento del genotipo.
- Hospitalizaciones previas al momento del genotipo.
- Estado clínico de infección/enfermedad al diagnóstico y al momento del genotipo (No avanzado ó Avanzado).
- Tiempo de diagnóstico de VIH (en años entre la confirmación del diagnóstico y el genotipo).
- Tiempo probable desde la infección retroviral aguda (>1 año ó < 1 año), documentadas por prueba previa para VIH negativa, historia de exposición(es) de riesgo o presencia documentada “de Novo” de otras infecciones de transmisión sexual +/- niveles iniciales de carga viral/linfocitos CD4/CD8.
- Cargas virales VIH1 (PCR) iniciales (contemporáneas al diagnóstico) y al momento del genotipo.
- Conteos y porcentajes de linfocitos CD4 y CD8, y razones CD4/CD8, iniciales (contemporáneas al diagnóstico) y al momento del genotipo.
- Comorbilidades relacionadas (“oportunistas”) y no relacionadas (otras) con VIH/Sida, al momento del genotipo.

## 5.6. METODOLOGÍA:

Las muestras de sangre fueron tomadas por el laboratorio clínico de la Cruz Roja Colombiana Seccional Valle en el punto de toma de muestras de la *CLS*, bajo los mismos estándares para todas las muestras; una vez preparadas, dichas muestras se remitieron para su secuenciación y obtención de resultados al laboratorio central de referencia de la *CLS*, el Centro de Análisis Molecular-CAM, el cual usa alternativamente los sistemas TRUGENE® HIV-1 y ViroSeq™ HIV-1 para los estudios genotípicos de resistencia a los ARVs por secuenciación de ácidos nucleicos. Los análisis se realizaron dentro del sistema de gestión de la calidad establecido en el CAM, el cual además de los controles internos, incluye pruebas de control externo con el programa del Colegio Americano de Patólogos-CAP en Estados Unidos. Para la genotipificación, el paciente debió tener carga viral detectable y en lo posible superior a 1.000 copias/mL al momento del examen. Con esta técnica se secuenciaron varios genes del virus, con el propósito de detectar mutaciones que causan resistencia del virus a los ARVs.

Para la obtención de la información relacionada con las características generales socio-demográficas, antecedentes y marcadores clínicos y epidemiológicos relacionados con el VIH, se tomaron los datos registrados en las historias clínicas de los pacientes y se registraron en un formato de recolección de datos (Anexo 1).

Para el objetivo específico número 1, según cuestionario de recolección de datos, se describieron las características generales de los participantes por métodos estadísticos adecuados.

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

Para el objetivo específico número 2, se determinó según resultados del estudio genotípico obtenido por los sistemas de Trugene o Viroseq y de acuerdo a la clasificación de mutaciones de resistencia definidos por la OMS-2009 (Bennett et al), y la IAS-USA-2010 (Johnson et al). Las mutaciones fueron descritas según estadísticas univariadas y multivariadas de acuerdo a las covariables del estudio.

Para el objetivo específico número 3, para determinar la presencia de resistencias y su complejidad, se aplicó el algoritmo de HIVdb *Stanford* y se describieron, por métodos estadísticos apropiados, los medicamentos y familias de medicamentos afectados por al menos algún nivel de resistencia. Se consideraron como afectados, todos aquellos medicamentos que presentaran desde cualquier nivel de reducción de la susceptibilidad del virus (correspondiente a 10 o más puntos totales según el algoritmo de Stanford “potencial bajo nivel de resistencia”).

Para el objetivo específico número 4, y con el fin de explorar las variables relacionadas con la presencia de mutaciones relevantes que confirieron resistencia en pacientes no expuestos a los antirretrovirales, se llevaron a cabo análisis bivariados y se modeló una regresión logística multivariada.

## 5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

### 5.7.1 Recolección de datos:

Los datos fueron recolectados por dos asistentes de investigación entrenados y se guardaron en el Centro de Investigaciones de la *CLS* por separado, respetando la privacidad y confidencialidad (eliminando la información de identificación del paciente de los formatos de abstracción de datos).

Toda la información fue recolectada y registrada en formatos de recolección de datos (*Case Report Form – CRF* por sus siglas en inglés) diseñado para tal fin, *Anexo No 1*. La numeración de los CRF tuvo orden cronológico, según fecha de realización del genotipo, desde el más cercano a la fecha de inicio del periodo.

### 5.7.2 Plan de análisis:

La base datos y los análisis estadísticos se llevaron a cabo en SPSS versión 17 y STATA versión 9. Para describir las características generales de los participantes, así como frecuencias de mutaciones y resistencias, se generaron tablas de frecuencias y gráficos. Posteriormente la variable dependiente del estudio (presencia de mutaciones que confieren resistencias) se relacionó mediante análisis bivariado con las características generales socio-demográficas, antecedentes y marcadores clínicos y epidemiológicos relacionados con el VIH, para lo cual se usaron tablas de contingencia, gráficos y test chi-cuadrado o corrección exacta de Fisher según fuera el caso.

Posteriormente, las covariables se incluyeron en un modelo multivariado de regresión logística que permitieron explorar relaciones con la variable dependiente.

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

## **6. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio corresponde a una revisión de historias clínicas y de resultados de estudios genotípicos de resistencia realizados a pacientes bajo Atención Integral Especializada Ambulatoria de la *CLS*; ningún dato de identificación o localización de los pacientes fue utilizado, de modo que se garantizó el anonimato, la privacidad y la confidencialidad, y no hubo intervención alguna de los investigadores con las personas propietarias de las historias clínicas. A cada una de las historias elegibles y sus correspondientes resultados de estudios genotípicos se le generó un número único de identificación que se utilizó para la ficha de recolección de datos (*CRF*) (*Anexo No 1.*), para alimentar la base de datos, todo lo cual fue salvaguardado (tanto en archivos digitales como caratulares) en el Centro de Investigaciones de la *CLS*, bajo la responsabilidad del coordinador del centro y del director científico; la información anónima consolidada, obtenida de las historias clínicas de la *CLS*, se compartió de manera segura y confidencial solamente con el equipo de investigadores y colaboradores del estudio.

Se cumplió con la normatividad vigente sobre investigación en seres humanos en Colombia, para lo cual el estudio se sometió al Comité de Ética para Investigación en Humanos de la Corporación de Lucha Contra el Sida, previa aprobación por el Comité Científico de la misma, particularmente las fichas de recolección de datos (*CRF*) (*Anexo No.1*) y el resumen ejecutivo del proyecto. Según la normatividad colombiana (Resolución 8430 de 1993, Artículo 11), esta investigación se clasificó en la categoría “Sin Riesgo” y fue debidamente aprobada por el mencionado Comité de Ética, mediante Acta No. 018 de marzo 7 de 2011.

## **7. RESULTADOS**

### **7.1. Características generales de las personas del estudio.**

**7.1.1. Socio demográficas:** Cerca de la mitad de los pacientes tenían menos de 29 años de edad al momento del estudio genotípico, la mayoría hombres. Más de la mitad residían en Cali, la mayoría (52%) en estratos socioeconómicos bajos (0, 1 y 2) y medio (3) (28%), principalmente eran mestizos, y gran parte habían completado estudios de secundaria o superiores. Más de la mitad eran solteros, cerca de un 70% con algún tipo de empleo, y principalmente estaban afiliados al régimen contributivo del sistema de aseguramiento en salud. Tabla 1.

**Tabla 1. Características Socio demográficas**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Proporción</b>
<b>Edad al momento del genotipo</b>		
18 - 29	73	48%
30 - 39	47	31%
40 - 49	22	15%

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

>= 50	10	7%
<b>Sexo</b>		
Masculino	115	76%
Femenino	37	24%
<b>Donde vive</b>		
Cali	93	61%
Valle	53	35%
Otros departamentos	5	3%
Sin dato	1	1%
<b>Estrato</b>		
Sin estratificar (0: Zona Rural)	7	5%
1	22	15%
2	49	32%
3	43	28%
4	17	11%
5	14	9%
<b>Raza</b>		
Negra	16	11%
Mestiza	124	82%
Sin dato	12	8%
<b>Nivel de estudios</b>		
Ninguna	3	2%
Primaria	11	7%
Secundaria	62	41%
Tecnológica/Técnica	26	17%
Universidad	48	32%
Universidad Postgrado	2	1%
<b>Estado civil actual</b>		
Soltero(a)	84	55%
Casado(a)	10	7%
Unión Libre	38	25%
Viudo(a)	5	3%
Separado(a)	9	6%
Sin dato	6	4%
<b>Ocupación</b>		
Empleado asalariado	68	45%

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

Independiente	32	21%
Informal	1	1%
Desempleado	5	3%
Hogar	23	15%
Estudiante	17	11%
Sin dato	6	4%
<b>Profesión/Oficio</b>		
Profesional	42	28%
Técnico/Tecnólogo	22	14%
Estudiante	11	7%
Hogar	21	14%
Oficios varios/Otros no profesionales	52	34%
Sin dato	4	3%
<b>Seguridad social</b>		
Contributivo	130	86%
Subsidiado	22	14%

**7.1.2. Hábitos:** Un poco más de la mitad reportaron haber tenido algún consumo de licor en el último año anterior al momento del genotipo (54%), una cuarta parte consumían cigarrillo, y el 9% reportaron consumo de sustancias psicoactivas.

