

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



Pronóstico de pacientes viviendo con VIH en fracaso virológico después de intervención terapéutica basada en la prueba genotípica de resistencia.

Julio Alberto Paxtor Caté

Maestría en Microbiología de Enfermedades Infecciosas

Guatemala, Marzo de 2019

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**Pronóstico de pacientes viviendo con VIH en fracaso virológico después de
intervención terapéutica basada en la prueba genotípica de resistencia.**

Informe de tesis presentado por

Julio Alberto Paxtor Caté

**Para optar al grado de Maestro en Ciencias
Maestría en Microbiología de Enfermedades Infecciosas**

Guatemala, Marzo de 2019

JUNTA DIRECTIVA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

MA. Pablo Ernesto Oliva Soto	DECANO
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	SECRETARIA
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	VOCAL I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	VOCAL II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	VOCAL III
Br. Byron Enrique Pérez Díaz	VOCAL IV
Br. Pamela Carolina Ortega Jiménez	VOCAL V

CONSEJO ACADÉMICO

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Pablo Ernesto Oliva Soto, MA.
Tamara Ileana Velásquez Porta, MSc.
Jorge Mario Gómez Castillo, MA.
Clara Aurora García González, MA.
Silvia Marisol Archila Jiménez, MSc.

Dedicatoria

A Dios, mi padre

A mi hija, Sindy Sofía

A mi mamá, María de los Ángeles

A mi papá, Miguel Genaro

A Mi esposa, Sindy Monterroso

A Miguel Ángel, Nury y Diego

RESUMEN

En el presente estudio se estableció el pronóstico de pacientes viviendo con VIH en fracaso virológico a través de evaluar la supresión virológica (seis, doce y dieciocho meses) después de haber modificado o no el régimen terapéutico basado en la prueba genotípica de resistencia. Se incluyó 99 pacientes que se encontraban en fracaso virológico y evidenciaron resistencia en el periodo 2009-2014. Se utilizó estadística descriptiva y pruebas estadísticas de JI^2 y U de Mann-Whitney. El 55% eran hombres, con una mediana de 35 años de edad (IQR 31-43), quienes procedían de 15 departamentos, lo que indica que el 68% del país se encontraba representado.

La mediana de haber iniciado tratamiento antirretroviral fue de 4.5 años (IQR 2.9-6.4). Para el 42.42% de los pacientes este representaba un fallo múltiple. En el perfil de resistencia se encontró un alto nivel de resistencia -ANDR- de FTC y 3TC cada uno con 68%, ABC 36%, ddI 30%, AZT 10%, TDF 16%, D4T 11%, NVP 82%, EFV 73%, DLV 21%, RPV 14%, ETR 7%, NFV 7%, FPV 3%, IDV 3%, ATV 3%, SQV 2% y LPV 2%. Por otra parte, DRV y TPV no muestran ANDR. El buen pronóstico a través de la supresión virológica, se alcanzó en 68.5% (IC 95%: 57.8-77.9) de la población a los 6 meses; a los 12 meses fue de 68.4% (IC 95% 58.0-77.5) y a los 18 meses fue de 64.1% (IC 95% 53.4-73.8). Los pacientes a quienes se modificó el tratamiento tuvieron mejor pronóstico que aquellos a quienes no se les modificó el mismo ($p < 0.05$).

En relación al tipo de fallo virológico, aquellos pacientes con primer fallo experimentaron mejor pronóstico comparados con los de fallo múltiple ($p > 0.05$). El grupo que alcanzó la supresión viral mostró mayores recuentos de linfocitos TCD4+ en cada una de las tres mediciones realizadas 221 cel/ul, 302 cel/ul y 345 cel/ul ($p < 0.05$). Se concluye que el uso de la prueba de resistencia permite guiar el tratamiento antirretroviral y alcanzar la supresión viral y, de esta manera, recuperar el sistema inmunológico. Sin embargo, existe una proporción de pacientes que a pesar de tener un régimen terapéutico al cual el virus es sensible, se mantiene en

fracaso virológico por lo que es necesario evaluar factores de adherencia y sociales, entre otros.

ÍNDICE

I	INTRODUCCIÓN	1
II	ANTECEDENTES	2
	A. Agente etiológico.....	2
	B. Epidemiología	2
	C. Tratamiento antiretroviral	3
	1. Inicio de tratamiento	5
	2. Resistencia.....	5
	3. Tratamiento de segunda línea	6
	4. Tratamiento de tercera línea	7
	5. Parámetros para modificar el tratamiento	7
	D. Genotipo	8
	E. Unidad de atención Integral de VIH e infecciones crónicas del Hospital Roosevelt, “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”	9
	F. Estudios sobre resistencia en Guatemala.....	10
III	JUSTIFICACIÓN	11
IV	OBJETIVOS	12
	A. General.....	12
	B. Específicos.....	12
V	METODOLOGÍA.....	13
	A. Unidades de análisis	13
	B. Recursos	13
	D. Diseño de Investigación.....	15
	E. Elaboración de base de datos.....	15
	F. Análisis estadístico	15
	G. Consideraciones éticas.....	15
VI	RESULTADOS	16
VII	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	23
VIII	CONCLUSIONES.....	28
IX	RECOMENDACIONES	30
X	REFERENCIAS	31
XI	ANEXOS.....	37

I INTRODUCCIÓN

El tratamiento antirretroviral tiene como objetivo primordial llevar la replicación del virus de inmunodeficiencia humana (human immunodeficiency virus, HIV) a niveles indetectables, permitiendo de esta manera recuperar paulatinamente el sistema inmune del paciente, lo que da como resultado el retraso en la progresión clínica. Sin embargo, diversos factores pueden contribuir al fallo virológico, es decir presentar carga virales mayores de 1000 copias/ml en presencia de tratamiento antirretroviral, dentro de los que se puede mencionar la alta variabilidad genética y la adherencia inadecuada al régimen terapéutico, entre otros (Boden et al., 1999). Esto contribuye a la selección de cepas resistentes. El conocimiento de las mutaciones que se encuentran relacionadas con la resistencia a diversos antiretrovirales permite guiar el tratamiento de una manera efectiva (Hoffmann et al., 2009).

En la unidad de atención integral del VIH e infecciones crónicas del Hospital Roosevelt, “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” una de las Unidades de Atención Integral que brinda el tratamiento antirretroviral aproximadamente al 35% de la población bajo tratamiento en el país, desde el año 2008, gracias al apoyo de diversas instituciones internacionales se introdujo la prueba genotípica para evaluar la resistencia y modificar el tratamiento de los pacientes en fallo virológico. Posteriormente, en el año 2010 la unidad implementó la prueba para el uso rutinario. Sin embargo, se desconoce la evolución que han tenido los pacientes en quienes se utilizó esta intervención.

En la presente investigación se evaluó la evolución que presentó una cohorte de pacientes que asistió en el período 2008-2014 a la unidad de atención integral del Hospital Roosevelt y se les realizó la prueba genotípica para evaluar la resistencia y decidir si era necesario modificar el tratamiento.

II ANTECEDENTES

A. Agente etiológico

El HIV es el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida –Sida-, el cual se mantiene como un reto en el siglo 21 después de treinta años de haber sido identificado (Vallari et al., 2011).

Es un lentivirus de la familia Retroviridae; el virión es esférico, dotado de envoltura y con una cápside proteica. Su genoma consiste de dos cadenas de ARN monocatenario con sentido positivo que debe copiarse provisionalmente al ADN para poder integrarse y multiplicarse en el genoma de la célula que infecta. Los antígenos proteicos de la envoltura exterior se acoplan de forma específica con proteínas de la membrana de las células infectables, especialmente de los linfocitos T CD4 (Japour et al., 1995).

Genéticamente, se conocen dos tipos de HIV; siendo el más común el HIV-1, el cual es el responsable de la epidemia a nivel mundial y HIV-2 (Clavel et al., 1986) que es inmunológicamente diferente, menos frecuente y menos virulento, pero que presenta sintomatología similar (Ariyoshi et al., 2000). El HIV-1 incluye cuatro subgrupos: M (*main*), O (*outlier*), N (*non-M*, *non-O*) y P, que tienen diferente distribución geográfica pero todos producen síntomas clínicos similares; asimismo, el grupo M se subdivide en 9 subtipos (A-J) (Vallari et al., 2011).

B. Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud estimó para el finales del 2016, 36.7 millones de personas viviendo con HIV, 20.9 millones de personas en tratamiento antirretroviral. La expansión del acceso al tratamiento antirretroviral ha contribuido a reducir el número de personas que muere por complicaciones relacionadas al sida, especialmente desde el 2004 y 2005 (WHO, 2018).

