

Resistencia Primaria a la Terapia Antirretroviral, Hospital Roosevelt, Guatemala. 2018 - 2020

Jessenia Sabrina Navas Castillo¹

sabrinanavasc@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3728-2702>

Unidad de Atención Integral del VIH
e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt
Guatemala

Maria Cristina Quintana Galindo

crisi.quintanag@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-3955-0144>

Unidad de Atención Integral del VIH
e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt
Guatemala

Nydia Anaidé Órozco Morán

nydiao44@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-2684-0304>

Unidad de Atención Integral del VIH
e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt
Guatemala

Mircea Lisbeth Romero Trujillo

mircilp@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-3217-9803>

Unidad de Atención Integral del VIH
e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt
Guatemala

Corilia Sucely García Porres

sucelygarcia@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-7890-2559>

Unidad de Atención Integral del VIH
e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt
Guatemala

Julio Alberto Paxtor Cate

juliopaxtor@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-6221-8117>

Unidad de Atención Integral del VIH
e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt
Guatemala

Verónica Lucía Patzán Guamuch

verito.patzan@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-6394-3590>

Unidad de Atención Integral del VIH
e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt
Guatemala

Carmen Sofia Alvarado León

al.carmen142@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-7091-8696>

Unidad de Atención Integral del VIH
e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt
Guatemala

Rodolfo Pinzón Meza

rpinzonmeza@yahoo.com

<https://orcid.org/0009-0003-4785-2622>

Unidad de Atención Integral del VIH
e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt
Guatemala

Ana Johanna Samayoa Bran

ajsbran@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4405-0045>

Unidad de Atención Integral del VIH
e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt
Guatemala

¹ Autor principal

Correspondencia: sabrinanavasc@gmail.com

RESUMEN

Objetivo. Describir el perfil de resistencia primaria a la terapia antirretroviral. **Metodología.** Se incluyó 243 de pacientes de reciente diagnóstico de VIH-1 sin antecedente de uso de TAR, con prueba de genotipo de VIH-1, de enero del 2018 a junio del 2020. El análisis se realizó en el software DeepChek® v2.0, los niveles de resistencia se clasificaron siguiendo el algoritmo de Stanford HIVdb (v9.4 - 17/12/2022). **Resultados.** El 17.3% (IC 95% 12.8 - 22.6%) presentó resistencia general a alguna familia de ARVs. La resistencia por familia fue de 13.6% (IC 95% 9.5 - 18.5%) para INNTR afectando principalmente a NVP y EFV; 1.6% (IC 95% 0.5 - 4.2%) para INTR, mayormente en FTC/3TC y 4.5% (IC 95% 2.3 - 8.0%) para IP, siendo NFV el más afectado. Las mutaciones más frecuentemente encontradas fueron la K103N en 38.1%, M41L, K70R, M184V en 4.8% cada una, M46I/L y V82A en 11.9% cada mutación. **Conclusión.** La elevada resistencia al VIH-1 en pacientes de reciente diagnóstico sin previa exposición a TAR, evidencia la estrecha relación entre el historial de ARVs disponibles en el país, la resistencia adquirida del VIH y la transmisión de la resistencia, por lo que es necesario realizar acciones e intervenciones oportunas y costo-efectivas.

Palabras clave. VIH-1; diagnóstico reciente; antirretrovirales; resistencia primaria; mutaciones

*Artículo recibido 14 setiembre 2023
Aceptado para publicación: 25 octubre 2023*

Primary Resistance to Antiretroviral Therapy, Roosevelt Hospital, Guatemala. 2018 – 2020

ABSTRACT

Objective. To describe the drug resistance profile in newly HIV-1 patients. **Methodology.** A total of 243 newly HIV-1 diagnosed patients with no record of Antiretroviral -ART- intake were included. They all underwent HIV-1 genotype testing from January 2018 to June 2020. The analysis was performed in the DeepChek® v2.0 software. Resistance levels were classified following the Stanford HIVdb algorithm (v9.4 - 12/17/2022). **Results** Overall resistance to any ART family was found in 17.3% (95% CI 12.8 - 22.6%). Resistance NNRTIs was found in 13.6% (95% CI 9.5 - 18.5%), mainly affecting NVP and EFV meanwhile the NRTIs showed 1.6% (95% CI 0.5 - 4.2%), mostly in FTC/3TC. For PIs it was 4.5% (95% CI 2.3 - 8.0%), with NFV being the most affected. The most frequently found mutations were K103N in 38.1%, M46I/L and V82A in 11.9% each and M41L, K70R, M184V with 4.8% each mutation. **Conclusion.** The high HIV-1 resistance in newly diagnosed patients without prior ART exposure shows the close relationship between the availability of ART throughout the time in Guatemala and the acquired and transmission of HIV resistance. Therefore, timely and cost-effective actions and interventions are needed.

Keywords. *HIV-1; newly diagnosed; antiretrovirals; primary resistance; mutations*

INTRODUCCIÓN

La resistencia transmitida o primaria se describe como aquella que se presenta sin una exposición previa a la terapia antirretroviral (TAR), siendo causa de la amplia variabilidad genética del virus que predispone a las mutaciones de resistencia (Coral-Orbes et al., 2018). La resistencia transmitida es un problema creciente a nivel mundial, que requiere una continua vigilancia debido a su constante evolución e impacto en la toma de decisiones para la terapia de primera línea del VIH-1 (Palma et al., 2020; Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [MSPAS], 2017), la cual se apoya, entre otros, en la identificación de farmacoresistencia antes de iniciar TAR.