**Tabla 2. Hábitos**

<b>Hábitos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Licor</b>		
No	82	53,9
Sí	70	46,1
<b>Cigarrillo</b>		
No	117	77
Sí	35	23
<b>Sustancias Psicoactivas</b>		
No	139	91,4
Sí	13	8,6

**Comportamientos sexuales y antecedentes patológicos:** En cuanto al uso del condón, el 18.5% lo usaba siempre; el 40% presentó antecedentes de ETS. El 49% eran hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y el resto eran mujeres (24%) u hombres heterosexuales (27%). El 35% de

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.



los pacientes manifestó que su pareja actual era VIH+ y de estos el 51% reportó que su pareja estaba en tratamiento, principalmente con esquemas de primera línea. Tabla 2.

**Tabla 2-A. Comportamientos y antecedentes**

<b>Comportamientos y antecedentes</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Condón</b>		
Sí, Siempre	27	18%
No siempre	119	78%
Sin dato	6	4%
<b>Antecedentes de ETS</b>		
No	92	61%
Sí	60	39%
<b>Preferencias sexuales</b>		
Hombres que tienen sexo con hombres	75	49%
Mujeres y hombres heterosexuales	77	51%
<b>Pareja actual VIH(+)</b>		
Sí	53	35%
No	32	21%
Sin dato	67	44%
<b>Tratamiento ARV pareja</b>		
Sí	27	18%
NO	15	10%
Sin dato / No aplica	110	72%

**7.1.3. Características relacionadas con el VIH/Sida:** El 13% con hospitalizaciones previas al momento de ingreso al programa institucional de VIH y toma del genotipo, y el 24% se encontraba con enfermedad avanzada al diagnóstico de la infección por VIH y al momento de la toma del genotipo. Un 81% de los pacientes tenían menos de un año de diagnóstico al momento del genotipo y en el 61% del total se estimó un tiempo probable desde la infección retroviral aguda hasta el momento del genotipo mayor de un año. La mayoría iniciaron con cargas virales superiores a 10.000 copias y similar resultado se encontró en carga viral al momento del genotipo. Así mismo la mayoría (alrededor del 80%) tenían CD4 superiores a 200 células/mm<sup>3</sup>, tanto al inicio como al momento del genotipo; sin embargo, en cuanto a la razón CD4/CD8 gran parte (74%) se encontraba con valores menores a 0.5, pero cerca del 80% no habían presentado infección oportunista alguna relacionada con el VIH/SIDA. Casi dos terceras partes (65%) de esta población, tampoco reportaron antecedente o actividad actual de otras comorbilidades no relacionadas ni atribuibles a la patología de base por el VIH. Tabla 3.

**Tabla 3. Características relacionadas con el VIH/SIDA**

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

<b>Características relacionadas con el VIH/Sida</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Hospitalizaciones previas</b>		
No	133	87,5
Si	19	12,5
<b>Estado clínico inicial de enfermedad al diagnóstico</b>		
No avanzado	116	76,3
Avanzado	36	23,7
<b>Estado clínico al genotipo</b>		
No avanzado	114	75
Avanzado	38	25
<b>Tiempo del Dx al momento del genotipo</b>		
<=1 año	123	80,9
1 a 3 años	19	12,5
3 a 5 años	6	3,9
>5 años	4	2,6
<b>Tiempo probable desde la Infección Retroviral Aguda hasta el momento del genotipo</b>		
<1 año	37	24,3%
>1 año	93	61,2%
Indeterminado	22	14,5%
<b>Carga Viral inicial</b>		
<10.000	48	31,6
10.001-100.000	69	45,4
>100.000	28	18,4
Sin dato	7	4,6
<b>CD4 iniciales</b>		
<200	27	18,1
200-349	46	30,9
350-500	33	22,1
>500	43	28,9
Sin dato	3	2
<b>Carga Viral al genotipo</b>		
<10.000	47	30,9

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

10.001-100.000	69	45,4
>100.000	36	23,7
<b>CD4 al genotipo</b>		
<200	32	21,0
200-349	44	28,9
350-500	38	25,0
>500	34	22,4
Sin dato	4	2,6%
<b>Razón CD4/CD8 inicial</b>		
>0,5	40	26,3%
<0,5	101	66,4%
Sin dato	11	7,3%
<b>Razón CD4/CD8 al genotipo</b>		
>0,5	35	23,0%
<0,5	112	73,7%
Sin dato	5	3,3%
<b>Enfermedades oportunistas (relacionadas con VIH) al momento del genotipo</b>		
Ninguna	122	80,3%
Al menos una relacionada con enfermedad avanzada +/-No relacionada(s)	24	15,8%
Al menos una relacionada con enfermedad No avanzada +/-No relacionada(s)	6	3,9%
<b>Comorbilidades al momento del genotipo</b>		
Ninguna	99	65,1%
Al menos una relacionada con enfermedad avanzada +/-No relacionada(s)	6	3,9%
Al menos una relacionada con enfermedad No avanzada +/-No relacionada(s)	5	3,3%
Solamente al menos una relevante No relacionada	42	27,6%

En resumen, se trata entonces de una población de adultos jóvenes infectados por el VIH, con gran predominio de hombres mestizos, residentes en la ciudad de Cali y el departamento del Valle del Cauca, de estratos socioeconómicos bajos o medio, escolaridad media-alta, algún tipo de empleo y afiliación al sistema de aseguramiento en salud, la mayoría sin pareja sexual estable.

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

La gran mayoría no usaban consistentemente el condón, muchos habían presentado antes alguna infección de transmisión sexual y casi la mitad de toda la muestra, pero dos tercios de los varones, eran hombres que tienen sexo con hombres.

En su mayor parte, las personas participantes habían tenido su diagnóstico de infección por el VIH hace poco tiempo, pero en más de la mitad de la población se estimó que su infección retroviral aguda había ocurrido con más de un año de anterioridad al momento del estudio genotípico de resistencias. La mayoría aún no habían presentado enfermedad avanzada por el VIH y los marcadores virológicos e inmunológicos se correspondían con su buen estado clínico, con excepción de la razón CD4/CD8 alterada.

#### 7.1.4. Frecuencia de mutaciones relevantes para resistencias encontradas

Tomando en cuenta exclusivamente la lista de mutaciones de la OMS-2009 (Bennet y cols.), se encontraron una o más de dichas mutaciones en 10 pacientes (6.6%), la mayor parte de las cuales afectó la susceptibilidad del virus a los análogos nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa reversa (Tabla 4).

**Tabla 4. Mutaciones de la lista OMS-2009 encontradas**

	Mutaciones	MUTACIONES ENCONTRADAS	
		Nº pacientes	Porcentaje
Nucleósidos	F77L	3	2,0%
No - nucleósidos	M46L	3	2,0%
IPs	K103N	2	1,3%
	M41L	1	,7%
	K70R	1	,7%
	L74V	1	,7%
	L210W	1	,7%
	T215D	1	,7%
	K103S	1	,7%
Total pacientes (152)			

No obstante, dentro del total de pacientes (152), en 20 (13.2%) se presentaron una o más mutaciones que por sí solas confirieron algún nivel de afectación de la susceptibilidad del virus a uno o varios medicamentos antirretrovirales. Dentro de estas 20 personas, siete pacientes presentaron dos importantes mutaciones pertenecientes a la lista de IAS-USA 2010 (Johnson y RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

cols.), pero no a la lista OMS-2009: V108I (4 pacientes) y V179D (3 pacientes), las cuales por sí solas afectaron la susceptibilidad del virus a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTIs).

Los polimorfismos y otras mutaciones no consideradas relevantes para conferir por sí solas algún nivel de resistencia en pacientes *Naïve* se observaron en 74 pacientes del estudio (48.7%), con una o más de éstas, y la mayor frecuencia de las mismas se presentó para aquellas relacionadas con los IPs y con los NRTIs; las más frecuentes fueron: V118I (23%) de los NRTIs; L63P (10.5%), L10I (9.2%), A71T (9.2%), I62V (7.9%), I93L (7.9%) y V77I (7.2%) para los IPs. (Tabla 4-A).

**Tabla 4-A. Otras mutaciones encontradas (no consideradas como relevantes)**

		<b>MUTACIONES ENCONTRADAS</b>	
		Nº pacientes	Porcentaje
	Nucleósidos		
	No - nucleósidos		
	IP		
	E44D	2	1,3%
	A62V	1	,7%
	T69N	2	1,3%
	V118I	35	23,0%
	K101Q	1	,7%
	K103R	3	2,0%
	L10I	14	9,2%
	L10V	5	3,3%
	V11I	1	,7%
	I13V	8	5,3%
	I15V	6	3,9%
	G16E	3	2,0%
	L19I	3	2,0%
	K20M	1	,7%
	K20I	1	,7%
	K20R	1	,7%
	L33V	2	1,3%
	M36I	8	5,3%
	M36L	3	2,0%
	K55R	1	,7%
	Q58E	1	,7%
	D60E	5	3,3%

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

I62V	12	7,9%
L63P	16	10,5%
L63T	1	,7%
H69K	1	,7%
A71I	1	,7%
A71T	14	9,2%
A71V	6	3,9%
V77I	11	7,2%
L89M	1	,7%
I93L	12	7,9%

Como resumen del cumplimiento del objetivo específico 4.2.2 (determinar la frecuencia de mutaciones relevantes para resistencias a los ARVs en pacientes “Naïve”), tomando en cuenta los diferentes listados de mutaciones consideradas como relevantes para conferir al menos algún grado de afectación (de OMS 2009, IAS-USA 2010, algoritmo de Stanford 2010) y con el objeto de cumplir más adelante con el objetivo específico 4.2.3 (determinar el grado de resistencia o susceptibilidad del virus a los medicamentos, así como la complejidad de dichas resistencias en cuanto a las familias de medicamentos afectadas), en la Tabla 5 se clasifican a continuación y se describen las frecuencias con que dichas mutaciones fueron encontradas en los estudios genotípicos de los pacientes del estudio, según los siguientes grupos:

**Tabla 5. Agrupación de los estudios genotípicos según mutaciones encontradas**

GRUPOS	Nº pacientes	Porcentaje
Presencia de una (1) o varias de las siguientes mutaciones que por sí solas pueden conferir algún nivel de afectación de la susceptibilidad del virus a al menos un (1) medicamento análogo nucleosídico de la transcriptasa reversa (NRTIs): (K70R, F77L).	4	2.6%
Presencia de una (1) o varias de las siguientes mutaciones que requieren de la presencia de al menos otra o varias mutaciones adicionales para conferir algún nivel de afectación de la susceptibilidad del virus a al menos un (1) medicamento análogo nucleosídico de la transcriptasa reversa (NRTIs): (T69N, E44D, V118I);	3	2.0%
Presencia de una (1) o varias de las siguientes mutaciones que por sí solas pueden conferir algún nivel de afectación de la susceptibilidad del virus a al menos un (1) medicamento análogo no nucleosídico de la transcriptasa reversa (NNRTIs): (V108I, K103N, K103S, V179D);	8	5.2%
Presencia de una (1) o varias de las siguientes mutaciones que por	3	2.0%

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

sí solas pueden conferir algún nivel de afectación de la susceptibilidad del virus a al menos un (1) medicamento inhibidor de la proteasa (IPs): (M46L, Q58E);		
Presencia de combinaciones de las siguientes mutaciones que pueden conferir algún nivel de afectación de la susceptibilidad del virus a al menos un (1) medicamento NRTI y un (1) NNRTI: (L74V, V179D);	1	0.7%
Presencia de combinaciones de las siguientes mutaciones que pueden conferir algún nivel de afectación de la susceptibilidad del virus a al menos un (1) medicamento NRTI y un (1) IP: (M41L, L210W, T215D, M46L);	1	0.7%
Presencia de una (1) o varias de las siguientes mutaciones no consideradas como relevantes en pacientes naïve, y que no produjeron afectación alguna de la susceptibilidad del virus a los medicamentos ARVs (NRTIs= A62V; NNRTIs= K101Q, K103R; IPs=L10I, L10V, V11I, I13V, I15V, G16E, L19I, L33V, M36I, M36L, K55R, I62V, L63P, L63T, A71V, A71T, A71I, V77I, I93L, D60E, K20M, K20R, K20I, H69K. L89M).	74	48.7%
Ausencia total de mutaciones.	58	38.1%
<b>TOTAL</b>	<b>152</b>	<b>100%</b>

Adicional y finalmente, después de correr diversos análisis bivariados entre estos grupos (sin mutación alguna n=58 vs. alguna relevante n=20, sin mutación alguna n=58 y con cualquier mutación n=94) y todas las variables independientes y covariables (socio demográficas, hábitos, comportamientos / antecedentes, y características relacionadas con el VIH/SIDA), en el primer análisis solamente se encontró mayor concentración de personas con mutaciones relevantes entre aquellos hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (65%), mientras que el grupo sin mutación alguna estuvo mayoritariamente representado por mujeres y hombres heterosexuales (64%),  $p= 0,036$ . (Tabla 6). No obstante, en el análisis multivariado correspondiente, dicha posible relación desapareció.

**Tabla 6. Análisis comparativo de personas con mutaciones que confieren resistencias vs personas sin mutación alguna, según características socio demográficas, hábitos, comportamientos/antecedentes y características relacionadas con el VIH/SIDA**

Características socio demográficas	Sin mutaciones (n=58)		Con mutaciones que confieren resistencias (n=20)		Valor
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

					<b>p</b>
<b>Edad al genotipo</b>					
18 - 29	22	38%	12	60%	0,364
30 - 39	19	33%	5	25%	
40 - 49	10	17%	2	10%	
>= 50	7	12%	1	5%	
<b>Sexo</b>					
Masculino	41	71%	16	80%	0,562
Femenino	17	29%	4	20%	
<b>Procedencia</b>					
Cali	30	52%	14	70%	0,105
Valle	26	45%	4	20%	
Otros Departamentos	2	3%	2	10%	
<b>Estrato</b>					
Sin estratificar(rural)	4	7%	0	0%	0,092
Uno	13	22%	2	10%	
Dos	16	28%	6	30%	
Tres	10	17%	9	45%	
Cuatro	9	16%	1	5%	
Cinco	6	10%	2	10%	
Seis	0	0%	0	0%	
<b>Raza</b>					
Negra	8	15%	2	10%	1,00
Mestiza	46	85%	17	90%	
<b>Escolaridad</b>					
Ninguna	3	5%	0	0%	0,120
Primaria	4	7%	0	0%	
Secundaria	24	41%	8	40%	
Tecnología/Técnica	12	21%	2	10%	
Universidad	14	24%	10	50%	
Universidad Postgrado	1	2%	0	0%	
<b>Estado civil</b>					
Soltero(a)	26	47%	14	70%	0,081
Casado(a)	8	14%	0	0%	
Unión Libre	16	29%	5	25%	
Viudo(a)	3	6%	0	0%	
Separado(a)	2	4%	1	5%	
<b>Ocupación</b>					
Empleado asalariado	22	42%	6	30%	0,171
Independiente	12	23%	6	30%	
Informal	1	2%	0	0%	
Desempleado	3	6%	0	0%	
Hogar	10	19%	2	10%	

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.



Estudiante	5	9%	6	30%	
<b>Tipo profesión</b>					
Profesional	13	23%	7	37%	
Técnico/Tecnólogo	11	19%	1	5%	
Estudiante	4	7%	3	16%	0,340
Hogar	8	14%	2	10%	
Oficios varios/Otros no profesional	21	37%	6	32%	
<b>Seguridad social</b>					
Contributivo	46	79%	19	95%	0,165
Subsidiado	12	21%	1	5%	

Hábitos	Sin mutaciones (n=58)		Con mutaciones que confieren resistencias (n=20)		Valor p
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<b>Licor</b>					
No	37	64%	11	44%	0,596
Sí	21	36%	9	45%	
<b>Cigarrillo</b>					
No	46	79%	15	75%	0,756
Sí	12	21%	5	25%	
<b>Sustancias Psicoactivas</b>					
No	54	93%	18	90%	0,643
Sí	4	7%	2	10%	

Comportamientos y antecedentes	Sin mutaciones (n=58)		Con mutaciones que confieren resistencias (n=20)		Valor p
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<b>Condón</b>					
Sí, Siempre	8	15%	5	26%	0,298
No siempre	47	85%	14	74%	
<b>Antecedentes de ETS</b>					
No	35	60%	13	65%	0,794
Sí	23	40%	7	35%	
<b>Preferencias sexuales</b>					
Hombres que tienen sexo con hombres (HSH)	21	36%	13	65%	0,036
Mujeres y hombres	37	64%	7	35%	

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

heterosexuales

**Pareja actual VIH(+)**

Sí	24	41%	5	25%	0,274
No	11	19%	3	15%	
No aplica/Sin dato	23	23%	12	60%	

**Tratamiento ARV pareja**

Sí	13	22%	2	10%	0,226
NO	7	12%	1	5%	
No aplica/Sin dato	38	66%	17	85%	

Características relacionadas con el VIH/Sida	Sin mutaciones (n=58)		Con mutaciones que confieren resistencias (n=20)		Valor p
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<b>Hospitalizaciones previas</b>					
No	53	91%	17	85%	0,416
Si	5	9%	3	15%	
<b>Estado clínico inicial de enfermedad al diagnóstico</b>					
No avanzado	40	69%	16	80%	0,402
Avanzado	18	31%	4	20%	
<b>Estado clínico al genotipo</b>					
No avanzado	40	69%	15	75%	0,778
Avanzado	18	31%	5	25%	
<b>Tiempo de Dx al momento del genotipo</b>					
<=1 año	47	81%	16	80%	0,310
1 a 3 años	8	14%	2	10%	
3 a 5 años	1	2%	2	10%	
>5 años	2	3%	0	0%	
<b>Tiempo probable desde la Infección Retroviral Aguda hasta el momento del genotipo</b>					
<1 año	11	19%	6	30%	0,578
>1 año	38	66%	11	55%	
Indeterminado	9	15%	3	15%	

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

<b>Carga Viral inicial</b>					
<10.000	23	43%	6	32%	0,424
>10.000	30	57%	13	68%	
<b>CD4 iniciales</b>					
<200	13	23%	2	10%	0,164
200-349	19	33%	8	40%	
350-500	9	16%	7	35%	
>500	16	28%	3	15%	
<b>Carga Viral al genotipo</b>					
<10.000	21	36%	9	45%	0,486
>10.000	37	64%	11	55%	
<b>CD4 al genotipo</b>					
<200	13	23%	4	20%	0,940
200-349	19	34%	6	30%	
350-500	13	23%	6	30%	
>500	11	20%	4	20%	
<b>Razón CD4/CD8 inicial</b>					
$\geq 0,5$	18	33%	2	10%	0,096
<0,5	37	67%	17	90%	
<b>Razón CD4/CD8 al genotipo</b>					
$\geq 0,5$	15	27%	3	15%	0,400
<0,5	41	73%	17	85%	
<b>Enfermedades oportunistas (relacionadas con VIH) al momento del genotipo</b>					
Ninguna	49	84%	14	70%	0,374
Al menos una relacionada con enfermedad avanzada +/-No relacionada(s)	8	14%	5	25%	
Al menos una relacionada con enfermedad No avanzada +/-No relacionada(s)	1	2%	1	5%	
<b>Comorbilidades al momento del genotipo</b>					
Ninguna	38	66%	12	60%	0,734
Al menos una relacionada con enfermedad avanzada +/-No relacionada(s)	2	3%	2	10%	

---

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERÍODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

Al menos una relacionada con enfermedad No avanzada +/-No relacionada(s)	2	3%	1	5%
Solamente al menos una relevante No relacionada	16	28%	5	25%

Cuando se modeló la presencia de al menos una mutación cualquiera (de las relevantes y/o de las no relevantes para resistencia) (n=94) frente a pacientes sin mutación alguna (n=58), a través de regresión logística multivariada, aparecieron relacionadas las variables estrato socio-económico y preferencias sexuales: las personas de estrato 3 presentaron 8.3 veces probabilidad de tener mutaciones, comparadas con las de estratos más altos y, así mismo, quienes reportaron ser hombres que tienen sexo con hombres presentaron 3.46 veces probabilidad de tener mutaciones frente a personas heterosexuales. Todo lo anterior después de ajustar por las demás covariables del estudio. (Tabla 7).