En Guatemala, la notificación de casos de HIV avanzado (sida) inició en 1984 con 2 casos masculinos, mientras que para 1986 se habían notificado ya 3 casos femeninos. El 33% de los casos (7424/22647) fue notificado en los primeros 20 años de la epidemia en Guatemala, en tanto que el resto (15,196/22,647) se ha notificado en los últimos 6 años, debido a la incorporación de la vigilancia de HIV. La relación de masculinidad ha sido modificada con el transcurso del tiempo; al principio, se observó entre 5 y 7 hombres por cada mujer mientras que para finales del año 2010 esta relación de masculinidad era de 2:1 (Centro Nacional de Epidemiología, 2011), lo que sugiere la transición de la epidemia de los hombres que tienen sexo con hombres -HSH- hacia la población heterosexual.

La prevalencia reportada en Guatemala se encuentra categorizada en población general y grupos de alto riesgo. En el 2011, la prevalencia reportada de HIV en población de 15 a 49 años fue de 0.79% (Centro Nacional de Epidemiología, 2012). Por otra parte, en hombres que tienen sexo con hombres la prevalencia estimada en diferentes estudios ha sido de 11.5% (MSPAS, 2003), 7.6% (Vision Mundial, 2010) y 8.9%. Así mismo, la prevalencia en trabajadoras comerciales del sexo ha sido de 8.7% (MSPAS, 2003), 3.8% (Vision Mundial, 2010) y 1.2%, con respecto a transgénero femenino la prevalencia estimada fue de 23.9% (Morales-Miranda y otros, 2013), lo cual sugiere que la epidemia permanece concentrada en grupos de mayor riesgo: Hombres que tienen sexo con otros hombres, mujeres transgénero, y trabajadores comerciales del sexo.

C. Tratamiento antiretroviral

Los avances en la terapia antirretroviral han revolucionado el manejo y diseminación de epidemias regionales (Palella et al., 1998). Actualmente, la combinación de varios agentes antirretrovirales denominados "Tratamiento Antiretroviral de Gran Actividad –TARGA-", han sido altamente efectivos en

reducir la viremia plasmática, permitiendo retrasar la progresión clínica (Chiasson et al., 1999). Previo a la introducción de terapias combinadas de antirretrovirales, la historia natural del desarrollo de infecciones oportunistas se encontraba extensamente documentada. Sin embargo, a pesar de estos avances en el tratamiento antirretroviral algunos tratamientos aún fallan, siendo una de las principales causas del fracaso el desarrollo de la resistencia (Parikh & Mellors, 2012). Los fármacos antirretrovirales son agrupados en familias según los mecanismos de acción, los cuales se resumen a continuación.

- Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa –INTR-

Abacavir –ABC-	Emtricitabina –FTC-
Lamivudina -3TC-	Tenofovir –TDF-
Zidovudina –AZT-	Estavudina -d4T-
Didanosina –ddI-	

- Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa -INNTR-

Efavirenz –EFV-
Nevirapina –NVP-
Etravirina -ETV-

- Inhibidores de la proteasa –IP-

Atazanavir –ATZ-+ Ritonavir -LPV/r-	Saquinavir SQV-+ Ritonavir -LPV/r-
Fosamprenavir -FPV-	Tipranavir -TPV-
Indinavir-IDV-	Amprenavir –APV-
Lopinavir + Ritonavir -LPV/r-	Darunavir-DRV-+ Ritonavir -LPV/r-
Nelfinavir-NFV-	

- Inhibidores de fusión

Enfuvirtida -T20-	Inhibidores de receptor CCR5
	Maraviroc

- Inhibidores de la integrasa

Raltegravir

1. Inicio de tratamiento

En Guatemala, para el inicio del tratamiento antirretroviral se debe realizar una evaluación basal tomando en cuenta la clínica del paciente y los laboratorios de rutina disponibles, es decir recuento de linfocitos TCD4+ y Carga Viral –CV-. Como esquema de primera línea se utiliza 2 INTR (generalmente TDF y FTC) y 1 INNRT (EFV o NVP) (Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS, VIH y Sida, 2013). Los criterios a seguir son los siguientes

Cuadro No. 1.

Criterios para inicio de tratamiento antirretroviral

Clínica	Comentario	CD4
Presencia de infecciones o tumores oportunistas de SIDA	Según clasificación CDC (columna C). Tratar la infección oportunista e iniciar lo antes posible el TARGA	Cualquiera ^a
Con o sin síntomas	--	≤ 500
Con o sin síntomas	Coinfección por hepatitis B y otras condiciones clínicas asociadas al VIH que comprometen la vida del paciente	Cualquiera
Mujer embarazada, con o sin síntomas	TARGA luego de 14 semanas de gestación	Cualquiera
Con o sin síntomas	Conteo de linfocitos totales menor a 1200 en hematología.	No disponible
Con o sin síntomas	Pacientes con descenso en el conteo de linfocitos CD4 mayor al 30% con respecto al conteo anterior, no mayor de 6 meses.	Cualquiera

a: la cantidad de células TCD4+ puede ser cualquier valor.

Fuente: Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS, VIH y Sida, 2013

2. Resistencia

La extrema variabilidad y la alta tasa de evolución del HIV favorecen el desarrollo de la resistencia. Sin duda, este virus se caracteriza por un alto grado de variabilidad genética dentro de las personas infectadas. Lo anterior se puede explicar por el hecho que la población de virus presente en un

tiempo específico en la persona infectada, consiste en una mezcla heterogénea de cepas denominadas *cuasiespecies* (Chabria, Gupta, & Kozal, 2014).

La heterogeneidad de las cuasiespecies se debe a sus diferentes propiedades antigénicas y fenotípicas. Los variantes compiten entre ellas mismas por sobrevivencia y propagación. El crecimiento predominante de una cepa en particular se encuentra definido, principalmente, por la adaptación relativa a un determinado ambiente, factor importante en el desarrollo de la resistencia. El fracaso terapéutico es el resultado del escape de mutantes que tienen una ventaja selectiva al régimen antirretroviral, los cuales se convierten en predominantes en la población permiten incrementar la producción viral y eventualmente conducen al fracaso terapéutico (Tang & Shafer, 2012). Por lo tanto, identificar y comprender la resistencia del HIV permite a los trabajadores de la salud evitar la actividad mínima de algunos antiretrovirales y utilizar aquellos que demuestren una actividad óptima (Haupts et al., 2003).

La resistencia primaria o transmitida, es aquella que se presenta en pacientes que no han recibido aún tratamiento antirretroviral, la cepa infectiva posee mutaciones asociadas a resistencia; en la actualidad, se habla más bien de resistencia transmitida. Por otra parte, la resistencia secundaria o adquirida es aquella que surge en el contexto de un paciente en terapia antirretroviral, generada por la presión selectiva de los antirretrovirales (Afani S & Gallardo O, 2011).

3. Tratamiento de segunda línea

El tratamiento de segunda línea a nivel nacional incluye dos INTR (Abacabir + lamivudina, Abacabir + didanosina, zidovudina + didanosina, didanosina + lamivudina o tenofovir + lamivudina), con un IP (Lopinavir o Saquinavir) con ritonavir en dosis subterapéuticas. Estas combinaciones permiten que

aquellos pacientes que desarrollaron resistencia a esquemas de primera línea puedan alcanzar supresión virológica (Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS, VIH y Sida, 2013).

4. Tratamiento de tercera línea

Según la guía nacional, el tratamiento para pacientes en quienes ha fallado al tratamiento de segunda, este debe ser individualizado, se tiene como requisito el análisis y recomendaciones del comité de fármaco resistencia y haber realizado una prueba genotípica de resistencia. Los esquemas pueden contener los siguientes antiretrovirales: Darunavir (IP), Maraviroc (inhibidor de receptor CCR5) y Raltegravir (inhibidor de la integrasa) (Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS, VIH y Sida, 2013).

5. Parámetros para modificar el tratamiento

a) Fracaso clínico

Se refiere a la progresión de la infección por el HIV debido a la aparición de nuevas enfermedades de la clasificación definitorias de Sida, a pesar de recibir tratamiento antirretroviral (Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS, VIH y Sida, 2013).

b) Fracaso virológico

El fracaso virológico es definido como el fallo para disminuir los valores de carga viral; por ejemplo, no alcanzar valores menores a 25 copias/ml después de 6-12 meses de iniciada la TARGA o dos mediciones consecutivas de carga viral mayores a 400 copias/ml después de haber alcanzado valores menores de 25 copias/ml (Costiniuk, Sigal, Jenabian, Nijs, & Wilson, 2014). De acuerdo a la guía nacional, es definido como:

- i. La presencia de carga viral mayor a 1000 copias/ml luego de 6 meses de iniciado el tratamiento.

- ii. La presentación de incremento después de haber alcanzado niveles indetectables, comprobado en dos controles consecutivos no mayores de 1 mes de diferencia (Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS, VIH y Sida, 2013).
- c) Fracaso inmunológico
- Según la definición de la guía nacional:
- i. Es una caída progresiva del recuento de linfocitos TCD4+ al nivel basal o inferior, a pesar del tratamiento antirretroviral;
 - ii. Valores persistentes de CD4 inferiores a 100 cel/mm³
 - iii. La caída del recuento de linfocitos TCD4+ mayor del 50% del conteo previo (Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS, VIH y Sida, 2013).