La cobertura de TAR alcanzó en 2020 a 27,5 millones de personas alrededor del mundo, de un estimado de 37,7 millones de personas que vivían con VIH-1. Se ha descrito niveles superiores a 10% de farmacoresistencia a la familia de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) en adultos antes de iniciar el TAR (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021). La resistencia transmitida es mayor en regiones del mundo donde los ARVs han estado disponibles de manera universal por más de 20 años (Palma et al., 2020).

Avila-Ríos et al., (2011) reportaron para Guatemala una prevalencia de resistencia primaria del 8.3% (12/145), con una prevalencia por familia de ARVs del 83.3% (10/12) para los INNTR; posteriormente, el mismo autor reportó una prevalencia de resistencia transmitida general del 7.3% (IC 95% 5.8 - 9.0%), siendo de igual manera, la resistencia a los INNTR la más alta por familia con un 4.9% ($p < 0.001$) (Avila-Ríos et al., 2015) El primer estudio nacional en Guatemala sobre farmacoresistencia a los ARVs, que incluyó a 11 Unidades de Atención Integral del VIH del país, evidenció que la prevalencia de resistencia del VIH-1 en personas previo a que inicien el TAR fue de 14.1% (IC 95% 10.0 - 19.0%), en tanto que la resistencia individual por familia de ARVs fue del 12% (IC 95% 8.3 - 16.8%) para los INNTR (MSPAS, 2017).

Inicio de TAR y fármacos antirretrovirales de primera línea. En base a los datos reportados de resistencia transmitida al TAR en adultos, especialmente a la familia de los INNTR, el Ministerio de Salud y Asistencia Social de Guatemala (MSPAS), a través del Programa Nacional de Prevención y control de VIH/SIDA y las ITS, consensuó con los profesionales de salud de las Unidades de Atención Integral de VIH del país, la incorporación de un inhibidor de la integrasa (INSTI) en el esquema de

inicio de TAR recomendando la combinación TDF/FTC + DTG (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [MSPAS], 2019), esquema que fue implementándose paulatinamente desde el último trimestre de ese año en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt; sin embargo, los pacientes de reciente diagnóstico de VIH-1 iniciaron TAR con el esquema tradicional de primera línea, 2 INTR + 1 INNTR (TDF/FTC/EFV, AZT/3TC+EFV o ABC/3TC+EFV) antes y durante el período del 2018 al 2020, a excepción de aquellos que mostraron resistencia a alguna de las familias de ARVs incluidas en ese esquema; además, en caso de fallo se combinaba dos INTR + un IP (TDF/FTC+LPV/r, AZT/3TC+LPV/r o ABC/3TC/LPV/r); lo anterior es una consideración importante debido a la estrecha relación entre el historial de ARVs disponibles en el país, la resistencia adquirida del VIH-1 y la resistencia transmitida.

Hasta ahora, la norma nacional para el uso de ARVs no ha contemplado la prueba de genotipo de VIH-1 previo al inicio del TAR en adultos, principalmente por el limitado acceso de la prueba en el país, especialmente a nivel departamental; sin embargo, en el año 2018, con base en los datos reportados de resistencia transmitida en el país, en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” se indicó la realización de la prueba de resistencia, a nivel local, previo al inicio del TAR a todo paciente adulto, con el apoyo del Ministerio de Salud y Asistencia Social, a través del Hospital Roosevelt, con la finalidad de iniciar con esquemas efectivos para lograr la supresión virológica. El objetivo del presente estudio es describir el perfil de resistencia primaria a la terapia antirretroviral en pacientes adultos con reciente diagnóstico de infección por el VIH-1 sin antecedente de uso de TAR, atendidos en el Hospital Roosevelt de Guatemala durante el período de enero del 2018 a junio del 2020.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Se realizó un estudio transversal, descriptivo de los pacientes adultos con reciente diagnóstico de la infección por VIH-1 en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt.

Población y muestra

La población fue conformada por 243 registros de pacientes adultos con reciente diagnóstico de la infección por VIH-1 sin exposición previa a antirretrovirales, a quienes se realizó la prueba de genotipo del VIH-1 durante el periodo de enero del 2018 a junio del 2020. El método de muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos.

Prueba de carga viral

La determinación de la carga viral del VIH-1 en plasma se realizó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real en las plataformas automatizadas cobas® 4800 y GeneXpert®Infinity, según disponibilidad de recursos; los resultados migraron y se almacenaron automáticamente en el Sistema de Información para Laboratorios Clínicos 4DLab versión 3.1.14 de la sección de carga viral del área de Biología Molecular del laboratorio de la Unidad desde donde fueron transcritos en la base de datos de la sección de secuenciación.

Genotipificación del VIH-1

Las pruebas de resistencia a los antirretrovirales de las regiones de la transcriptasa reversa (TR) y la proteasa (PR) del VIH-1 en muestra de plasma, se realizaron en el sistema de secuenciación MiniSeq™ - Illumina, se utilizó el software DeepChek® v2.0. Para la clasificación de la resistencia se siguió el algoritmo de HIV Drug Resistance Database (HIVdb) Stanford University versión 9.4 (17/12/2022), se utilizó tanto la puntuación como la interpretación del mismo. Los niveles de resistencia fueron agrupados en 3 categorías para cada medicamento: Posible/bajo nivel de resistencia corresponde a Stanford score (SS) de 10-29, nivel intermedio de resistencia a SS de 30-59 y alto nivel de resistencia a $SS \geq 60$. Se analizó únicamente las mutaciones internacionalmente reconocidas y en la región PR sólo se incluyó a las mutaciones mayores (HIVdb, 2022; Wensing et al 2022). Los subtipos del VIH se identificaron en 215 secuencias FASTA de las regiones PR/TR del gen *pol* a través de la herramienta de subtipificación REGA HIV-1 v3.0.