**Tabla 7. Resultados Modelo de regresión logística multivariada, variable dependiente presencia de alguna mutación cualquiera**

<u>Alguna mutación cualquiera</u>	Odds Ratio	P>z	[95% Conf.	Interval]
			Lim. Inferior	Lim. Superior
<b>Estrato Socio económico</b>				
Sin dato	1,84	<b>0,667</b>	0,11	29,56
1-2	3,38	<b>0,049</b>	1,01	11,34
3	4,87	<b>0,018</b>	1,30	18,15
4-6	Referencia			
<b>Preferencias sexuales</b>				
Hombres que tienen sexo con hombres	3,13	<b>0,039</b>	1,06	9,25
Mujeres y hombres heterosexuales	Referencia			

### **7.3. Grado potencial de resistencias o susceptibilidad y complejidad según familias o clases de medicamentos afectadas**

**7.3.1. Prevalencias de resistencias a ARVs (según mutaciones encontradas y analizadas en HIV-data base Stanford):** La prevalencia de algún nivel de resistencia del virus (Potencial bajo/ RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

bajo/intermedio/alto) o ausencia de susceptibilidad total a uno o más medicamentos antirretrovirales fue 13.2% (20/152) en los pacientes del estudio (IC95%; 7.7-18.6). (Tabla 8).

Vistos individualmente, los medicamentos afectados fueron: De los NRTIs: D4T (Estavudina)=7 pacientes, DDI (Didanosina)=7 pacientes, AZT (Zidovudina)=5 pacientes, ABC (Abacavir)= 5 pacientes, 3TC (Lamivudina) ó FTC (Emtricitabina)=2 pacientes, TDF (Tenofovir)= 1 paciente; de los NNRTIs: EFV (Efavirenz)= 9 pacientes, NVP (Nevirapina)= 9 pacientes, ETV (Etravirina)= 3 pacientes; de los IPs: ATZ/r (Atazanavir + Ritonavir)= 3 pacientes, FPV/r (Fosamprenavir + Ritonavir)= 3 pacientes, IDV/r (Indinavir + Ritonavir)= 3 pacientes, LPV/r (Lopinavir + Ritonavir)= 3 pacientes, NFV (Nelfinavir)= 3 pacientes, TPV/r (Tipranavir + Ritonavir)= 1 paciente.

Al evaluar por familias de medicamentos afectadas (con algún nivel de resistencia), se encontró que, para el caso de los NRTIs, se afectaron más frecuentemente dos o cuatro medicamentos, mientras que para los NNRTIs fueron principalmente dos medicamentos; con respecto a los IPs, se observaron principalmente cinco medicamentos afectados. (Tabla 9).

**Tabla 8. Afectación general de ARVs con algún nivel de resistencia**

<b>Pacientes Naïve con algún nivel de resistencia a antirretroviral(es) según Data Base Stanford</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Ninguna	132	86,8
Algún nivel de resistencia	20	13,2
Total	152	100,0

**Tabla 9. Medicamentos con algún nivel de resistencia**

<b>Medicamentos afectados</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b><i>Nucleosídicos</i></b>		
<b>Ninguno</b>	<b>143</b>	<b>94,1</b>
<b>3TC/FTC (1)</b>	<b>1</b>	<b>0,7</b>
<b>AZT-D4T (2)</b>	<b>1</b>	<b>0,7</b>
<b>ABC-DDI (2)</b>	<b>1</b>	<b>0,7</b>
<b>D4T-DDI (2)</b>	<b>1</b>	<b>0,7</b>
<b>3TC/FTC-D4T-DDI (3)</b>	<b>1</b>	<b>0,7</b>
<b>ABC-AZT-D4T-DDI (4)</b>	<b>3</b>	<b>2,0</b>
<b>ABC-AZT-D4T-DDI-TDF (5)</b>	<b>1</b>	<b>0,7</b>
<b><i>No-Nucleosídicos</i></b>		

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

Ninguno	143	94,1
EFV-NVP (2)	6	3,9
EFV-ETV-NVP (3)	3	2
<b><i>Inhibidores de Proteasa</i></b>		
Ninguno	148	97,4
ATZ/r-FPV/r-IDV/r-LPV/r-NFV (5)	3	2
TPV/r (1)	1	0,7

### 7.3.2. Complejidad de las resistencias según familias o clases de medicamentos afectadas:

La familia de medicamentos antirretrovirales que se encontró más frecuentemente afectada por algún nivel de resistencia del virus fue la correspondiente a los análogos no nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa reversa (NNRTIs, 5.3%), seguida por los análogos nucleosídicos inhibidores de la misma transcriptasa (NRTIs, 4.6%). La afectación de más de una familia de ARVs fue mucho más baja (0 – 1.4%). (Tabla 10).

**Tabla 10. Clases de medicamentos afectados con algún nivel de resistencia**

CLASES	Número de pacientes	Porcentaje
Ninguno	132	86,8
Solamente Nucleosídicos	7	4,6
<u>Solamente No-Nucleosídicos</u>	<u>8</u>	<u>5,3</u>
Nucleosídicos y No-Nucleosídicos	1	0,7
Solamente IPs	3	2,0
Nucleosídicos e IPs	1	0,7
No-Nucleosídicos e IPs	0	0
Nucleosídicos, No-Nucleosídicos e IPs	0	0
<b>Total</b>	<b>152</b>	<b>100,0</b>

### 7.4. Presencia de resistencias según características socio demográficas, hábitos, comportamientos / antecedentes y características relacionadas con el VIH/SIDA

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

Mediante análisis bivariados se relacionó cada una de las variables del estudio con la variable resistencia y no se encontraron diferencias significativas al 0.05, entre la presencia de algún nivel de resistencia y las covariables del estudio; sin embargo, al 0.1 se encontraron diferencias solamente con respecto a la procedencia, la ocupación y la razón CD4/CD8 inicial. (Tabla 11).

Cuando se modeló la presencia de resistencias mediante regresión logística multivariada, persistió la relación con las variables ocupación y razón CD4/CD8 inicial, se observó también relación con la carga viral al momento del genotipo, pero desapareció la posible relación con la procedencia. Todo lo anterior después de ajustar por variables socio demográficas, hábitos, comportamientos / antecedentes y demás relacionadas con el VIH/SIDA. (Tabla 12).

**Tabla 11. Análisis comparativo de personas con algún nivel de resistencia vs personas sin resistencia alguna, según características socio demográficas, hábitos, comportamientos / antecedentes y características relacionadas con el VIH/SIDA**

Características socio demográficas	Algún nivel de resistencia				Valor p
	No (n=132)		Si (n=20)		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<b>Edad al genotipo</b>					
18 - 29	61	46%	12	60%	0,716
30 - 39	42	32%	5	25%	
40 - 49	20	15%	2	10%	
>= 50	9	7%	1	5%	
<b>Sexo</b>					
Masculino	99	75%	16	80%	0,783
Femenino	33	25%	4	20%	
<b>Procedencia</b>					
Cali	79	60%	14	70%	0,082
Valle	50	38%	4	20%	
Otros Departamentos	3	2%	2	10%	
<b>Estrato</b>					
Sin estratificar(rural)	7	5%	0	0%	0,481
Uno	20	15%	2	10%	
Dos	43	32%	6	30%	
Tres	34	26%	9	45%	
Cuatro	16	12%	1	5%	
Cinco	12	9%	2	10%	
Seis	0	0%	0	0%	
<b>Raza</b>					
Negra	14	12%	2	11%	1,000
Mestiza	107	88%	17	89%	
<b>Escolaridad</b>					

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

Ninguna	3	2%	0	0%	0,349
Primaria	11	8%	0	0%	
Secundaria	54	41%	8	40%	
Tecnología/Técnica	24	18%	2	10%	
Universidad	38	29%	10	50%	
Universidad Postgrado	2	2%	0	0%	
<b>Estado civil</b>					
Soltero(a)	70	56%	14	70%	0,280
Casado(a)	10	8%	0	0%	
Unión Libre	33	26%	5	25%	
Viudo(a)	5	4%	0	0%	
Separado(a)	8	6%	1	5%	
<b>Ocupación</b>					
Empleado asalariado	62	49%	6	30%	0,070
Independiente	26	21%	6	30%	
Informal	1	1%	0	0%	
Desempleado	5	4%	0	0%	
Hogar	21	17%	2	10%	
Estudiante	11	9%	6	30%	
<b>Tipo profesión</b>					
Profesional	35	27%	7	37%	0,375
Técnico/Tecnólogo	21	16%	1	5%	
Estudiante	8	6%	3	16%	
Hogar	19	15%	2	10%	
Oficios varios/Otros no profesional	46	36%	6	32%	
<b>Seguridad social</b>					
Contributivo	111	84%	19	95%	0,326
Subsidiado	21	16%	1	5%	

Hábitos	Algún nivel de resistencia				Valor p
	No (n=132)		Si (n=20)		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<b>Licor</b>					
No	71	54%	11	55%	1,00
Sí	61	46%	9	45%	
<b>Cigarrillo</b>					
No	102	77%	15	75%	0,781
Sí	30	23%	5	25%	
<b>Sustancias Psicoactivas</b>					
No	121	92%	18	90%	0,681
Sí	11	8%	2	10%	

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.