D. Genotipo

La prueba permite la secuenciación de regiones de la transcriptasa reversa y la proteasa, codificado en el gen *pol* del VIH para identificar mutaciones asociadas a la resistencia de fármacos, generalmente inhibidores nucleosídicos, no nucleosídicos y de la proteasa (Grant et al., 2003).

El test genotípico de resistencia ha sido recomendado para evaluar la resistencia del HIV a los medicamentos y guiar el tratamiento en pacientes con fracaso terapéutico. La significancia clínica de la resistencia a los antirretrovirales en el HIV se encuentra ampliamente establecida (Punyacam, Iemwimangsa, Chantratita, Sukasem, & Sungkanuparph, 2012). Los pacientes tratados con medicamentos para los cuales sus aislamientos indicaron una resistencia en el ensayo de genotipo presentan menos probabilidades de alcanzar una respuesta virológica (Japour et al., 1995). Por el contrario, el uso de fármacos para los que se predice que el virus sea susceptible aumenta la probabilidad de restablecer el control virológico en

pacientes en quienes fracasaron los regímenes de tratamiento anteriores (DeGruttola et al., 2000).

E. Unidad de atención Integral de VIH e infecciones crónicas del Hospital Roosevelt, “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”

Es la división de seguimiento por consulta externa de la unidad de Enfermedades Infecciosas del departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala, con especial énfasis en la atención integral a pacientes que viven con HIV.

En el año 2000, se iniciaron conversaciones con la organización de ayuda humanitaria: Médicos sin Fronteras Suiza, para brindar acceso a la terapia antirretroviral de alta eficacia, en el contexto de atención integral, a pacientes con diagnóstico de VIH: así se logró brindar acceso al tratamiento a 100 pacientes; esta colaboración permitió mejorar la calidad de vida de muchos enfermos de sida, que de otra manera habrían fallecido. El período de colaboración de Médicos sin Fronteras permitió, entre 2001-2004 y un periodo de transición de apoyo logístico 2004-2005, brindar acceso a la terapia antirretroviral a más de 650 personas, de las cuales 525 estaban vivas al momento del traspaso de responsabilidades al Hospital Roosevelt, al Ministerio de Salud y Asistencia Social –MSPAS- y el Programa Nacional de Sida –PNS- en 2006.

Según estimaciones de la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas para el primer semestre del año 2018, se tienen a 10511 pacientes diagnosticados a lo largo de los años de actividad de la unidad, de ellos 4608 se encuentran activos y acuden regularmente a seguimiento. Existen 4587 pacientes en tratamiento antirretroviral y 21 sin tratamiento. Los pacientes con tratamiento se encuentran en la siguiente proporción: 89.6% (4114) en tratamiento de primera línea, 8.13% (373) en tratamiento de segunda línea y 2.18% (100) en tratamiento de tercera línea.

F. Estudios sobre resistencia en Guatemala

En Guatemala, se han publicado estudios que evalúan la resistencia genotípica al HIV, los cuales abarcan resistencia primaria y secundaria, principalmente por el hospital Roosevelt con apoyo del Instituto de Enfermedades Respiratorias –INER- de México.

Respecto a la resistencia transmitida, en países con recursos limitados como Guatemala, con la reciente introducción de un amplio acceso a la terapia antirretroviral, se había estimado una prevalencia relativamente baja de la fármaco resistencia transmitida o primaria (TDR por sus siglas en inglés). Al analizar 1084 muestras, se obtuvo prevalencia de resistencia general de 7,3%, asociada principalmente a los INNTR (4.9%), seguida de 1.8% de INTR y 1.0% para los IP, lo cual representa un nivel de resistencia intermedio (Avila-Ríos et al., 2015).

Un estudio llevado a cabo en el hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala, que investigó sobre la resistencia secundaria, evidenció 83% de resistencia en primer fallo y 75% en fallo múltiple, con 70% de resistencia a INNTR (Mendizábal-Burastero et al., 2013). En tanto en el Hospital General San Juan de Dios de la ciudad de Guatemala, se reportó 68% de resistencia secundaria, distribuida por familia de ARV de la siguiente manera: 88.2% para INNTR, 70.5% para INTR y 17.6% para IP (Samayoa, Moller, Medina, Arathoon, & Lau-Bonilla, 2014). Es necesario mencionar que estos estudios muestran datos de prevalencia de resistencia de manera global y estratificada por familias de antirretrovirales. Sin embargo, la evolución que han presentado los pacientes continúa siendo un tema que necesita investigarse

III JUSTIFICACIÓN

El uso de pruebas genotípicas se ha convertido en el estándar recomendado para establecer la susceptibilidad del HIV al tratamiento antirretroviral, tanto para aquellos pacientes vírgenes al tratamiento como para aquellos bajo terapia antirretroviral altamente activa, que experimentan una supresión subóptima de la replicación viral con el régimen terapéutico actual (Hirsch, Gánthard, Schapiro y otros 2008).

En Guatemala, la prueba es utilizada principalmente para evaluar a pacientes que se encuentren en fracaso virológico (Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS, 2013), lo cual representa alrededor del 10% de la población bajo tratamiento en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”.

Desde el año 2008, en esta unidad, el cambio de tratamiento en pacientes con fracaso virológico se ha basado en la prueba genotípica de resistencia; sin embargo, no se ha evaluado el impacto de esta intervención en la evolución clínica de los pacientes. En este contexto, se realizó la presente investigación para evaluar el pronóstico de la cohorte de pacientes que estuvo en fracaso virológico durante los años 2008 a 2014, con seguimiento por un período de 18 meses posterior a la modificación del tratamiento guiado por el perfil de resistencia. La información obtenida muestra los primeros resultados a nivel nacional sobre la evolución clínica de los pacientes con fracaso virológico en quienes su intervención terapéutica se ha basado en pruebas de resistencia farmacológica; esta información es útil para determinar la necesidad de continuar realizando esta prueba de laboratorio y la gestión de medicamentos de nueva generación, para alcanzar la supresión virológica en pacientes con perfiles de resistencia complejos.

IV OBJETIVOS

A. General

Establecer el pronóstico de pacientes viviendo con VIH en fracaso virológico, después de intervención terapéutica basada en la prueba genotípica de resistencia a través de evaluación de la supresión virológica

B. Específicos

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas de los participantes del estudio.
2. Describir el perfil de resistencia de pacientes que evidenciaron resistencia.
3. Estimar la proporción de tratamientos modificados basados en la prueba de resistencia y su asociación con la supresión virológica.
4. Determinar la proporción de éxito en pacientes con primer fallo y fallo múltiple, a través de cuantificación de ARN HIV-1 a los 6, 12 y 18 meses.
5. Describir los cambios en los recuentos de linfocitos TCD4+

V METODOLOGÍA

A. Unidades de análisis

Pacientes que viven con VIH que asistieron a la Unidad de Atención Integral del VIH e infecciones crónicas del Hospital Roosevelt “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” y se encontraban con terapia antirretroviral, pero que mostraron una supresión subóptima de la carga viral (Fracaso virológico); por tal motivo, se les realizó la prueba genotípica de resistencia y evidenciaron resistencia al menos a un medicamento dirigido hacia la región de la transcriptasa inversa o de la proteasa.

El estudio contempló 99 pacientes en el período 2008-2014.

1. Criterios de inclusión

- i. Paciente que se encuentra en fracaso virológico (carga viral > 1000 copias/mL)
- ii. Paciente con evidencia de resistencia en prueba genotípica.
- iii. Paciente mayor de 18 años.
- iv. Paciente se mantuvo vinculado a la unidad 18 meses después de haberse evaluado el perfil de resistencia.

B. Recursos

1 Recursos institucionales

1.1 Instalaciones de la Unidad de Atención Integral del VIH e infecciones crónicas del Hospital Roosevelt “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”

2 Recursos físicos

2.1 Material de Oficina

- 2.1.1 Hojas de papel bond
- 2.1.2 Lapiceros
- 2.1.3 Computadora

2.1.4 Impresora

2.2 Expedientes de pacientes

2.3 Bases de datos

Bases de datos pertenecientes al laboratorio que permitan completar información en caso de no encontrarse en el expediente.

El sistema de manejo de antiretrovirales en Guatemala, MANGUA.

C. Pruebas de laboratorio

Se recopiló los datos de estudios de laboratorio realizados a los pacientes de acuerdo al anexo A, de los siguientes laboratorios.

1. Recuento de linfocitos TCD4+

Se realizó mediante la metodología de citometría de flujo en el equipo FACSCount de Becton-Dickinson de acuerdo a las indicaciones del fabricante (Becton-Dickinson, New Jersey, USA).

2. Determinación de Carga Viral plasmática

La determinación de carga viral para el seguimiento virológico de los pacientes se realizó por medio de la metodología COBAS Ampliprep/ COBAS Taqman (Roche Diagnostics, CA), de acuerdo a las especificaciones del fabricante.