Instrumento de recolección de datos

La base de datos fue generada en una hoja electrónica de Excel Office 2019 basándose en las variables registradas en la base de datos de la sección de secuenciación del área de Biología Molecular del Laboratorio de la Unidad, la cual fue depurada para estudiar exclusivamente los datos

correspondientes a pacientes adultos con reciente diagnóstico de la infección por VIH-1 sin exposición previa a antirretrovirales a quienes se les realizó la prueba de genotipo para VIH. Para la tabulación de variables, se añadieron los campos que no se encontraban en la base de datos original.

Procedimiento de recolección de datos

Posterior a la adecuación de la base de datos, la información fue categorizada en el orden preestablecido de los campos. De la base de datos de secuenciación se obtuvieron las variables sexo, edad, departamento de residencia y la carga viral de VIH-1. El área de Monitoreo y Evaluación proporcionó las variables recuento de linfocitos T CD4+ y orientación sexual. Los perfiles de resistencia y mutaciones fueron transcritos desde la base de datos Stanford (v9.4 - 17/12/2022). Los subtipos del VIH-1 fueron registrados a partir de los resultados de la herramienta REGA HIV-1 v.3.0.

Análisis de datos

Se realizó mediante el software estadístico de distribución libre Jamovi versión 2.3.21. Las variables categóricas se presentan en frecuencias y porcentajes, las variables continuas en mediana y rango intercuartílico; la prevalencia de resistencia se muestra en porcentajes con intervalos de confianza del 95%. Las asociaciones se determinaron con el estadístico Chi-2, aplicando un nivel de significancia de 0.05. Se realizó análisis de riesgo para variables dicotómicas. Los perfiles de resistencia del VIH-1 y las mutaciones se analizaron en porcentajes.

Aspectos éticos

Durante el estudio no hubo intervención a pacientes ni fue requerido un consentimiento informado debido a que los datos analizados fueron obtenidos de la base de datos e informes de genotipo de VIH-1 de la sección de secuenciación del área de Biología Molecular del Laboratorio de la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, resguardando en todo momento la confidencialidad al no incluir datos de identificación de pacientes. Este estudio fue revisado y aprobado por las autoridades correspondientes de la Unidad y por el Departamento de Docencia e Investigación del mismo hospital.

RESULTADOS

De los 243 registros de personas de reciente diagnóstico de VIH-1 analizados, el 85.2% corresponde al sexo masculino. La mediana de edad al momento de la prueba de genotipo fue de 29 años (RIC 24, 39).

El 74.5% residía en el departamento de Guatemala; el 49.4% y 16.9% refirieron tener orientación sexual de hombres que tiene sexo con hombres (HSH) y bisexual, respectivamente. La mediana de recuento de células T CD4+ fue de 263 cél/μL (RIC 139, 428) y la mediana de carga viral de VIH-1 fue 5.1 log cp/mL (RIC 4.4, 5.6). El 73.5% (158/215) de las secuencias FASTA de VIH-1 recuperadas corresponde al subtipo B; el 26.5% de los subtipos no B se distribuye en 13.4% (29/215) de subtipo B-like, 7.4% (16/215) del recombinante B D, 3.7% (8/215) de subtipo B potencialmente recombinante y los recombinantes 39 BF B, B F1, 12 BF B y G A1, con 0.5% (1/215) cada uno.

El 17.3% (IC 95% 12.8 - 22.6%) del total de casos analizados presentó resistencia a alguna de las familias de ARVs. La resistencia individual por familia fue de 1.6% (IC 95% 0.5 - 4.2%) para los INTR, 13.6% (IC 95% 9.5 - 18.5%) para los INNTR y 4.5% (IC 95% 2.3 - 8.0%) para los IP. Se identificó resistencia a más de una familia de ARVs en 5 casos: dos a los INTR + INNTR, otros dos a los INNTR + IP y un caso de resistencia a las tres familias de ARVs estudiadas.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de resistencia con el sexo, residencia, ni con la orientación sexual. El riesgo de resistencia transmitida a alguna familia de ARVs fue mayor en personas con orientación sexual HSH o bisexual [OR 1.2 (IC 95% 0.6 – 2.4%)] que en aquellos que indicaron ser heterosexuales.

Tabla 1: Características de personas de reciente diagnóstico de VIH-1 a quienes se realizó la prueba de genotipo, 2018-2020

Variables	Total	Sin resistencia	Con resistencia
Individuos [n (%)]	243 (100.0)	201 (82.7)	42 (17.3)
Sexo [n (%)]			
Femenino	36 (14.8)	29 (14.42)	7 (16.7)
Masculino	207 (85.2)	172 (85.6)	35 (83.3)
Edad [años; mediana (RIC)]*	29 (24, 39)	29 (24, 39)	27.5 (23.0, 35.5)
Recuento de células T CD4+ [cél/μL; mediana (RIC)]*	263 (139, 428)	246 (134, 410)	299 (183, 469)
Carga viral de VIH-1 [log copias/mL; mediana (RIC)]*	5.1 (4.4, 5.6)	5.1 (4.5, 5.7)	5.0 (4.2, 5.6)
Residencia [n (%)]			
Guatemala	181 (74.5)	148 (73.6)	33 (78.6)
Escuintla	14 (5.8)	11 (5.5)	3 (7.1)
Otros**	48 (19.8)	42 (20.9)	6 (14.3)