Comportamientos y antecedentes	Algún nivel de resistencia				Valor p
	No (n=132)		Si (n=20)		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<b>Condón</b>					
Sí, Siempre	22	17%	5	26%	0,350
No siempre	105	83%	14	74%	
<b>Antecedentes de ETS</b>					
No	79	60%	13	65%	0,807
Sí	53	40%	7	35%	
<b>Preferencias sexuales</b>					
Hombres que tienen sexo con hombres	62	47%	13	65%	0,155
Mujeres y hombres heterosexuales	70	53%	7	35%	
<b>Pareja actual VIH(+)</b>					
Sí	48	36%	5	25%	0,306
No	29	22%	3	15%	
No aplica/Sin dato	55	42%	12	60%	
<b>Tratamiento ARV pareja</b>					
Sí	25	19%	2	10%	0,398
No	14	11%	1	5%	
No aplica/Sin dato	93	70%	17	85%	

Características relacionadas con el VIH/Sida	Algún nivel de resistencia				Valor p
	No (n=132)		Si (n=20)		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<b>Hospitalizaciones previas</b>					
No	116	88%	17	85%	0,718
Si	16	12%	3	15%	
<b>Estado clínico inicial de enfermedad al diagnóstico</b>					
No avanzado	100	76%	16	80%	0,785
Avanzado	32	24%	4	20%	
<b>Estado clínico al genotipo</b>					
No avanzado	99	75%	15	75%	1,00
Avanzado	33	25%	5	25%	

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

<b>Tiempo de Dx al momento del genotipo</b>					
<=1 año	107	81%	16	80%	0,414
1 a 3 años	17	13%	2	10%	
3 a 5 años	4	3%	2	10%	
>5 años	4	3%	0	0%	
<b>Tiempo probable desde la Infección Retroviral Aguda hasta el momento del genotipo</b>					
<1 año	31	24%	6	30%	0,798
>1 año	82	62%	11	55%	
Indeterminado	19	14%	3	15%	
<b>Carga Viral inicial</b>					
<10.000	42	33%	6	32%	1,00
>10.000	84	67%	13	68%	
<b>CD4 iniciales</b>					
<200	25	19%	2	10%	0,193
200-349	38	29%	8	40%	
350-500	26	20%	7	35%	
>500	40	31%	3	15%	
<b>Carga Viral al genotipo</b>					
<10.000	38	29%	9	45%	0,144
>10.000	94	71%	11	55%	
<b>CD4 al genotipo</b>					
<200	28	22%	4	20%	0,963
200-349	38	30%	6	30%	
350-500	32	25%	6	30%	
>500	30	23%	4	20%	
<b>Razón CD4/CD8 inicial</b>					
≥0,5	38	31%	2	11%	0,098
<0,5	84	69%	17	89%	
<b>Razón CD4/CD8 al genotipo</b>					
≥0,5	32	25%	3	15%	0,407
<0,5	95	75%	17	85%	
<b>Enfermedades oportunistas (relacionadas con VIH) al</b>					

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

**momento del genotipo**

Ninguna	108	82%	14	70%	0,448
Al menos una relacionada con enfermedad avanzada +/-No relacionada(s)	19	14%	5	25%	
Al menos una relacionada con enfermedad No avanzada +/-No relacionada(s)	5	4%	1	5%	

**Comorbilidades al momento del genotipo**

Ninguna	87	66%	12	60%	0,477
Al menos una relacionada con enfermedad avanzada +/-No relacionada(s)	4	3%	2	10%	
Al menos una relacionada con enfermedad No avanzada +/-No relacionada(s)	4	3%	1	5%	
Solamente al menos una relevante No relacionada	37	28%	5	25%	

**Tabla 12. Resultados Modelo de regresión logística multivariada, variable dependiente algún nivel de resistencia**

<b><u>Algún Nivel de Resistencia</u></b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>P&gt;z</b>	<b>[95% Conf.</b>	<b>Interval]</b>
			<b>Lim. Inferior</b>	<b>Lim. Superior</b>
<b>Ocupación</b>				
Empleado	Referencia			
Desempleado	--			
Hogar	1,50	<b>0,697</b>	0,19	11,63
Estudiante	5,14	<b>0,024</b>	1,24	21,23
<b>CV al momento del genotipo</b>				
<10.000 copias	6,52	<b>0,004</b>	1,81	23,51
>10.000 copias	Referencia			

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

<b>Razón CD4/CD8 inicial al diagnóstico</b>				
<0.5	10,09	<b>0,015</b>	1,58	64,47
≥0.5	Referencia			

Entonces y en resumen en cuanto a las posibles relaciones entre la presencia de algún nivel de resistencia y las demás variables independientes, las personas cuya ocupación principal era el estudio tuvieron 5.14 veces probabilidad de tener algún nivel de resistencias comparadas con quienes se encontraban empleados de manera formal. De igual manera, los pacientes con carga viral menor de 10.000 copias/mL al momento del genotipo presentaron 6.5 veces la probabilidad de tener algún nivel de resistencias comparados con los que tenían más de 10.000 copias al momento del genotipo. Quienes presentaban una razón CD4/CD8 menor de 0.5 al momento del diagnóstico de la infección por el VIH, tuvieron 10.1 veces la probabilidad de tener algún nivel de resistencias comparados con quienes presentaron dicha razón superior a 0.5.

## **8. DISCUSION**

El presente estudio se llevó a cabo en una población de pacientes VIH+ bajo atención integral especializada ambulatoria de la Corporación de Lucha Contra el Sida en la ciudad de Cali-Colombia, quienes tenían estudio de genotipificación del virus previo al inicio del tratamiento antirretroviral y en quienes se tenía la seguridad de que dicha exposición a estos medicamentos no se había presentado.

Los participantes del estudio en su mayoría correspondieron a una población de adultos jóvenes, con gran predominio de hombres mestizos, residentes en la ciudad de Cali y el departamento del Valle del Cauca, de estratos socioeconómicos bajos o medio, escolaridad media-alta, algún tipo de empleo y afiliación al sistema de aseguramiento en salud, la mayor parte sin pareja sexual estable. La gran mayoría no usaban consistentemente el condón, muchos habían presentado antes alguna infección de transmisión sexual y casi la mitad de toda la muestra eran hombres que tienen sexo con hombres (homosexuales o bisexuales).

En su mayor parte, las personas participantes habían tenido su diagnóstico de infección por el VIH hace poco tiempo, pero en más de la mitad de la población se estimó que su infección retroviral aguda había ocurrido con más de un año de anterioridad al momento del estudio genotípico de resistencias. La mayoría aún no habían presentado enfermedad avanzada por el VIH y los marcadores virológicos e inmunológicos se correspondían con su buen estado clínico, con excepción de la razón CD4/CD8 alterada.

En general y en cuanto a las características socio demográficas, hábitos y antecedentes, esta población es similar al universo de personas infectadas por el VIH que acuden por primera vez a programas de atención integral como el de la Corporación de Lucha Contra el Sida

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

(comunicaciones institucionales internas). Sin embargo, según las características relacionadas con el VIH, el estado clínico al diagnóstico y al ingreso de los participantes del estudio, así como el tiempo probable entre la infección retroviral aguda y el momento del genotipo, fueron mucho mejores que en la mayoría de pacientes colombianos que a lo largo de al menos los últimos 15 años han ingresado a programas como el de la Corporación o han participado en otros estudios<sup>20</sup>.

De acuerdo con la lista de mutaciones de la OMS-2009, se encontraron una o más de dichas mutaciones en 10 pacientes (6.6%), la mayor parte de las cuales afectó la susceptibilidad del virus a los análogos nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa reversa: la más frecuentemente encontrada fue la F77L (en 3/152 = 2% de los participantes), seguida por la M41L o la K70R o la L74V o la L210W o la T215Y (en 1/152 = 0,7% de los pacientes para cada una), todas con alta probabilidad de haber sido generadas en las personas “fuente” por el uso inapropiado de ARVs, y de permanecer en los pacientes “receptores” por períodos incluso mayores a un año después de haber sido transmitidas y haber desaparecido la exposición a medicamentos. De manera similar, llama la atención el hallazgo de mutaciones relacionadas con los NNRTIs, la K103N en dos pacientes y la K103S en un paciente, lo mismo que la relacionada con los IPs M46L en 3 pacientes, todas las cuales también podrían haber perdurado en estos pacientes durante largos períodos de tiempo después de haberles sido transmitidas.

Un estudio en Colombia durante el período 2007-2008<sup>20</sup>, realizado en personas VIH+ que no habían sido expuestas a medicamentos, reportó como mutaciones más comunes la K103N (4.9%) y M184V (2.9%), aún cuando el tiempo promedio transcurrido desde el diagnóstico de la infección por el VIH hasta el momento del genotipo en esos pacientes fue sustancialmente mayor (alrededor de 6 años) que en el presente estudio, en el cual alrededor del 80% de los participantes habían tenido su diagnóstico hacía menos de un año, pero con tiempo probable desde la infección retroviral aguda mayor a un año en cerca del 60% del total. La ausencia de la mutación M184V (una de las mutaciones que más rápidamente se archiva o desaparece cuando el tratamiento ARV no está presente, al menos en los pacientes ya expuestos) es consistente con la distribución del tiempo transcurrido entre la infección retroviral aguda y el momento del genotipo en nuestros participantes, a la vez que su hallazgo en el estudio previo advierte sobre que pudo haber inconsistencias en el reclutamiento de pacientes elegibles para tomar el estudio genotípico (bien por tratarse de personas con exposición previa a la lamivudina y/u otro NRTI o por transmisión sumamente reciente no advertida del virus).