3. Prueba de resistencia

Se realizó por diversas instituciones y diferentes metodologías, se incluyeron resultados obtenidos por medio de la técnica Virco (Virco Laboratories), Viroseq HIV-1 Genotyping (Abbott, Wiesbaden, Germany), Trugene HIV-1 Genotyping (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany).

D. Diseño de Investigación

1. Tipo de estudio

Estudio descriptivo retrospectivo.

E. Elaboración de base de datos

Los datos fueron recolectados principalmente del expediente del paciente, según formato creado para esta investigación (anexo A), el cual contiene características sociodemográficas y clínico epidemiológicas de los participantes del estudio, así como las variables de interés. Además, se utilizó la base de datos del área de genotipaje “Base de Resistencia” en la cual se han recopilado los resultados de pacientes a quienes se les había realizado la prueba de resistencia.

F. Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para la cuantificación de características clínicas y epidemiológicas. El perfil de resistencia se muestra en porcentajes. Se calculó porcentaje para las mediciones de supresión viral y fracaso virológico con intervalo de confianza de poblaciones al 95%. Se evaluó la asociación de la supresión viral con sexo, cambio de tratamiento y tipo de paciente (primer fallo o fallo múltiple) utilizando la prueba estadística de J_i^2 . Se comparó la diferencia entre el recuento de linfocitos TCD4+ en pacientes con supresión viral y fracaso virológico con la prueba U de Mann-Whitney. Se trabajó con 5% de significancia. Se utilizó Excel de Microsoft Office 2013 y SPSS 25 para elaborar tablas y gráficas.

G. Consideraciones éticas

En este estudio no se utilizó consentimiento informado, dado que se limitó a la revisión retrospectiva de registros médicos, en el cual no se utilizaron identificadores personales y ningún paciente fue expuesto a riesgo. Sin embargo, esta investigación cuenta con la aprobación del comité de docencia del Hospital Roosevelt.

VI RESULTADOS

Con el propósito de establecer el pronóstico de los pacientes que se encontraban en fracaso virológico, se incluyó a 99 pacientes que evidenciaron resistencia en la prueba genotípica al menos a un antirretroviral dirigido contra la región de la transcriptasa inversa o de la proteasa. Durante el período 2008-2014 se le realizó la prueba de resistencia a 157 pacientes. Sin embargo, 40 pacientes (25.47%) no se incluyeron por los siguientes motivos: 22 pacientes (55%) dejaron de asistir a sus consultas por diversas causas, 5 pacientes (12.5%) fueron trasladados a otra unidad de atención integral y 13 pacientes (32.5%) fallecieron. Así mismo, 18 pacientes (11.46%) no mostraron resistencia.

Las características que presentaron los pacientes al momento de realizar la prueba de resistencia son las siguientes: 55 eran hombres (5.55%), 44 mujeres (44.44%) y 1 transexual (1.01%). 5 mujeres (8.93%) se encontraban en período de gestación. La mediana en la edad fue de 35 años (IQR 31-43). Los pacientes tenían una mediana de 4.5 (IQR 2.9-6.4) desde que iniciaron el tratamiento antirretroviral. El recuento de linfocitos TCD4+ se presenta en los siguientes grupos: 34 pacientes (34.34%) presentaron un recuento <100 cel/ul, 32 pacientes (32.32%) en el rango de 101-199 cel/ul, 30 pacientes (30.30%) entre 200-499 cel/ul y solamente 3 pacientes (3.03%) mostraron recuento mayor a 500 cel/ul. Con respecto a la carga viral, el 66.67% presentó carga viral entre 1,000-100,000 copias/ml y 33.33% una carga viral >100,000 copias/ml. Para 42.42% de los pacientes este representaba el primer fallo mientras que para el 57.58% era un fallo múltiple (Tabla 1).

Tabla No.1
Características demográficas y clínicas al momento de realizar prueba de resistencia (n=99).

Característica	n	%, IQR
Género		
Hombres	55	55.55
Mujeres	44	44.44
Transexuales	1	01.01
Edad en años (Mediana y IQR)	35	31, 43
Embarazadas	5	08.93
Años de Tratamiento (Mediana y IQR)	4.5	2.9, 6.4
< 3 años	25	26.04
3-5 años	28	29.17
> 5 años	43	44.79
Linfocitos TCD4+ (células/μL)		
≤ 100	34	34.34
101-199	32	32.32
200-499	30	30.30
≥ 500	3	03.03
Carga viral (copias/ml)		
1000-100,000	66	66.67
$\geq 100,000$	33	33.33
Tipo de Fallo		
Fallo Múltiple	42	42.42
Primer Fallo	57	57.58

Los pacientes procedían principalmente de Guatemala y Escuintla y representaron el 75.76% de los paciente incluidos en esta investigación. Es importante mencionar que, en este estudio, el 68% del país se encuentra representado debido a que hay pacientes de 15 departamentos de Guatemala, de acuerdo a la tabla No. 2.

Tabla No.2.
Departamento de residencia de pacientes al momento de realizar prueba de resistencia (n=99)

No.	Departamento	n	%
1	Guatemala	56	56.57
2	Escuintla	19	19.19
3	Jutiapa	4	4.04
4	San Marcos	3	3.03
5	Alta Verapaz	2	2.02
6	Baja Verapaz	2	2.02
7	Quiché	2	2.02
8	Santa Rosa	2	2.02
9	Suchitepéquez	2	2.02
10	Totonicapán	2	2.02
11	Chimaltenango	1	1.01
12	El Progreso	1	1.01
13	Izabal	1	1.01
14	Retalhuleu	1	1.01
15	Sololá	1	1.01
	TOTAL	99	100.00

El perfil de resistencia muestra que dentro de los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa –INTR- los antirretrovirales –ARVs- que se encuentran afectados en mayor medida con referencia al alto nivel de resistencia -ANDR- son FTC y 3TC cada uno con 68%, seguidamente se encuentra ABC 36% y ddl 30%. Los ARVS menos afectados son AZT 10%, TDF 16% y D4T 11%. Con relación a los Inhibidores No Nucleosidos de la Transcriptasa Reversa –INNTR- muestran los siguientes porcentajes de ANDR: NVP 82%, EFV 73%, DLV 21%, RPV 14% y ETR 7%. Los IPs muestran los siguientes porcentajes de ANDR: NFV 7%, FPV 3%, IDV 3%, ATV 3%, SQV 2% y LPV 2%. Por otra parte, DRV y TPV no muestran ANDR (Gráfico 1)