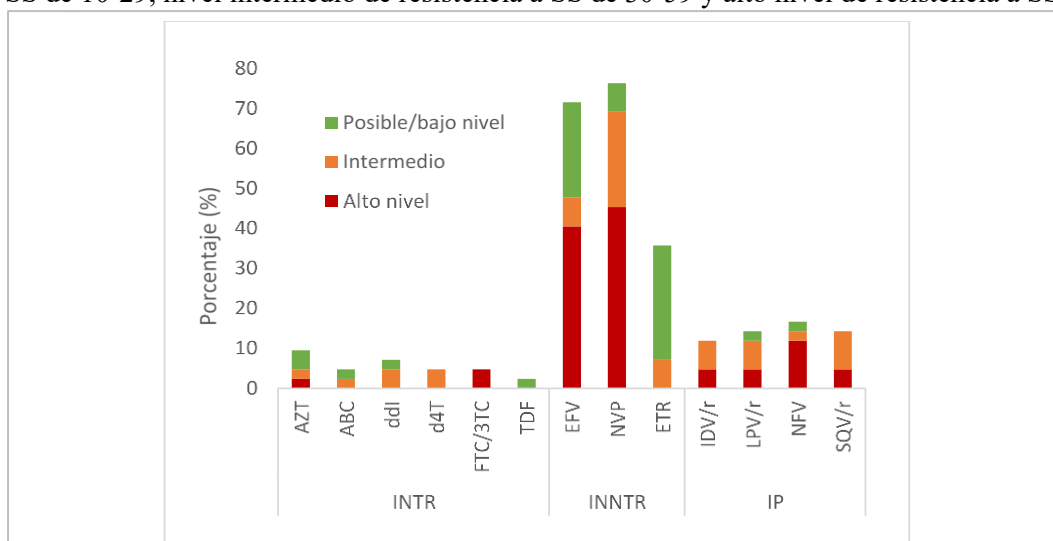
Orientación sexual [n (%)]						
Heterosexual	82	(33.7)	70	(34.8)	12	(28.6)
HSH	120	(49.4)	101	(50.2)	19	(45.2)
Bisexual	41	(16.9)	30	(14.9)	11	(26.2)

*Rango intercuartílico

**Baja Verapaz, Chimaltenango, El Progreso, Huehuetenango, Izabal, Jalapa, Jutiapa, Quetzaltenango, Quiché, Sacatepéquez, San Marcos, Santa Rosa, Sololá, Totonicapán, Zacapa

Se detectaron 42 casos de resistencia a los ARVs que representan 17.3% (tabla 1), de los cuales la mayor resistencia a una familia de ARVs fue del 11.5% a los INNTR, que corresponde 28 casos de los cuales 23 eran de sexo masculino, 25 residían en el departamento de Guatemala, 12 indicaron preferencia HSH y 7 se identificaron como bisexual. De los 5 casos de resistencia múltiple, dos pacientes presentaron resistencia a las familias de INTR + INNTR, un hombre y una mujer residentes de Guatemala y Santa Rosa, respectivamente, el primero se identificó como HSH. De los dos casos con resistencia a los INNTR + IP, una mujer y un hombre residentes de Jalapa y Guatemala, respectivamente, el segundo indicó tener preferencia HSH. El paciente con resistencia a las tres familias de ARVs, residente de Guatemala, refirió orientación bisexual. Guatemala fue el departamento de residencia en donde se identificó la mayor proporción de resistencia a cualquier familia de ARVs y familias individuales de INTR [2.4% (1/42)], INNTR [64.3% (27/42)] e IP [11.9% (5/42)].

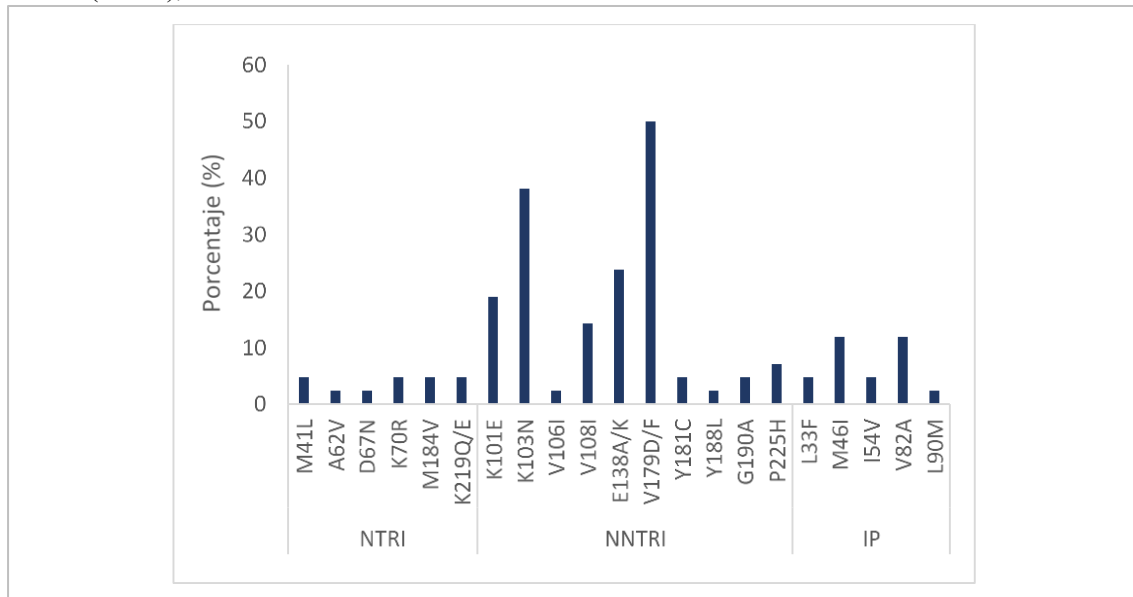
Figura 1: Perfil de resistencia a fármacos antirretrovirales en pacientes de reciente diagnóstico con resistencia primaria al VIH-1 (n= 42), 2018-2020. La resistencia de posible/bajo nivel corresponde a SS de 10-29, nivel intermedio de resistencia a SS de 30-59 y alto nivel de resistencia a SS \geq 60