La consideración de otras mutaciones que por sí solas pueden conferir algún nivel de afectación de la susceptibilidad del virus a los ARVs, aun cuando no pertenezcan a la lista de la OMS-2009 pero sí a la de IAS-USA-2010 y/o al algoritmo HIV-db Stanford, también es importante. Al incluir todas aquellas que estando presentes pueden afectar la efectividad de los medicamentos, se encontró que dentro del total de pacientes (152), en 20 (13.2%) se presentaron una o más de dichas mutaciones. Dentro de estas 20 personas, siete pacientes presentaron dos importantes mutaciones pertenecientes a la lista de IAS-USA 2010 (Johnson y cols.) para pacientes expuestos a tratamiento (principal posible fuente de resistencias transmitidas), pero no a la lista OMS-2009: la V108I (4 pacientes) y la V179D (3 pacientes), las cuales por sí solas afectaron la susceptibilidad del virus a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTIs) en los participantes “naïve” del estudio.

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

De otras mutaciones que no son consideradas relevantes para conferir por sí solas algún nivel de resistencia en pacientes *Naïve*, pero que podrían eventualmente contribuir a afectar la susceptibilidad del virus cuando se acompañan entre sí o en presencia de otras mutaciones relevantes, se observó una o más de éstas en 74 pacientes del estudio (48.7%), y la mayor frecuencia de las mismas se presentó para aquellas relacionadas con los IPs y con los NRTIs; las más frecuentes fueron: V118I (23%) de los NRTIs; L63P (10.5%), L10I (9.2%), A71T (9.2%), I62V (7.9%), I93L (7.9%) y V77I (7.2%) para los IPs. Si bien estas mutaciones no aparecen en la lista de la OMS-2009 por tratarse de posibles polimorfismos, estas mutaciones podrían afectar la susceptibilidad a los medicamentos, estuvieron presentes en los participantes del estudio y podrían ser relevantes para resistencias transmitidas, cuando se acompañan de otras, por lo cual fueron mencionadas.

Entonces, la frecuencia hallada de mutaciones transmitidas relevantes para afectar de alguna manera la susceptibilidad del virus a los ARVs, en pacientes sin exposición previa a los mismos, fue de 13.2% en el presente estudio, la cual luce mayor que la encontrada en el otro estudio llevado a cabo en Colombia durante 2007-2008 (5.8%)<sup>20</sup>, pero similar a la reportada en estudios llevados a cabo en Norte América, Brasil y Europa, en los cuales se ha sugerido que el riesgo de transmisión de un virus con resistencia a al menos un medicamento ARV oscila entre 7 y 21%<sup>7,8</sup>.

Como complemento y con el ánimo de explorar posibles relaciones entre las mutaciones halladas y las diferentes variables independientes y covariables del estudio (socio demográficas, hábitos, comportamientos / antecedentes, y características relacionadas con el VIH/SIDA), para conocer hacia qué tipo de poblaciones se podrían concentrar los esfuerzos para la búsqueda de alguna posible afectación de la susceptibilidad del virus a los ARVs, se corrieron diversos análisis bivariados y multivariados y se encontró probable concentración de mutaciones relevantes que por sí solas pueden conferir algún nivel de resistencia en los HSH, en comparación con las mujeres y hombres heterosexuales, pero la posible relación no se mantuvo en el análisis multivariado; en sentido similar, pero para descubrir dónde podría concentrarse la presencia de cualquier mutación (relevante o no relevante), en un análisis multivariado se encontró muy probable relación con el estrato socio-económico 3 y de nuevo con la preferencia sexual HSH. Aunque, por las características y resultados generales del estudio, estas posibles relaciones podrían llegar a ser espurias, es altamente conveniente prestarles atención y tratar de encontrar posibles explicaciones sobre sus causas inmediatas o sus posibles determinantes. Estos hallazgos podrían estar sugiriendo características que pueden permitir identificar mayor chance de búsqueda de personas con alguna afectación de mutaciones que alteren la susceptibilidad de los medicamentos. En varios estudios de pacientes recientemente infectados en Europa o Norte América, se ha encontrado que los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) son de más alto riesgo para presentar resistencias transmitidas.<sup>6</sup>

El factor proximal más claramente asociado a la aparición de resistencia en el VIH, y de falla virológica, en pacientes que toman medicamentos antirretrovirales es la presencia de problemas con la adherencia al tratamiento<sup>22</sup>. Ahora bien, los virus resistentes que en algún momento se transmitieron a los participantes de la muestra estudiada debieron provenir de personas con una probabilidad significativa de transmitir el VIH, es probable que tales personas transmisoras

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

hayan sido sujetas a factores que redujeron su adherencia al tratamiento. A la fecha existen ensayos clínicos<sup>44</sup> que confirman que el riesgo de transmisión del VIH es extremadamente bajo en caso de supresión viral total, así que es razonable asumir que los transmisores de virus resistentes son en su mayoría personas con adherencia subóptima al TAR. Ya que los pacientes *naïve* por definición no toman TAR, y que el modo de transmisión de VIH es principalmente por vía sexual, es muy probable que los pacientes *naïve* portadores de virus resistentes hayan adquirido estos virus de pacientes con condiciones socioeconómicas, mentales o de salud que desfavorecen la adherencia óptima. Además, la transmisión es más probable que ocurra entre HSH debido a que el virus infecta más eficientemente por contacto sexual anal receptivo. Muy probablemente las parejas sexuales involucradas en la transmisión de virus resistentes comparten dichas condiciones y esta podría ser la razón del hallazgo de las asociaciones estadísticas encontradas entre transmisión de virus drogo resistentes y las variables nivel socioeconómico 3 y preferencia sexual HSH.

En concordancia con el hallazgo de mutaciones relevantes, la prevalencia de algún nivel de resistencia del virus (Potencial bajo/bajo/intermedio/alto) o ausencia de susceptibilidad total a uno o más medicamentos antirretrovirales fue 13.2% (20/152) en los pacientes *Naïve* del estudio. Vistos individualmente, los medicamentos más frecuente afectados fueron, de los NNRTIs, EFV (Efavirenz) y NVP (Nevirapina), altamente utilizados en Colombia al menos durante los últimos 10-12 años; de los NRTIs, D4T (Estavudina) y DDI, actualmente poco utilizados pero muy socorridos dentro de los esquemas de ARVs hasta hace aproximadamente 7-8 años, seguidos por los NRTIs AZT (Zidovudina) y ABC (Abacavir), el NNRTI ETV (Etravirina) por mutaciones transmitidas pero seguramente generadas por el uso inapropiado de NVP o EFV en las personas “fuente”, y los IPs ATZ/r (Atazanavir + Ritonavir), FPV/r (Fosamprenavir + Ritonavir), IDV/r (Indinavir + Ritonavir), LPV/r (Lopinavir + Ritonavir) y NFV (Nelfinavir), con muy baja frecuencia de afectación del 3TC (Lamivudina) ó FTC (Emtricitabina), TDF (Tenofovir) y TPV/r (Tipranavir + Ritonavir), los dos últimos sin uso en Colombia al menos hasta la finalización del período del presente estudio. La frecuencia global de algún nivel de resistencia es superior a la descrita para Colombia antes de nuestro estudio, y se asemeja a la encontrada en Norte América, Brasil y Europa<sup>7, 8, 14, 15, 17</sup>.

Al evaluar la complejidad de las resistencias por número de medicamentos y familias de medicamentos afectadas con algún nivel de resistencia, se encontró que, para el caso de los NRTIs, se afectaron más frecuentemente dos o cuatro medicamentos, mientras que para los NNRTIs fueron principalmente dos medicamentos; con respecto a los IPs, se observaron principalmente cinco medicamentos afectados. La familia de medicamentos antirretrovirales que se encontró más frecuentemente afectada (5.3%) por algún nivel de resistencia del virus fue la correspondiente a los análogos no nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa reversa (NNRTIs), seguida por los análogos nucleosídicos inhibidores de la misma transcriptasa (NRTIs, 4.6%). La complejidad descrita es consistente con lo esperado según la historia de la terapia antirretroviral en Colombia durante los últimos 15 años, es mayor que la observada en el estudio colombiano anterior y comienza a ser más cercana a la encontrada en países con mayor y más prolongado uso de ARVs.<sup>7, 8, 9</sup>. La afectación de más de una familia de ARVs (multirresistencia

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

de clase) encontrada en el presente estudio fue mucho más baja (0 – 1.4%) que en Norte América (donde ha sido cercana al 6%), pero parecida a la correspondiente en Europa (<2%) y Brasil <sup>14,15</sup>.