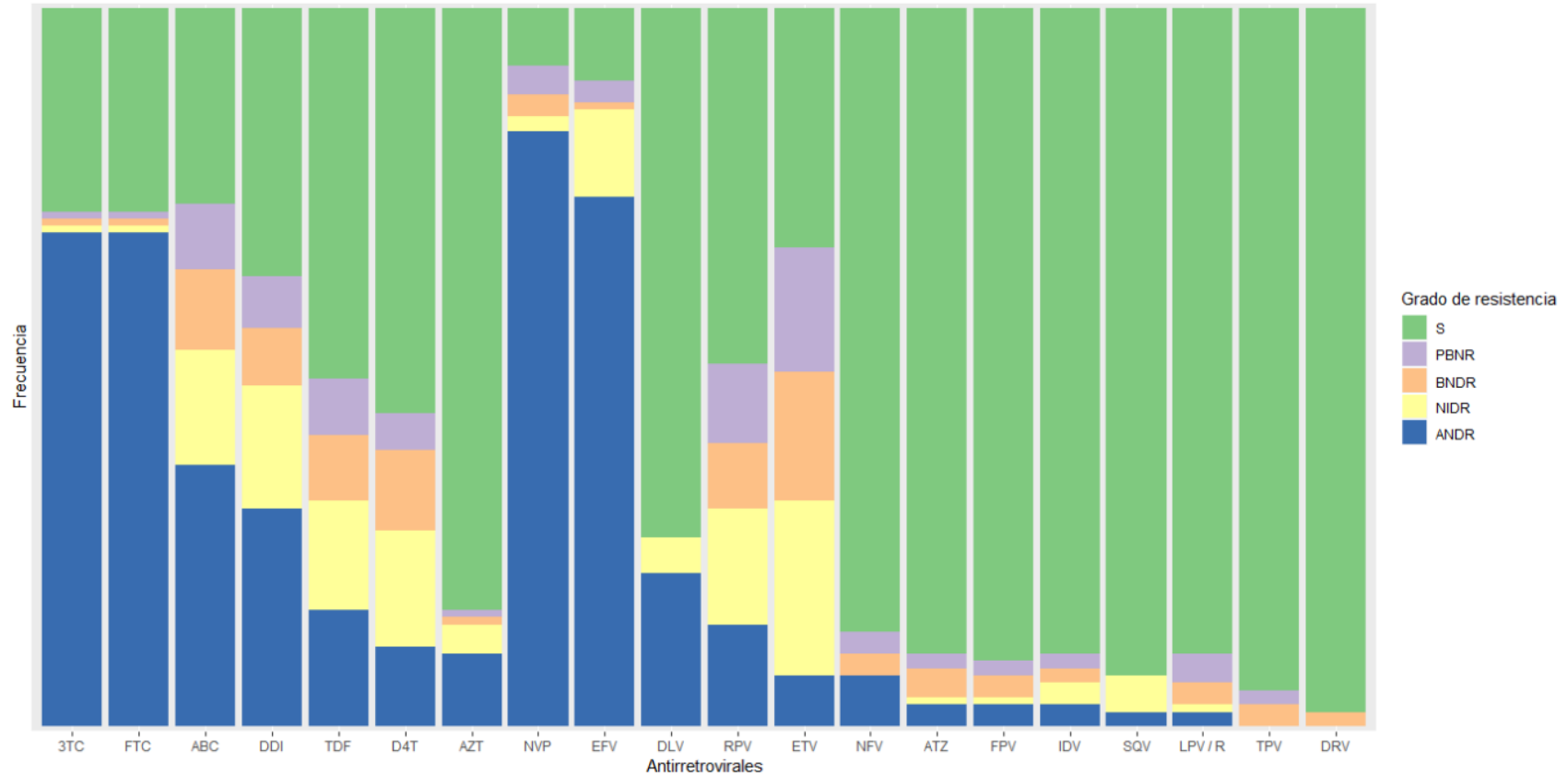


Gráfico No.1. Perfil de resistencia del VIH-1 en pacientes con fracaso virológico 2009-2014, n=99. ANDR: alto nivel de resistencia; NIDR: nivel intermedio de resistencia; BNDR: bajo nivel de resistencia; PBNR: posible bajo nivel de resistencia; 3TC: lamivudina; FTC: emtricitabina; ABC: abacavir; DDI: didanosina; TDF: tenofovir; D4T: estavudina; AZT: zidovudina; NVP: nevirapina; EFV: efavirenz; DLV: delavirdina; RPV: rilpivirina; ETR: etravirina; NFV: nelvinavir; ATV: atazanavir; FPV: fosamprenavir; IDV: indinavir; SQV: saquinavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; TPV: tipranavir; DRV: darunavir

La supresión virológica, carga viral menor de 1000 copias/ml, se alcanzó en el 68.5% (IC 95%: 57.8-77.9) de la población a los 6 meses, después de haber evaluado el resultado de la resistencia y decidir si se modificaba el tratamiento, a los 12 meses fue de 68.4% (IC 95% 58.0-77-5) y a los 18 meses fue de 64.1 (IC 95% 53.4-73.8), Tabla 3.

Tabla No.3.

Supresión virológica a los 6, 12 y 18 meses de seguimiento en pacientes con evidencia de resistencia (n=99).

HIV-RNA Copias/mL	Meses								
	6			12			18		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
< 1,000	61	68.5	57.8-77.9	65	68.4	58.0-77-5	59	64.1	53.4-73.8
> 1,000	28	31.4	22.0-44.1	30	31.5	22.4-41.9	41	33	26.1-46.5
Sin dato	10	--	--	4	--	--	7	--	--

Al evaluar los factores asociados a la supresión viral se observa que de los pacientes a quienes se les modificó el tratamiento basado en la prueba de resistencia, 97.97%, alcanzaron supresión viral en mayor proporción que aquellos a quienes no se les modificó el tratamiento; a los 6 meses (71.4% contra 20%, p 0.016), a los 12 meses (72.7% contra 14.3%, p 0.001) y a los 18 meses (68.2% contra 14.3%, p 0.004). En relación al sexo, el grupo masculino mostró mayor porcentaje de éxito en cada medición: a los 6 meses (72.9% contra 63.4%, p 0.336); a los 12 meses (72.2% contra 63.4%, p 0.36) y a los 18 meses (71.2% contra 55.0%, p 0.109). Por otra parte, aquellos pacientes que experimentaron primer fallo mostraron mayor éxito comparados con los que cursaban por un fallo múltiple a los 6 meses (73.1% contra 62.2%, p 0.274), a los 12 meses (74.5% contra 60%, p 0.132) y a los 18 meses (71.7% contra 53.8%, p 0.078), Tabla 4.

Tabla No. 4.
Factores asociados con la supresión viral de pacientes que presentaron fracaso virológico (n=99)

	6		Meses 12		18	
	η (%)	Valor p	η (%)	Valor p	η (%)	Valor p
Tratamiento modificado						
No	1 (20.0)	0.016	1 (14.3)	0.001	1 (14.3)	0.004
Sí	60 (71.4)		64 (72.7)		58 (68.2)	
Sexo						
Femenino	26 (63.4)	0.336	26 (63.4)	0.36	22 (55.0)	0.109
Masculino	35 (72.9)		39 (72.2)		37 (71.2)	
Tipo de Fallo						
Múltiple	23 (62.2)	0.274	24 (60.0)	0.132	21 (53.8)	0.078
Primer	38 (73.1)		41 (74.5)		38 (71.7)	

El recuento de linfocitos TCD4+ se comparó entre el grupo que alcanzó la supresión virológica y aquellos que continuaron en fracaso virológico. A los seis meses, la mediana de los pacientes con supresión virológica fue de 221 cel/ul (IQR 157, 334) contra 128 (IQR 45, 268), a los doce meses 302 cel/ul (IQR 211, 426) contra 150 cel/ul (IQR 65, 190) y a los dieciocho meses 345 cel/ul (IQR 235, 489) contra 147 cel/ul (IQR 47, 188), en cada una de las tres mediciones $p < 0.05$. Tabla 5, Gráfico 2.

Tabla No.5.
Variación en el recuento de linfocitos TCD4+ en pacientes con supresión virológica y fracaso virológico a los 0, 6, 12 y 18 meses de seguimiento. (n=99)

Mes	Supresión virológica		Fracaso virológico		Valor p
	Mediana (n)	IQR	Mediana (n)	IQR	
00	152 (61)	78, 252	110 (28)	21, 208	0.100
06	221 (58)	157, 334	128 (28)	45, 268	0.012
12	302 (62)	211, 426	150 (30)	65, 190	0.000
18	345 (59)	235, 489	147 (32)	47, 188	0.000

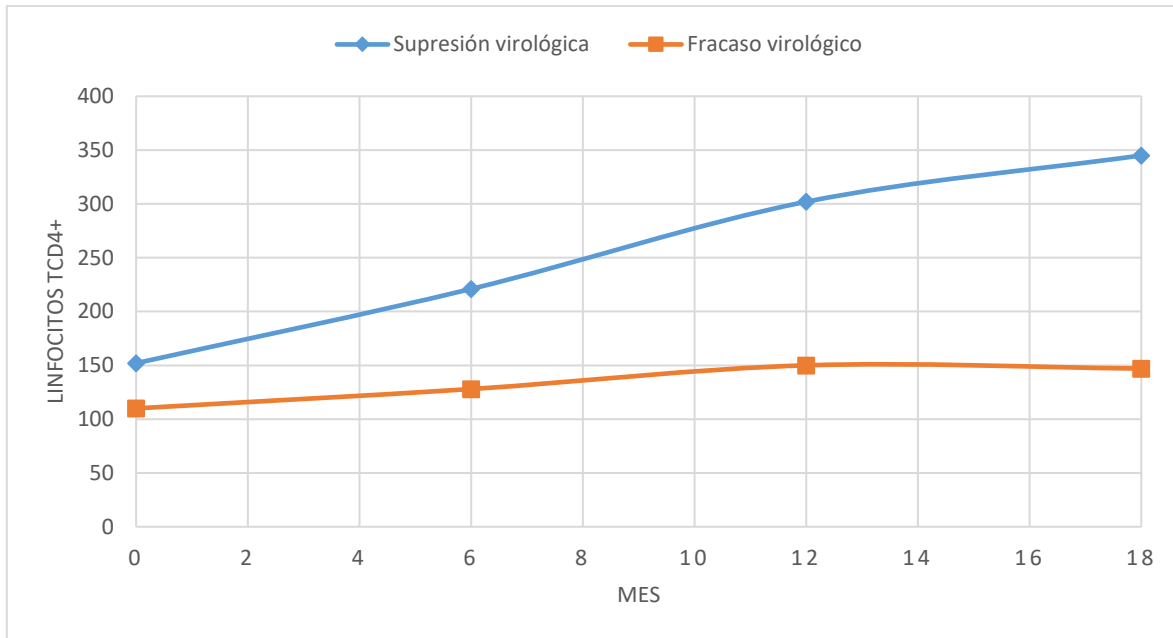


Gráfico No. 2. Variación en el recuento de linfocitos TCD4+ en pacientes con fracaso virológico y supresión virológica a los 0, 6, 12 y 18 meses de seguimiento. Se observa la diferencia en la mediana del recuento de linfocitos TCD4+ en el grupo con supresión virológica (CV < 1,000 copias/ml) y con fracaso virológico (CV > 1,000 copias/ml).