Nota: AZT: zidovudina, ABC: abacavir, ddI: didanosina, d4T: estavudina, FTC/3TC: emtricitabina/lamivudina, TDF: tenofovir, EFV: efavirenz, NVP: nevirapina, ETR: etravirina, IDV/r: indinavir con ritonavir, LPV/r: lopinavir con ritonavir, NFV: nelfinavir, SQV/r: saquinavir con ritonavir.

La mayor resistencia se observa en la familia de INNTR, con 45.2% (19/42) y 40.5 % (17/42) a NVP y EFV, respectivamente, seguida por la familia de los INTR con 4.8% (2/42) de resistencia a FTC/3TC. La mayor resistencia a los IP fue para NFV con 11.9% (5/42). Se identificó a dos pacientes con la mutación M41L, asociada a los análogos de la timidina (TAM), un paciente con la combinación de las TAMs K70R+K219E y otro con tres TAMs, D67N+K70R+K219Q

Figura 2: Mutaciones identificadas en pacientes de reciente diagnóstico con resistencia primaria al VIH-1 (n =42), 2018-2020



Las mutaciones más frecuentes encontradas en la región de la TR que confieren resistencia a los INNTR fueron K103N [16/42 (38.1%)] y la mutación accesoria V179D/F [21/42 (50.0%)]; Las mutaciones que otorgan resistencia a la familia de los INTR, M41L, K70R, M184V y la mutación accesoria K219EQ/E fueron encontradas en un 4.8% (2/42) cada una. Las principales mutaciones primarias asociadas a resistencia en la región de la PR encontradas fueron M46I y V82A cada una en 11.9% (5/42).

DISCUSIÓN

El presente análisis muestra el predominio del sexo masculino, dato similar a estudios previos a nivel institucional (Avila-Ríos et al., 2015) y nacional (MSPAS, 2017); en tanto que la mediana de edad es menor a la reportada previamente en pacientes de reciente diagnóstico sin previa exposición a TAR atendidos en esta Unidad (Avila-Ríos et al., 2011; Avila-Ríos et al., 2015) y en el país (MSPAS, 2017). De manera esperada, el mayor porcentaje de pacientes residía en el departamento de Guatemala, ya que la Unidad se encuentra ubicada en el área metropolitana; sin embargo, es importante mencionar que

también se atiende un porcentaje menor del 50% de pacientes que residen en otros departamentos ya que cada persona decide en que Unidad desea ser diagnosticada y vinculada, por razones laborales o personales.

El recuento de linfocitos T CD4+ (células CD4+) obtenido en el presente estudio [263 cél/ μ L (RIC 139, 428)] es menor que el reportado en 2011 (302.6 cél/ μ L), pero más elevado que el valor determinado en 2015 [180 cél/ μ L (D.S 233.9)] en pacientes con características similares en esta misma institución (Avila-Ríos et al., 2011; Avila-Ríos et al., 2015). Si bien el recuento de células CD4+ es un indicador de función inmunológica, no lo es para la actividad del virus, por lo que se complementa con la determinación de la carga viral del VIH-1; en tanto que los valores de células CD4+ orientan hacia la identificación de personas diagnosticadas tardíamente con VIH-1 (según el indicador de CD4+ < 350 cél/ μ L) (Renju et al., 2021) y la presencia de enfermedades oportunistas (Waymack & Sundareshan, 2022); la importancia de la determinación de la carga viral de VIH-1 previo al inicio del tratamiento y su monitoreo dentro de los primeros seis meses de iniciado el mismo, se debe a que se ha sugerido que determinaciones > 500.000 cp/mL pueden representar un mayor tiempo para llegar a la supresión viral (Kral et al., 2021) y mayor riesgo de fallo virológico en pacientes que 12 semanas después del inicio de TAR mantienen CV > 500 cp/mL (Townsend et al., 2009); en este sentido, el 23.9% (58/243) de los pacientes incluidos en este estudio tenían CV > 500.000 cp/mL y de ellos el 17.2% (10/58) presentó resistencia a alguna familia de ARVs. La atención multidisciplinaria para el abordaje de comorbilidades, apego al tratamiento, interacciones y toxicidad farmacológica, así como la determinación de prueba de resistencia previa a TAR, son factores de impacto para lograr la supresión virológica.

En relación al subtipo de VIH-1, de forma esperada predominó el subtipo B, identificado previamente en el país, con presencia de subtipos no B que no muestran una tendencia comparable, tal como sucede en estudios previos (Avila-Ríos et al., 2011; Avila-Ríos et al., 2015); por tal razón es importante continuar con su identificación para observar diferencias y tendencias que puedan apoyar el desarrollo o modificación de pruebas diagnósticas, así como proveer datos de asociación con formas de transmisión y/o comportamiento del virus.