En cuanto a las posibles relaciones entre la presencia de algún nivel de resistencia y las demás variables independientes, se encontró mayor frecuencia de resistencia en los pacientes que reportaron estar la mayoría del tiempo en actividades estudiantiles, aquellos con menos de 10.000 copias/mL de carga viral al momento del genotipo y en quienes al momento del diagnóstico inicial de la infección por VIH tenían una razón CD4/CD8 menor de 0.5. En lo reportado previamente para Colombia en pacientes no expuestos a medicamentos ARVs<sup>20</sup>, así como en otros estudios de Norte América, y Europa, se ha encontrado asociación entre resistencias transmitidas y conteo de CD4 bajo (<200 células/mm<sup>3</sup>)<sup>20, 27</sup> y estado clínico C (según la clasificación de los CDC de 1993), lo cual corresponde a enfermedad avanzada por el VIH al momento del diagnóstico y el genotipo, y ese resultado no es comparable con las características y hallazgos del presente estudio; diferente es la razón CD4/CD8 que en cualquier momento de la evolución de la infección/enfermedad puede estar o no afectada, pero no corresponde necesariamente a la presencia de enfermedad avanzada, pues puede afectarse por diversos motivos como es el caso de proliferación excesiva y posible activación de los CD8, aún en presencia de CD4 en niveles relativamente normales, situación que puede presentarse de manera particular durante la infección retroviral aguda y la etapa de “latencia” o asintomática de la infección por el VIH. Las posibles relaciones encontradas en nuestro estudio (con ocupación, carga viral baja y razón CD4/CD8 baja), aunque potencialmente casuales, merecen recibir atención para el planteamiento de nuevas hipótesis sobre sus posibles causas o determinantes.

En el contexto internacional, las guías (británicas, americanas, españolas, europeas) de manejo de la infección recomiendan desde el punto de vista clínico el uso de las pruebas de resistencia antes de iniciar la terapia <sup>4, 45, 46</sup>, haciendo caso omiso de si existe o no una relación CD4/CD8 baja. Es probable que realizar los estudios genotípicos antes del primer año desde la infección retroviral aguda incremente en algo la probabilidad de encontrar mutaciones de resistencia, aunque la magnitud con lo que esto ocurriría es incierta. Datos más recientes sugieren que los virus con resistencia a antirretrovirales que producen infección primaria sí tienden a revertir hacia tipo salvaje (sin resistencias) con el tiempo<sup>47</sup>. Con base en los hallazgos de nuestro estudio, la relación CD4/CD8 podría ser un dato accesorio útil que apoye la adquisición reciente de una infección por el VIH cuando se desconoce el momento probable de la infección, sin embargo, es preciso anotar que una relación de CD4/CD8 normal o alta no debería usarse como un criterio que excluya la necesidad de un estudio de resistencia genotípica antes de iniciar TAR. Aun más, actualmente esta realizándose una revisión sistemática de la literatura de la colaboración Cochrane<sup>49</sup> que será fundamental para definir la utilidad de los estudios virológicos de resistencia en países con menores ingresos que los países ricos.

Varios estudios han comparado la prevalencia de resistencias transmitidas entre los individuos recientemente infectados (generalmente con evidencias de infección retroviral aguda en el curso de las últimas ocho semanas o hasta un máximo de los seis meses anteriores al estudio genotípico) y aquellos con infección crónica de más larga evolución, siendo mayor la prevalencia para el primer grupo; solo dos reportes mostraron resultados contrarios. Sin embargo, estos resultados son difíciles de interpretar por diferentes factores: primero, la más baja

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**



prevalencia en el grupo con infección crónica puede ser explicada por reversión del virus a su cepa salvaje (con pérdida o “archivo” de mutaciones); además los pacientes con infección de larga duración podrían representar la menor prevalencia de resistencias transmitidas en tiempos anteriores cuando el uso de los diferentes ARVs era menor.

Dentro del presente estudio, en ninguno de los análisis bivariados o multivariados se logró encontrar relación alguna entre la variable dependiente Resistencias Primarias Transmitidas (según mutaciones relevantes y/o complejidad de las resistencias) y el tiempo probable transcurrido entre la infección retroviral aguda y el momento del estudio genotípico. Debemos advertir que, según la distribución de la muestra, solo menos de en una cuarta parte de los participantes tuvo criterios para estimar que su infección inicial había ocurrido durante el último año, dentro de los cuales solamente 14 pacientes (9.2%) tuvieron suficiente evidencia de haber tenido su infección retroviral aguda en los más recientes 6 meses (solo 2 en los últimos 2 meses); además, el tipo de mutaciones encontradas (que pueden permanecer visibles al genotipo por largo tiempo) y la ausencia absoluta de la M184V (que se pierde o archiva rápidamente y deja de ser visible al genotipo), estarían apoyando la ausencia de relación entre resistencias transmitidas y tiempo transcurrido desde la infección retroviral aguda.

#### **Limitaciones:**

- Baja representación, dentro de la muestra del presente estudio, de personas VIH+ con infección retroviral aguda reciente menor a 6 meses, así como de pacientes con enfermedad avanzada por SIDA, que podrían subestimar o eventualmente sobreestimar el resultado de frecuencia global de algún nivel de afectación de la susceptibilidad del virus a los medicamentos antirretrovirales.
- Categorización aplicada del tiempo probable transcurrido entre la infección retroviral aguda y el momento del estudio genotípico de resistencias (< ó > 1 año), que dificulta su comparación con los resultados de estudios llevados a cabo en el ámbito internacional con anterioridad al año 2010 (que comparan dicho tiempo como < ó > 6 meses).

## **9. CONCLUSIONES**

La mayoría de las guías internacionales actuales de manejo recomiendan las pruebas de resistencia antes de iniciar el tratamiento en las zonas donde la prevalencia de la resistencia transmitida es desconocida o superior al 5%<sup>33</sup> o el 10%.<sup>32</sup> Por otra parte, en los pacientes en quienes se difiere el inicio de la terapia antirretroviral, y debido a que es posible la superinfección con virus resistentes entre el ingreso a la atención y la iniciación de la terapia, la repetición de las pruebas de resistencia podría ser útil inmediatamente antes del inicio del tratamiento.<sup>6</sup> En cuanto a los pacientes infectados crónicamente con el VIH sin tratamiento antirretroviral previo, un análisis de costo-efectividad de las pruebas genotípicas de resistencia realizadas antes del inicio de la terapia, indica que estas pruebas se deben utilizar en esta población.<sup>34</sup>

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

Según los hallazgos descritos en el presente estudio y con el objeto de darles aplicación en la práctica clínica, a fin de ofrecer a los pacientes la mejor opción posible para su esquema de tratamiento antirretroviral inicial en un país que, como Colombia, cuenta con recursos limitados, se sugiere que sería altamente conveniente la realización del estudio genotípico de resistencias por genotipificación, lo más pronto que sea posible a partir del diagnóstico de la infección/enfermedad, y/o inmediatamente antes de prescribir el primer régimen antirretroviral. Lo anterior cobra mayor importancia al tener en cuenta la frecuencia global encontrada de algún nivel de resistencia a al menos algún medicamento ARV, la cual aunque bastante superior al 5% podría estar subestimada por la muy baja representación de personas con infección retroviral aguda ocurrida con menos de 6 meses de anterioridad al estudio genotípico; en sentido similar, la importancia del estudio genotípico de resistencias temprano y previo al inicio del primer esquema de tratamiento se incrementa al considerar que, en América Latina en general y en Colombia en particular, las guías basadas en evidencias recomiendan que la “primera línea” de tratamiento corresponda a dos análogos nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa reversa + un análogo no nucleosídico inhibidor de la misma transcriptasa, precisamente las dos familias de medicamentos que en el presente estudio lucieron más frecuentemente afectadas.

Según las relaciones encontradas en este estudio y con el objeto de focalizar la aplicación del genotipo dentro de pacientes “naïve”, así como para plantear nuevas preguntas e hipótesis de investigación, podrían considerarse los siguientes grupos particulares de personas infectadas por el VIH: 1. Con fuertes evidencias de infección retroviral inicial hace menos de 6 meses; 2. Hombres que tienen sexo con hombres; 3. Con razón inicial CD4/CD8 < 0.5; 4. Con carga viral inicial < 10.000 copias/mL.; 5. Con enfermedad avanzada por el VIH que requieran inicio inmediato de tratamiento antirretroviral.

## **10. SIGNIFICADO DE LOS RESULTADOS**

Se espera que los hallazgos de este estudio contribuyan a la generación de evidencia relacionada con la presencia de resistencias primarias transmitidas en pacientes “Naïve” y obtener una aproximación que permita identificar en qué tipo de estos pacientes es necesario realizar un estudio genotípico de resistencias, con el fin de ofrecer un tratamiento óptimo efectivo, así como contribuir a fomentar el uso racional de estas pruebas.

## **11. AGRADECIMIENTOS**

A la Corporación de Lucha Contra el Sida por la financiación total del proyecto, a los coinvestigadores y colaboradores, así como en especial a los pacientes participantes que permitieron el uso de toda la información contenida en sus historias clínicas institucionales.

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

## **12. GLOSARIO DE TÉRMINOS, ABREVIATURAS Y DEFINICIONES**

**ARVs:** Antirretrovirales: Término utilizado para agrupar los diferentes medicamentos contra el VIH, incluye las diferentes clases o familias tales como los inhibidores de la transcriptasa reversa, los inhibidores de la proteasa, de la integrasa, de la fusión, de los correceptores y otros.

**ETS:** Enfermedad(es) de Transmisión Sexual.

**HSM:** Hombres que tienen sexo con hombres, incluye Homosexuales y/o bisexuales.

**IPs:** Inhibidores de la proteasa. Clase o familia de ARVs.

**ITS:** Infección(es) de Transmisión Sexual.

**NAÏVE:** “Virgen” (a tratamiento): Pacientes sin exposición previa a tratamiento antirretroviral.

**NNRTIs:** Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos.

**NRTIs:** Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos.

**PR:** Proteasa.

**RNA:** Acido ribonucleico.

**RT:** Retrotranscriptasa o Transcriptasa reversa. Enzima propia de los retrovirus, que transcribe DNA a RNA viral.

**TAR:** Tratamiento o terapia antirretroviral.

## **13. BIBLIOGRAFÍA**

1. WHO. Status of the Global HIV epidemic at [http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/jc1510\\_2008\\_global\\_report\\_pp29\\_62\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/jc1510_2008_global_report_pp29_62_en.pdf).
2. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001;135:17-26.
3. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
4. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents January 10, 2011. The DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC).

RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.

5. Masquelier B, Lemoigne E, Pellegrin I, Douard D, Sandler B, Fleury HJ. Primary infection with zidovudine-resistant HIV. *N Engl J Med* 329(15):1123–1124 (1993).
6. David A.M.C. van de Vijver, Annemarie M.J. Wensing, Charles A.B. Boucher, Department of Medical Microbiology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, the Netherland. The Epidemiology of Transmission of Drug Resistant HIV-1, 2008.
7. Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med*. 2002;347(6):385-394.
8. Wheeler WH, Ziebell RA, Zabina H, et al. Prevalence of transmitted drug resistance associated mutations and HIV-1 subtypes in new HIV-1 diagnoses, U.S.-2006. *AIDS*. 2010;24(8):1203-1212.
9. Wensing AM, Van De Vijver D, Asjo B. Analysis from more than 1600 newly diagnosed patients with HIV from 17 european countries shows that 10% of the patients carry primary drug-resistance: The Catch Study. 2nd International AIDS Society Conference on HIV pathogenesis and treatment; Paris July 13-16, 2003; Abstract lb1.
10. Simon V, Vanderhoeven J, Hurley A, Ramratnam B, Louie M, Dawson K, et al. Evolving patterns of HIV-1 resistance to antiretroviral agents in newly infected individuals. *AIDS* 2002; 16: 1511-9.
11. Toni T, Masquelier B, Bonard D et al. Primary HIV-1 drug resistance in Abidjan (Cote d'Ivoire): a genotypic and phenotypic study. *AIDS* 16(3):488–491 (2002).
12. Petroni A, Deluchi G, Pryluka D et al. Update on primary HIV-1 resistance in Argentina: emergence of mutations conferring high-level resistance to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in drug-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 42(4):506–510 (2006).
13. Truong HH, Grant RM, McFarland W et al. Routine surveillance for the detection of acute and recent HIV infections and transmission of antiretroviral resistance. *AIDS* 20(17):2193–2197 (2006).
14. Rodrigues R, Scherer LC, Oliveira CM et al. Low prevalence of primary antiretroviral resistance mutations and predominance of HIV-1 clade C at polymerase gene in newly diagnosed individuals from south Brazil. *Virus Res* 116(1–2):201-207 (2006).
15. Brindeiro RM, Diaz RS, Sabino EC et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS* 17(7):1063–1069 (2003).

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÍVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

16. Lama JR, Sanchez J, Suarez L et al. Linking HIV and antiretroviral drug resistance surveillance in Peru: a model for a third-generation HIV sentinel surveillance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 42(4):501–505 (2006).
17. Frentz, Dineke, Boucher, Charles A. B. and van de Vijver, David A. M. C. (2012), "Temporal Changes in the Epidemiology of Transmission of Drug-Resistant HIV-1 across the World", *AIDS Reviews*.
18. Truong HH, Grant RM, McFarland W et al. Routine surveillance for the detection of acute and recent HIV infections and transmission of antiretroviral resistance. *AIDS* 20(17):2193–2197 (2006).
19. Lama JR, Sanchez J, Suarez L et al. Linking HIV and antiretroviral drug resistance surveillance in Peru: a model for a third-generation HIV sentinel surveillance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 42(4):501–505 (2006).
20. DiazGranados, C. Mantilla, W. Lenis, W. n Antiretroviral drug resistance in HIV-infected patients in Colombia. *International Journal of Infectious Diseases* 2010;14:e298–e303.
21. Kuritzkes DR, Lalama CM, Ribaud HJ, et al. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz-based regimen in treatment-naive HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis.* 2008;197(6):867-870.
22. Bangsberg DR, Kroetz DL, Deeks SG. Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2007 May;4(2):65-72.
23. Oette M, Kaiser R, Daumer M et al. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41(5):573–581 (2006).
24. Weinstock HS, Zaidi I, Heneine W et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naive HIV-1-infected persons in 10 US cities. *J Infect Dis* 189(12):2174–2180 (2004).
25. Novak RM, Chen L, MacArthur RD et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naive patients: implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 40(3):468–474 (2005).
26. Jayaraman GC, Archibald CP, Kim J et al. A population-based approach to determine the prevalence of transmitted drug-resistant HIV among recent versus established HIV infections: results from the Canadian HIV strain and drug resistance surveillance program. *J Acquir Immune Defic Syndr* 42(1):86–90 (2006).

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

27. Poon AF, Aldous JL, Mathews WC, Kitahata M, Kahn JS, Saag MS, Rodríguez B, Boswell SL, Frost SD, Haubrich RH. PLoS One. 2011;6(6):e21189. Epub 2011 Jun 20. Transmitted drug resistance in the CFAR network of integrated clinical systems cohort: prevalence and effects on pre-therapy CD4 and viral load.
28. Palella FJ, Jr., Armon C, Buchacz K, et al. The association of HIV susceptibility testing with survival among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2009;151:73-84.
29. Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE, et al. Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type 1-infected patients: results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis* 2004;38:723-30.
30. Barbour, JD, Hecht, FM, Wrin, T, et al. Persistence of primary drug resistance among recently HIV-1 infected adults. *AIDS* 2004; 18:1683.
31. Weinstock, HS, Zaidi, et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1 infected person in 10 US cities. *J Infect Dis* 2004; 189:2174.
32. Tommy F. Liu and Robert W. Shafer. Web Resources for HIV Type 1 Genotypic-Resistance Test Interpretation. *CID* 2006;42 (1 June).
33. Antonella Cingolania, Antinorib, Rizzoa, Murria, Ammassaria, Baldinia, Di Giambenedettoa, Caudaa and De Lucaa. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and Adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002, 16:369±379.
34. Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M et al. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *JAMA* 288(2):181–188 (2002).
35. Harzic M, Pellegrin I, Deveau C et al. Genotypic drug resistance during HIV-1 primary infection in France (1996–1999): frequency and response to treatment. *AIDS* 16(5):793-796 (2002).
36. Hammer SM, Saag MS, Schechter M et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 296(7):827–843 (2006).
37. Vandamme AM, Sonnerborg A, it-Khaled M et al. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antivir Ther* 9(6):829–848 (2004).
38. Sax PE, Islam R, Walensky RP, et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1316-1323.

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERIODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**

39. Martin S, Hirsch, Gunthard, Schapiro, Brun-Vezinet, Clotet, Hammer, Johnson, Kuritzkes, Mellors, Pillay, Yeni, Jacobsen, and Richman. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection: 2008 Recommendations of an International AIDS Society–USA Panel. *CID* 2008;47 (15 July).
40. Rhee SY, Fessel WJ, Liu TF, Marlowe NM, Rowland CM, Rode RA, Vandamme AM, Van Laethem K, Brun-Vezinet F, Calvez V, Taylor J, Hurley L, Horberg M, Shafer. Predictive Value of HIV-1 Genotypic Resistance Test Interpretation Algorithms. *Journal of Infectious Diseases*, 2009 Aug 1;200(3):453-463.
41. Jain V, Liegler T, Vittinghoff E, Hartogensis W, Bacchetti P, et al. (2010) Transmitted Drug Resistance in Persons with Acute/Early HIV-1 in San Francisco, 2002-2009. *PLoS ONE* 5(12): e15510. doi:10.1371/journal.pone.0015510.
42. Bennet DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, et al. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update. *PLoS ONE* 2009; 4(3):1-8. e4724.
43. Victoria A, Johnson, MD, Françoise Brun-Vézinet, MD, PhD, Bonaventura Clotet, MD, PhD, Huldrych F. Günthard, MD, Daniel R. Kuritzkes, MD, Deenan Pillay, MD, PhD, Jonathan M. Schapiro, MD, and Douglas D. Richman, MD. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: December 2010. International AIDS Society–USA, Volume 18 Issue 5 December 2010.
44. Cohen et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy *N Engl J Med*. 2011; 365: 493-505.
45. <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyr2011-Documentoconsenso-TAR-adulto-verordenador.pdf>
46. <http://www.europeanaidsclinicalociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EACSGuidelines-Spanish-5-4.pdf>.
47. Ocfemia C B, Kim D, Ziebell R, et al. Prevalence and trends of transmitted drug resistance-associated mutations by duration of infection among persons newly diagnosed with HIV-1 infection: 5 states and 3 municipalities, US, 2006 to 2009. *Infections*; March 5-8, 2012; Seattle, Washington. *Clinical Care Options*.
48. Guía de práctica clínica de VIH/SIDA. Recomendaciones basadas en la evidencia, Colombia. Asociación Colombiana de Infectología, vol. 10 - 4, 2006.
49. <http://summaries.cochrane.org/CD006495/antiretroviral-resistance-testing-in-treatment-naive-hiv-infected-adults>.

**RESISTENCIAS DEL VIH POR GENOTIPIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS, EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL-TAR (NAÏVE o “VÍRGENES” A TRATAMIENTO), BAJO ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DE LA CORPORACIÓN DE LUCHA CONTRA EL SIDA EN EL PERÍODO COMPRENDIENDO ENTRE ENERO DE 2008 Y DICIEMBRE DE 2010, CALI-COLOMBIA.**