VII DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este es un de los primeros estudios a nivel nacional que evalúa el pronóstico de pacientes en fracaso virológico con evidencia de resistencia a inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTR), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTR) o inhibidores de proteasa (IP). Estudios previos han brindado información importante acerca de mutaciones, perfiles y porcentajes de resistencia en la población de Guatemala que son la base para la presente investigación (Mendizábal-Burastero et al., 2013; Samayoa et al., 2014). En este sentido, se encontró que al modificar el tratamiento con base en el nivel de resistencia, 68% de la población estudiada tiene un buen pronóstico por presentar supresión virológica al final del seguimiento retrospectivo de dieciocho meses (p 0.016).

Las principales características demográficas y clínicas de los pacientes que se encontraban en fracaso virológico muestran que tanto hombres como mujeres se encuentran afectadas en similar proporción y habían estado bajo tratamiento alrededor de 4.5 años (mediana). Es importante resaltar que el 66% tenía un recuento de linfocitos TCD4+ inferior a 200 cel/ul, lo cual implica que se encontraban susceptibles a diversas infecciones oportunistas y requerían inmediatamente un tratamiento efectivo para controlar la infección por VIH (Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2013). Así mismo, 42% de los pacientes había fallado al menos a un esquema previo.

Diversos factores pueden contribuir al fracaso virológico, es decir presentar carga viral mayor de 1000 copias/ml en presencia de tratamiento antirretroviral, dentro de los que se puede mencionar la alta variabilidad genética del virus y la adherencia inadecuada al régimen terapéutico, entre otros (Boden et al., 1999). En este estudio, el perfil de resistencia evidenció 68% de resistencia a FTC y 3TC, menor a la reportada en otros estudios latinoamericanos pero dentro los rangos esperados por ser antirretrovirales incluidos dentro de los esquemas de primera

línea y utilizados desde que se introdujo la terapia antirretroviral en el país. De manera similar, se detectó ANDR a EFV 73% y NVP 82%, los cuales también forman parte del esquema de primera línea a nivel nacional y poseen una baja barrera genética; es decir, requieren menor cantidad de mutaciones, incluso una, para generar resistencia (Delaugerre, 2010) (MSPAS, 2013). Los porcentajes son similares al 80.9% reportado en Argentina (Mendoza et al., 2016). En comparación, los IPs muestran niveles inferiores de resistencia: NFV 7%, FPV 3%, IDV 3%, ATV 3%, SQV 2% y LPV 2%. Esta familia de antirretrovirales ha sido reservada para esquemas de segunda y tercera línea; además, tienen una barrera genética mayor a los inhibidores de la transcriptasa inversa y, por lo tanto, requieren mayor cantidad de mutaciones para generar resistencia y generalmente no presentan resistencia cruzada (Delaugerre, 2010) (MSPAS, 2013). Esto indica que los IPs continúan siendo una opción terapéutica para esta cohorte; sin embargo, requieren ser combinados con dos antirretrovirales para tener un efecto óptimo. De ellos, no pueden ser la mayoría de los inhibidores de la transcriptasa inversa por los altos niveles de resistencia que se muestran en el perfil de resistencia, además de la resistencia cruzada que se reporta en la literatura en estas familias de antirretrovirales (Delaugerre, 2010).

Lo anterior evidencia la necesidad de generar nuevos esquemas de primera línea basados en medicamentos que tengan una alta barrera genética como lo recomiendan la actualizaciones de guías internacionales, en las cuales se ha incluido al Dolutegravir, un inhibidor de la integrasa (Rathbun, Lockhart, Miller, & Liedtke, 2014; Pérez-Molina et al., 2018). En el presente estudio no se hace referencia a las mutaciones asociadas a resistencia dado que el objetivo era evaluar el pronóstico de los pacientes a través de la supresión viral; los porcentajes de resistencia se muestran para evidenciar esa presencia.

La supresión virológica es fundamental en el control de la epidemia de VIH; por tal razón, la estrategia de ONUSIDA estipula claramente que el 90% de las personas que se encuentran en TARV deberían tener carga viral indetectable (Unaid, 2014).

En la población que se describe en este estudio, que ha experimentado fracaso virológico, es necesario llevar a cabo acciones que permitan acortar la brecha para alcanzar el 90% y tener un mejor pronóstico, debido a que a los seis y doce meses después de haber evaluado el perfil de resistencia y haber realizado los cambios en el tratamiento para incluir antirretrovirales a los que el virus fuera susceptible, se observó que solamente 68% presentaba buen pronóstico, basado en la supresión virológica, mientras que a los dieciocho meses este disminuyó a 64%. Similar situación ha ocurrido en cohortes de pacientes que inician TARV por primera vez, donde el 23% mostró carga viral detectable (≥ 400 copias/ml) 14 meses después de haber iniciado tratamiento (Huong, Bannister, Phong, Kirk, & Peters, 2011). Así mismo, en una cohorte chilena con más de 6 años de seguimiento se observó que solamente 74% de los pacientes mantenía supresión viral en su última visita, este patrón se observa en diversas cohortes (Huong et al., 2011). Por tal motivo, la OMS recomienda sesiones de adherencia, al observar que la primera carga viral es mayor a 1000 copias/ml, lo que ha evidenciado que puede contribuir a que hasta 70% de estos pacientes alcancen la supresión virológica (World Health Organization, 2014). Así mismo, el hecho de utilizar fármacos de baja barrera genética dentro del esquema de primera línea, aunado al tiempo que permanecen los pacientes en los regímenes fallidos mientras se obtiene el perfil de resistencia, conduce a la selección de mutaciones primarias y secundarias que generan resistencia (Wolff, Cortés, Shepherd, Beltrán, & Chilean AIDS Cohort Study Group, 2010) (Yang et al., 2015).

Un factor importante para tener un buen pronóstico es el cambio en el tratamiento antirretroviral como lo muestran los hallazgos de este estudio, en donde el grupo al cual se le modificó el tratamiento evidenció mayor éxito con relación a aquellos a quienes no se les modificó el tratamiento por ser susceptibles al régimen terapéutico actual: 71%, 72 %y 68% a los seis, doce y dieciocho meses respectivamente ($p < 0.05$). Estos hallazgos son comparables al estudio aleatorizado *ARGENTA* en el cual se concluyó que el beneficio que provee el uso de la prueba de resistencia en pacientes que habían estado expuestos a varios

esquemas de tratamiento fue a corto plazo (Cingolani et al., 2002).

Otro factor evaluado fue el género; en este sentido, el masculino mostró mayor porcentaje de supresión viral en cada una de las mediciones (72.9%, 72.2% y 71.2%), mientras que el femenino mostró disminución de 63% a 54% en la última medición ($p>0.05$): la razón de esa diferencia no se puede establecer en el presente estudio pero la literatura indica que en pacientes que viven con VIH – PVV- el apoyo social, el uso de drogas de abuso y la enfermedad mental funcionan de manera diferente entre hombres y mujeres. Por ese motivo se debe emplear intervenciones específicas de género para abordar y mejorar los resultados de salud en esta población (Robinson & Knowlton, 2016).

De manera similar, los pacientes que cursaban por primer fracaso virológico mostraron mayor éxito en relación a los de fallo múltiple ($p>0.05$), lo cual evidencia la importancia de evitar que los pacientes generen un segundo fracaso virológico debido a que tienen menos oportunidad de alcanzar y mantener la supresión virológica. Uno de los factores generalmente asociado al fracaso virológico, es la falta de adherencia (Parienti et al., 2008); sin embargo, esto ha cambiado en los últimos años debido a las mejoras en las formulaciones de segunda generación de los INNTR, los IPs y la inclusión de los inhibidores de la integrasa que no requieren los mismos niveles de adherencia para alcanzar la máxima efectividad en el tratamiento, como ocurría con los primeros regímenes (Parienti et al., 2008). Una de las limitaciones en este estudio es no haber evaluado la adherencia para realizar esta estimación.

El pronóstico de los pacientes que viven con VIH depende de la supresión virológica sostenida que permita al sistema inmunológico recuperarse paulatinamente (Boden et al., 1999). Los cambios observados en los recuentos de linfocitos TCD4+ varían con relación a si el paciente alcanzó la supresión viral o se mantuvo en fracaso virológico. La tabla 5 muestra las diferencias entre los grupos y resalta la necesidad de alcanzar la supresión viral dado que éste grupo mostró

mayores recuentos en cada una de las tres mediciones realizadas: 221 cel/ul, 302 cel/ul y 345 cel/ul respectivamente ($p < 0.05$). Diversos estudios han evidenciado este beneficio clínico que se genera al realizar el cambio rápido en el tratamiento basado en el perfil de resistencia, dado que se ha descrito que después de un incremento rápido en los primeros 3-6 meses existe una segunda fase de incremento paulatino (Pakker et al., 1998);(Smith et al., 2003). Por otra parte, el recuento de CD4+ en aquellos pacientes que se encontraban en fracaso virológico dieciocho meses después de la intervención mostraron una mediana de 147 cel/ul (IQR 47, 188), siendo susceptibles a diversas infecciones oportunistas o necesitar tomar profilaxis para evitarlas (Smith et al., 2003). La evidencia del perfil de resistencia sugiere que el tratamiento en el grupo que continuó en fracaso virológico era el apropiado; sin embargo, debe existir factores como la adherencia inadecuada al régimen terapéutico, efectos secundarios, interacciones medicamentosas, entre otras, que deben ser incluidos en futuras investigaciones.