En el presente análisis se encontró 17.3% (IC 95% 12.8 - 22.6%) de resistencia transmitida a algún ARV de las familia de INTR, INNTR o IP, dato mayor a lo reportado en el país durante los años 2011 [8.3% (12/145)] (Avila-Ríos et al., 2011), 2015 [84/1084, 7.3% (IC 95% 5.8 - 9.0%)] (Avila-Ríos et al., 2015) y 2017 [35/248, 14.1% (IC 95% 10.0 - 19.0%)] (MSPAS, 2017), lo cual muestra una tendencia ascendente de la resistencia transmitida y continúa ubicando el patrón de resistencia en la familia de los INNRT [13.6% (IC 95% 9.5 - 18.5%)] principalmente en NVP [45.2% (19/42)] y EFV [40.5 % (17/42)] (figura 1); esto puede deberse a que los medicamentos de esa familia son de baja barrera genética y son los que se utilizaban históricamente como parte del esquema de primera línea en el país (Ministerio de Salud pública y asistencia social [MSPAS] 2013) y durante el período del presente análisis (MSPAS, 2019), antes de la introducción de los INSTI, por lo que concuerda con los hallazgos de este estudio.

Históricamente FTC y 3TC [4.8% (2/42)] han sido parte de los INTR incluidos en esquemas de TAR en pacientes en primera y segunda línea, considerados el eje central del tratamiento, lo que explica que en otros estudios (Avila-Ríos et al., 2011; Avila-Ríos et al., 2015; MSPAS, 2017), al igual que en este se encuentren con mayor resistencia. Por otra parte AZT, también utilizado frecuentemente como parte de los esquemas, se asocia a presencia de TAMs; el uso de AZT durante un tiempo prolongado en presencia de fallo virológico genera la acumulación de estas mutaciones, por lo que la transmisión de TAMs afecta negativamente la eficacia de la familia de los INTR y que de no seleccionar la combinación de ARVs adecuado en ese contexto se podría generar mayor acumulación de TAMs en un tiempo más corto. La presencia de la mutación M184V que confiere elevada resistencia a FTC y 3TC, así como las mutaciones M41L y K70R que otorgan resistencia AZT que es un ARV asociado a la selección de TAMs (Vanegas-Otálvaro et al., 2014; Grupo de estudio del SIDA-SEIMIC [GeSIDA], 2018), son congruentes con el perfil de resistencia a los INTR encontrados en este estudio.

Para los INNTR, la mutación más frecuentemente encontrada fue la K103N (38.1%) (figura 2) que confiere resistencia de alto nivel a NVP y EFV, medicamentos que eran de uso común en esquemas de primera línea y la mutación accesoria V179D/F (50.0%) que otorga resistencia a ETR; la resistencia cruzada a EFV y NVP puede afectar a otros ARVs de la familia de los INNTR incluyendo a ETR, esto y la restricción de uso de este fármaco en esquemas de segunda línea, pueden ser las razones principales de la resistencia a este ARV, especialmente en nivel bajo e intermedio. El IP encontrado con mayor

frecuencia fue NFV en 11.9% (5/42), este ARV se utilizó en los esquemas de TAR durante los años 2004 al 2007; sin embargo, la presencia de mutaciones como M46I y V82A, expresadas a partir del uso de otros IP como LPV/r, pueden generar resistencia cruzada a varios medicamentos de esta familia, situación que explicaría la resistencia a NFV (Afani et al., 2011)

El 49.4% (120/243) refirió tener orientación HSH y 16.9% (41/243) orientación bisexual; se identificó resistencia a alguna familia de ARVs en 45.2% (19/42) de HSH y 26.2% (11/42) en bisexuales. Los datos mencionados muestran mayor representación de HSH y con resistencia que en estudios realizados durante los años 2011 y 2015 en el país, donde se reportó 6.9% (12/145) de HSH, de los cuales 16.7% (2/12) tuvo resistencia a cualquier ARV (Avila-Ríos et al., 2011) y 14.8% (160/1080) de pacientes autoidentificados como HSH, en quienes se encontró 16.5% (13/79) de resistencia a cualquier ARV, 36.4% (4/11) a la familia de IP, 15.0% (3/20) a los INTR y 17.0% (9/53) a INNTR (Avila-Ríos et al., 2015).

A pesar de que en el presente estudio no se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de resistencia y la orientación sexual, el hecho de que 2/3 de los pacientes de reciente diagnóstico de VIH-1, durante el periodo de análisis, se haya identificado como HSH o bisexual y que en ellos se haya identificado mayor riesgo de resistencia transmitida a alguna familia de ARVs, evidencia la necesidad de identificar dentro de la población a grupos que pueden incluir a personas cuyo contexto o situaciones las hacen especialmente vulnerables y a los grupos de población clave cuya pertenencia a este grupo se define por prácticas asociadas con un riesgo mayor de contraer VIH o una infección de transmisión sexual, con la finalidad de priorizar las intervenciones oportunas (Programa de Prevención y Control de las ITS, el VIH y las Hepatitis, 2021).