VIII CONCLUSIONES

1. En pacientes que viven con VIH y recibieron tratamiento modificado, con base en la prueba genotípica, se obtuvo un buen pronóstico en 71.4% de la población a los seis meses de seguimiento (p : 0.016), basado en supresión virológica, a los 12 meses fue de 72.7 % (p : 0.001); a los 18 meses fue de 68.2% (p : 0.004),
2. El 55% de la población de estudio eran hombres con una mediana en la edad de 35 años (IQR 31-43), tenían 4.5 años de haber iniciado tratamiento (IQR 2.9-6.4), procedían de 15 departamentos, lo que indica que el 68% del país se encontraba representado. El 66.67% presentó carga viral entre 1,000-100,000, 66% de los pacientes presentó recuentos menores de 200 CD4/mL y 57.58% estaban en fallo múltiple
3. En los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa se encontró 68% de alto nivel de resistencia –ANDR- para FTC y 3TC, 36% ABC y 30% DDI. Los ARVS menos afectados son AZT 10%, TDF 16% y D4T 11%. En los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa 82% para NVP, 73% EFV, 21% DLV, 14% RPV y 7% ETR. Los inhibidores de proteasa muestran los siguientes porcentajes de ANDR: NFV 7%, FPV 3%, IDV 3%, ATV 3%, SQV 2% y LPV 2%. Por otra parte, DRV y TPV no muestran ANDR.
4. Se modificó el 97.97% de tratamientos utilizando como referencia el perfil de resistencia obtenido. En aquellos pacientes en quienes no se modificó el tratamiento se debió a que el virus era sensible al régimen terapéutico actual.
5. En esta población, los pacientes con primer fallo virológico alcanzaron en mayor proporción la supresión virológica en cada una de las tres mediciones al compararlos con los de fallo múltiple ($p > 0.05$); a los seis meses fue de 73.1% contra 62.2%, a los doce meses fue de 74.5% contra 60% y a los dieciocho meses fue de 71.7% contra 53.8%, ($p > 0.05$)

6. Los pacientes que alcanzaron la supresión virológica mostraron recuentos mayores de linfocitos TCD4+ con relación a aquellos que continuaron en fracaso virológico a los seis, doce y dieciocho meses de seguimiento ($p < 0.05$)

IX RECOMENDACIONES

1. El Programa Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y SIDA -PNS- debe adquirir la prueba genotípica de resistencia que contribuya a guiar el cambio en el régimen terapéutico en pacientes que presenten fracaso virológico.
2. Esta unidad debe llevar a cabo intervenciones integrales: talleres de adherencia y seguimiento estrecho por psicología y trabajo social en los pacientes a quienes se les ha modificado el tratamiento por presentar un primer fracaso virológico para que la proporción de pacientes que alcanza la supresión viral aumente en relación a la reportada en esta investigación.
3. El laboratorio debe establecer mecanismos para identificar y notificar oportunamente a pacientes que presenten cargas virales mayores a 1000 copias/ml para que el paciente pueda ser evaluado integralmente tan pronto como sea posible, evitando de esta manera que permanezcan en regímenes fallidos por períodos extendidos.
4. Esta unidad debe reforzar la adherencia, de manera integral, al régimen terapéutico en pacientes que no han fallado al tratamiento con el propósito de evitar que requieran esquemas complejos y la adherencia sea más complicada
5. El PNS debe evaluar la factibilidad de incluir dentro de los esquemas de primera línea medicamentos que presenten una alta barrera genética como han iniciado a recomendar las guías internacionales.
6. El PNS debe gestionar la compra, en mayor medida, de inhibidores de fusión, inhibidores de integrasa y antagonistas de CCR5 debido a que los pacientes continúan fallando al régimen de segunda y tercera línea.

X REFERENCIAS

- Afani S, A., & Gallardo O, A. M. (2011). Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Revista Chilena de Infectología*, 28(No.5), 461–469.
- Ariyoshi, K., Jaffar, S., Alabi, A. S., Berry, N., Schim van der Loeff, M., Sabally, S., & Whittle, H. (2000). Plasma RNA viral load predicts the rate of CD4 T cell decline and death in HIV-2-infected patients in West Africa. *AIDS (London, England)*, 14(No.4), 339–344.
- 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(No.4), 401–411.
- Boden, D., Hurley, A., Zhang, L., Cao, Y., Guo, Y., Jones, E., & Markowitz, M. (1999). HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 282(No.12), 1135–1141.
- Chabria, S. B., Gupta, S., & Kozal, M. J. (2014). Deep Sequencing of HIV: Clinical and Research Applications. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 15, 295-325
- Chiasson, M. A., Berenson, L., Li, W., Schwartz, S., Singh, T., Forlenza, S., & Hamburg, M. A. (1999). Declining HIV/AIDS mortality in New York City. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 21(No.1), 59–64.
- Cingolani, A., Antinori, A., Rizzo, M. G., Murri, R., Ammassari, A., Baldini, F., & De Luca, A. (2002). Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy, 16(No.3), 369–379.
- Clavel, F., Guétard, D., Brun-Vézinet, F., Chamaret, S., Rey, M. A., Santos-

- Ferreira, M. O., & Rouzioux, C. (1986). Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science (New York, N.Y.)*, 233(No.4761), 343–346.
- Costiniuk, C., Sigal, A., Jenabian, M.-A., Nijs, P., & Wilson, D. (2014). Lower baseline CD4 count is associated with a greater propensity towards virological failure in a cohort of South African HIV patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 30(No.6), 531–534.
- DeGruttola, V., Dix, L., D'Aquila, R., Holder, D., Phillips, A., Ait-Khaled, M., & Mellors, J. (2000). The relation between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. *Antiviral Therapy*, 5(No.1), 41–48.
- Delaugerre, C. (2010). Barrière génétique à la résistance des antirétroviraux. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 40, S1–S10.
- Grant, R. M., Kuritzkes, D. R., Johnson, V. A., Mellors, J. W., Sullivan, J. L., Swanstrom, R., & Winslow, D. L. (2003). Accuracy of the TRUGENE HIV-1 Genotyping Kit. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(No.4), 1586–1593.
- Haupts, S., Ledergerber, B., Böni, J., Schüpbach, J., Kronenberg, A., Opravil, M., & Günthard, H. F. (2003). Impact of genotypic resistance testing on selection of salvage regimen in clinical practice. *Antiviral Therapy*, 8(No.5), 443–454.
- Huong, D. T. M., Bannister, W., Phong, P. T., Kirk, O., & Peters, L. (2011). Factors associated with HIV-1 virological failure in an outpatient clinic for HIV-infected people in Haiphong, Vietnam. *International Journal of STD & AIDS*, 22(No.11), 659–664.
- Japour, A. J., Welles, S., D'Aquila, R. T., Johnson, V. A., Richman, D. D., Coombs, R. W., & Kuritzkes, D. R. (1995). Prevalence and Clinical Significance of Zidovudine Resistance Mutations in Human Immunodeficiency Virus Isolated

- from Patients after Long-Term Zidovudine Treatment. *Journal of Infectious Diseases*, 171(No.5), 1172–1179.
- Mendizábal-Burastero, R., Girón-Callejas, A. C., Rodas-Cruz, J. A., Pinzón, R., Romero, M. L., Boror, E. M., & Mejía-Villatoro, C. R. (2013). [Patterns of HIV-1 resistance to antiretroviral drugs in patients with virologic failure: Roosevelt Hospital, Guatemala 2008-2012]. *Revista Chilena de Infectología: Órgano Oficial de La Sociedad Chilena de Infectología*, 30(No.6), 630–637.
- Mendoza, Y., Castillo Mewa, J., Martínez, A. A., Zaldívar, Y., Sosa, N., Arteaga, G., & Pascale, J. M. (2016). HIV-1 Antiretroviral Drug Resistance Mutations in Treatment Naïve and Experienced Panamanian Subjects: Impact on National Use of EFV-Based Schemes. *PLOS ONE*, 11 (No.4). e0154317
- Morales-Miranda S, Álvarez-Rodríguez B.E, Arambú N, Aguilar J, Huaman B, Figueroa W, Osuna-Ramírez I, Mendizábal R, Rosales-Arroyo RP, C. A. (2013). *Encuesta de Vigilancia de Comportamiento Sexual y Prevalencia del VIH e ITS, en poblaciones vulnerables y poblaciones clave*. Guatemala. Universiada de Valle de Guatemala, MSPAS, HIVOS. Publicacion UVG No. 27. Septiembre 2013
- Ministerio de Salud Pública y Aasistencia Social, MSPAS. (2003). *Estudio multicentrico centroamericano de prevalencia de VIH/ITS y comportamiento en hombres que tienen sexo con otros hombres en Guatemala (EMC)*. Guatemala
- Ministerio de Salud Pública y Aasistencia Social, MSPAS. (2013). *Manual de Tratamiento Antirretroviral y de Infecciones Oportunistas en Guatemala*. Guatemala.
- Pakker, N. G., Notermans, D. W., De Boer, R. J., Roos, M. T. L., Wolf, F. De, Hill, A., & Schellekens, P. T. A. (1998). Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: A composite of redistribution and proliferation. *Nature Medicine*, 4(No.2), 208–214.