Una debilidad en la planificación de la ampliación del abordaje a HSH es que frecuentemente se asume que es una comunidad homogénea, sin tomar en consideración la diversidad de identidades, asociaciones sociales y sexuales, cuyo conocimiento es necesario para comprender las implicaciones en relación al riesgo de contagio del VIH-1 y el grado de vulnerabilidad (OMS, 2012). En este sentido, en el año 2018 dio inicio la búsqueda activa de VIH, un apoyo conjunto del colectivo de Amigos contra el Sida (CAS) y la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt, coincidiendo con la implementación de la estrategia de inicio rápido en la Unidad (Hospital Roosevelt,

2018), con el objetivo de brindar una terapia rápida a pacientes con diagnóstico de VIH-1 en los primeros 7 días de contagio de la enfermedad con la finalidad de “bajar los niveles de carga del virus en sangre y en los líquidos corporales, reduciendo el riesgo de transmisión”; y con la oportunidad de realizar la determinación de genotipo de VIH-1 para identificar la farmacorresistencia primaria (transmitida).

Lo anterior dirige hacia dos reflexiones: la primera respecto a la mediana del recuento de células CD4+ con el cual iniciaron los pacientes incluidos en el presente análisis, que sugiere un diagnóstico tardío (Renju J, 2021) lo que conlleva a riesgos adicionales (Waymack & Sundareshan, 2023, razón por la que se debe continuar y reforzar la búsqueda activa para acortar el periodo de la detección en relación al momento de la infección e iniciar TAR a la brevedad posible (Hospital Roosevelt, 2018; Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional [USAID], 2019); y la segunda, la importancia del monitoreo de la viremia a través de la carga viral y la realización de pruebas de resistencia a los ARVs para realizar las modificaciones necesarias en el esquema de ARVs a nivel individual de forma dirigida y oportuna.

El elevado nivel de resistencia transmitida, principalmente en población HSH y bisexual (tabla 1), refleja la necesidad de establecer un plan integral que inicie con el reforzamiento de la educación para la prevención, dentro del cual el abordaje de la percepción de riesgo de contraer VIH-1 (Ministerio de Salud y Protección Social. República de Colombia, 2011; Fernández de Mosteyrín., et al., 2014) es una consideración indispensable para direccionar de manera efectiva los esfuerzos para evitar el contagio; además, es importante no pasar por alto la relación entre la resistencia adquirida y la transmisión de la farmacorresistencia, por lo que realizar el monitoreo de indicadores de alerta temprana de resistencia del VIH a los ARVs y establecer un programa de vigilancia de la resistencia en poblaciones que reciben TAR, realizada a los 12 y 48 meses de su inicio, son parte de las estrategias para el seguimiento de farmacorresistencia del VIH-1 (Programa de Prevención y Control de las ITS, el VIH y las Hepatitis, 2021) lo que conllevan a realizar cambios en los regímenes de TAR con el objetivo de lograr supresión virológica y por lo tanto a disminuir el riesgo de transmisión y consecuentemente de resistencia al VIH.

CONCLUSIÓN

La elevada resistencia al VIH-1 en pacientes de reciente diagnóstico sin previa exposición a TAR, evidencia la estrecha relación entre el historial de ARVs disponibles en el país, la resistencia adquirida del VIH-1 y la transmisión de la resistencia, por lo que es necesario realizar acciones e intervenciones oportunas y costo-efectivas, y muestra la importancia de documentar periódicamente la resistencia del VIH-1 a nivel poblacional, especialmente contrastando frente a comportamientos de riesgo sobre los cuales es factible intervenir, con la finalidad de realizar una abordaje oportuno a nivel individual, cambiando al paciente a un esquema de TAR que lleve a la supresión virológica, así como orientar la planificación, ejecución y evaluación de las acciones a nivel de salud pública. Adicionalmente, es imperativo valorar la posibilidad de implementar la prueba de genotipo de VIH-1 de forma continua e ininterrumpida previo al inicio del TAR, para la identificación de resistencia a los ARVs, tanto por los INNTR e IP utilizados históricamente en el país, como a los INTR que continúan como parte del eje central del TAR, así como la incorporación de prueba de resistencia a los INSTI que actualmente se contempla dentro de los esquemas de TAR por norma nacional.

Agradecimientos

Al equipo de la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt por su contribución y apoyo durante el desarrollo de esta investigación.

Conflicto de interés

Los investigadores declaran no tener conflicto de interés y tampoco haber recibido compensación económica alguna durante el desarrollo de la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Afani S, Alejandro, & Gallardo O, Ana M. (2011). Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Revista chilena de infectología*, 28(5), 461-469. doi:10.4067/S0716-10182011000600011

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000600011

Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID). (2019). Fortalecimiento del tratamiento a través de Inicio Rápido de Terapia antirretroviral.

https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00X2HX.pdf

- Avila-Ríos, S., Mejía-Villatoro, C. R., García-Morales, C., Soto-Nava, M., Escobar, I., Mendizabal, R., Reyes-Terán, G. (2011). Prevalence and patterns of HIV transmitted drug resistance in Guatemala. *Revista Panamericana de Salud Publica [Pan American Journal of Public Health]*, 30(6), 641–648. doi:10.1590/s1020-49892011001200024
<https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2011.v30n6/641-648>
- Avila-Ríos, S., García-Morales, C., Garrido-Rodríguez, D., Tapia-Trejo, D., Girón-Callejas, A. C., Mendizábal-Burastero, R., Reyes-Terán, G. (2015). HIV-1 drug resistance surveillance in antiretroviral treatment-naive individuals from a reference hospital in Guatemala, 2010–2013. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 31(4), 401–411. doi:10.1089/aid.2014.0057
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25347163/>
- Coral-Orbes, M.V., Mueses-Marín, H.F., Agudelo-Rojas, L.M., & Galindo-Quintero, J. (2018). Resistencias transmitidas del VIH-1 en pacientes sin exposición previa a terapia antirretroviral (Naïve) Cali-Colombia 2008-2015. *Infectio*, 22(2), 84-93. doi:10.22354/in.v22i2.713
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0123-93922018000200084&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Fernández de Mosteyrín, S., del Val Acebrón, M., Fernández de Mosteyrín, T., & Fernández Guerrero, M. L. (2014). Prácticas y percepción del riesgo en hombres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que tienen sexo con otros hombres. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 32(4), 219–224. doi:10.1016/j.eimc.2013.04.017
<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-practicas-percepcion-del-riesgo-hombres-S0213005X13001341>
- Grupo de estudio del SIDA-SEIMIC (GeSIDA). (2018). Documento sobre la utilidad clínica de las resistencias a antirretrovirales. 2018. Grupo de Educación en SIDA (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Julio 2018.
https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/03/14_DOCUMENTO_SOBRE_UTILIDAD_CLINICA_RESISTENCIAS_A_ANTIRRETROVIRALES.pdf

HIV Drug Resistance Database (HIVdb) Stanford University. Disponible en: <https://hivdb.stanford.edu/>

Consultado: febrero 2023.

Hospital Roosevelt. (2018). Lanzamiento de la Estrategia de Inicio Rápido de Tratamiento

Antirretroviral. Disponible en: <https://hospitalroosevelt.gob.gt/lanzamiento-de-la-estrategia-de-inicio-rapido-de-tratamiento-antirretroviral/> Consultado: enero 2023.

Kral, A., Wolff, M., Villalobos, H., Segovia, C., & Cortés, C. P. (2021). Evolución virológica de

pacientes con infección por VIH que inician terapia antirretroviral con carga viral basal muy alta. *Revista Chilena de Infectología: Organo Oficial de La Sociedad Chilena de Infectología*, 38(6), 783–789. doi:10.4067/s0716-10182021000600783

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000600783

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS). (2019). Guía de uso de los Antirretrovirales

en personas con VIH y su aplicación profiláctica. Guatemala. PDF.

Ministerio de Salud y Protección Social. República de Colombia. (2011). Comportamiento sexual y

prevalencia de VIH en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres en siete ciudades de Colombia.

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS). (2013). Departamento de Regulación de los

Programas de Atención a las Personas. Programa Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y sida. Guía de Tratamiento Antirretroviral y de Infecciones Oportunistas en Guatemala 2013.

<https://www.mcr-comisca.org/guatemala/767-guia-de-tratamiento-antirretroviral-y-de-infecciones-oportunistas-en-guatemala-2013/file>

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS). (2017). Informe final: Encuesta de

resistencia del VIH a los medicamentos antirretrovirales, Guatemala 2015-2016. Guatemala.

<https://www.sica.int/download/?111654>

Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2021). *Farmacorresistencia del VIH*. Disponible en:

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance>

Consultado:

diciembre 2022.

- Palma P., Valeria, Leiva B., Intty, Durán P., Magdalena, Ramos V., Verónica, Sánchez, Constanza, Beltrán B., Carlos, Afani S., Alejandro, & Ferrer C., Pablo. (2020). Prevalencia de resistencia transmitida a drogas antirretrovirales en pacientes con infección por VIH en Chile (2014-2018). *Revista médica de Chile*, 148(11), 1550-1557. doi:10.4067/S0034-98872020001101550
https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020001101550
- Programa de Prevención y Control de las ITS, el VIH y las Hepatitis. (2021). Prevención, diagnóstico y atención del VIH en grupos de población clave. Pautas para la Atención Primaria de Salud.
<https://www.undp.org/es/cuba/publicaciones/prevencion-diagnostico-y-atencion-del-vih-en-grupos-de-poblacion-clave-pautas-para-la-atencion-primaria-de-salud>
- REGA HIV-1 Subtyping Tool - Version 3.0. Disponible en
<http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool> Consultado en Julio 2023.
- Renju, J., Rice, B., Songo, J., Hassan, F., Chimukuche, R. S., McLean, E., Wringe, A. (2021). Influence of evolving HIV treatment guidance on CD4 counts and viral load monitoring: A mixed-methods study in three African countries. *Global Public Health*, 16(2), 288–304. doi:10.1080/17441692.2020.1805785
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32816633/>
- Townsend, D., Troya, J., Maida, I., Pérez-Saleme, L., Satta, G., Wilkin, A., Núñez, M. (2009). First HAART in HIV-infected patients with high viral load: Value of HIV RNA levels at 12 weeks to predict virologic outcome. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (Chicago, Ill.: 2002)*, 8(5), 314–317. doi:10.1177/1545109709343966
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19759257/>
- Vanegas-Otálvaro, D., Acevedo-Sáenz, L., Díaz-Castrillón, F.J., Velilla-Hernández, P.A. (2014). Resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas. *CES Medicina*, 28(1), 91-106.
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052014000100008&lng=en&tlng=es.](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052014000100008&lng=en&tlng=es)

Wensing, A. M., Calvez, V., Ceccherini-Silberstein, F., Charpentier, C., Günthard, H. F., Paredes, R., Richman, D. D. (2022). 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. Topics in Antiviral Medicine, 30(4), 559-574 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9681141/>

Waymack JR, Sundareshan V. (2023). Acquired Immune Deficiency Syndrome. 2023 May 3. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30725978.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725978/>