- Palella, F. J., Delaney, K. M., Moorman, A. C., Loveless, M. O., Fuhrer, J., Satten, G. A., & Holmberg, S. D. (1998). Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 338(No.13), 853–860.
- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the, AIDSInfo (2013). Recuperado el 15 de junio de 2016 de <https://stacks.cdc.gov/view/cdc35010>
- Parienti, J.-J., Das-Douglas, M., Massari, V., Guzman, D., Deeks, S. G., Verdon, R., & Bangsberg, D. R. (2008). Not All Missed Doses Are the Same: Sustained NNRTI Treatment Interruptions Predict HIV Rebound at Low-to-Moderate Adherence Levels. *PLoS ONE*, 3(7), e2783.
- Parikh, U. M., & Mellors, J. W. (2012). Pretreatment HIV-1 drug resistance is strongly associated with virologic failure in HIV-infected patients receiving partly active antiretroviral regimens. *Future Microbiology*, 7(No.8), 929–932.
- Pérez-Molina, J. A., Polo, R., López-Aldeguer, J., Lozano, F., Aguirrebengoa, K., Arribas, J. R., & Martínez, E. (2018). Executive summary of the GeSIDA/National AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2018). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Recuperado el 2 de octubre de 2018 de <https://doi.org/10.1016/J.EIMC-2018.02.10>
- Punyacam, P., Iemwimangsa, N., Chantratita, W., Sukasem, C., & Sungkanuparph, S. (2012). HIV drug resistance interpreted by cumulative versus last genotypes in HIV-infected patients with multiple treatment failures. *Current HIV Research*, 10(No.3), 271–274.

- Rathbun, R. C., Lockhart, S. M., Miller, M. M., & Liedtke, M. D. (2014). Dolutegravir, a Second-Generation Integrase Inhibitor for the Treatment of HIV-1 Infection. *Annals of Pharmacotherapy*, *48*(No.3), 395–403.
- Robinson, A. C., & Knowlton, A. R. (2016). Gender Differences in Psychosocial Factors Associated with HIV Viral Suppression Among African–American Injection Drug Users. *AIDS and Behavior*, *20*(No.2), 385–394.
- Samayoa, B., Moller, A., Medina, N., Arathoon, E., & Lau-Bonilla, D. (2014). Evaluación de resistencia genotípica del VIH-1 en pacientes con fallo virológico de Guatemala Evaluation of genotypic resistance of HIV-1 in patients with virologic failure Guatemala. *Ciencia, Tecnología y Salud*, *1*(No.1), 5–12.
- Smith, C. J., Sabin, C. A., Lampe, F. C., Kinloch-de-Loes, S., Gumley, H., Carroll, A., & Phillips, A. N. (2003). The potential for CD4 cell increases in HIV-positive individuals who control viraemia with highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*, *17*(No.7), 963–969.
- Tang, M. W., & Shafer, R. W. (2012). HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs*, *72*(No.9), e1-25.
- The Joint United Nations Programs on HIV and AIDS, Unaid. (2014). *90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic*. Recuperado el 25 de septiembre de 2018 de https://unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf
- Vallari, A., Holzmayer, V., Harris, B., Yamaguchi, J., Ngansop, C., Makamche, F., & Brennan, C. A. (2011). Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon. *Journal of Virology*, *85*(No.3), 1403–1407.
- Vision Mundial. (2010). *Informe de línea final de evaluación, proyecto VIH del fondo mundial*. Guatemala
- WHO. (2018). Number of people (all ages) living with HIV. Recuperado el 12 de noviembre de 2018 de

https://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/cases_all/en/

Wolff, M. J., Cortés, C. P., Shepherd, B. E., Beltrán, C. J., & Chilean AIDS Cohort Study Group. (2010). Long-Term Outcomes of a National Expanded Access Program to Antiretroviral Therapy: The Chilean AIDS Cohort. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 55(No.3), 368–374.

World Health Organization. (2014). Technical and operational considerations for implementing HIV viral load testing: Interim technical update. Recuperado el 10 de septiembre de 2018 de <https://www.who.int/hiv/pub/arv/viral-load.testing-technical-update/en/>.

Yang, W.-L., Kouyos, R. D., Böni, J., Yerly, S., Klimkait, T., Aubert, V., ... (SHCS), the S. H. C. S. (2015). Persistence of Transmitted HIV-1 Drug Resistance Mutations Associated with Fitness Costs and Viral Genetic Backgrounds. *PLOS Pathogens*, 11(No.3), e1004722.

XI ANEXOS

A. Instrumento para recolección de datos

Prógnosis de pacientes viviendo con HIV en fallo virológico, después de intervención terapéutica basada en la prueba genotípica de resistencia

Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt. Universidad de San Carlos de Guatemala

Datos Generales

correlativo <input type="text"/>	Nombres <input type="text"/>	Apellidos <input type="text"/>
Código <input type="text"/>	Grupo <input type="text"/>	Edad <input type="text"/>
Fecha de Nacimiento <input type="text"/>	Departamento <input type="text"/>	Municipio <input type="text"/>
Sexo Femenino <input type="button" value="v"/>	Orientación sexual Heterosexual <input type="button" value="v"/>	Estado civil Casado <input type="button" value="v"/>
Esquema Tx Actual Primera Línea <input type="button" value="v"/>	Genotipo Previo <input type="text"/>	Resistencia Prevía <input type="text"/>

Tratamiento Previo

Nucleosidos	No Nucleosidos	Inhibidores Proteasa
<input type="checkbox"/> ABC <input type="checkbox"/> ddI <input type="checkbox"/> 3TC/FTC	<input type="checkbox"/> EFV <input type="checkbox"/> ETR	<input type="checkbox"/> ATV/r <input type="checkbox"/> DRV/r <input type="checkbox"/> FPV/r
<input type="checkbox"/> d4T <input type="checkbox"/> TDF <input type="checkbox"/> AZT	<input type="checkbox"/> NVP <input type="checkbox"/> RPV	<input type="checkbox"/> IDV/r <input type="checkbox"/> LPV/r <input type="checkbox"/> NFV
		<input type="checkbox"/> TPV/r <input type="checkbox"/> SQV/r

Tratamiento Actual

Nucleosidos	No Nucleosidos	Inhibidores Proteasa
<input type="checkbox"/> ABC <input type="checkbox"/> ddI <input type="checkbox"/> 3TC/FTC	<input type="checkbox"/> EFV <input type="checkbox"/> ETR	<input type="checkbox"/> ATV/r <input type="checkbox"/> DRV/r <input type="checkbox"/> FPV/r
<input type="checkbox"/> d4T <input type="checkbox"/> TDF <input type="checkbox"/> AZT	<input type="checkbox"/> NVP <input type="checkbox"/> RPV	<input type="checkbox"/> IDV/r <input type="checkbox"/> LPV/r <input type="checkbox"/> NFV
		<input type="checkbox"/> TPV/r <input type="checkbox"/> SQV/r

RESULTADO PRUEBA DE RESISTENCIA

NUCLEOSIDOS	NO NUCLEOSIDOS	INHIBIDORES PROTEASA
RESISTENCIA IN <input type="text"/>	RESISTENCIA INN <input type="text"/>	RESISTENCIA IPS <input type="text"/>
R-ABC R-AZT <input type="text"/> <input type="text"/>	R-EFV <input type="text"/>	R-ATV/r R-DRV/r <input type="text"/> <input type="text"/>
R-ddI R-TDF <input type="text"/> <input type="text"/>	R-NVP <input type="text"/>	R-FPV/r R-IDV/r <input type="text"/> <input type="text"/>
R-3TC/FTC R-d4T <input type="text"/> <input type="text"/>	R-ETR <input type="text"/>	R-LPV/r R-NFV <input type="text"/> <input type="text"/>
	R-RPV <input type="text"/>	R-SQV/r R-TPV/r <input type="text"/> <input type="text"/>

Fecha Prueba de Resistencia

RECuento LINFOCITOS

CD4 BASAL

CD4 TRES

CD4 UNO

CD4 DOS

CARGA VIRAL

CV BASAL

CV UNO

CV DOS

CV TRES



Julio Alberto Paktor Caté
AUTOR



Ph.D. Vivian Lucrecia Matta Rios
ASESORA



MSc. Tamara Ileana Velásquez Porta
DIRECTORA



M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto
DECANO