

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

RESISTENCIA TRANSMITIDA DEL VIH EN PACIENTES SIN EXPOSICIÓN
PREVIA A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL, COSTA RICA, 2020

*Trabajo final de investigación aplicada sometida a la consideración de la
Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Infectología para optar
al grado de Especialista en Infectología*

DRA. VIVIANA LÓPEZ BOLAÑOS

CIUDAD UNIVERSITARIA, RODRIGO FACIO, COSTA RICA, 2022

Dedicatoria y agradecimiento

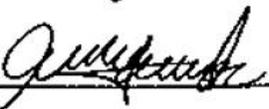
A Dios, a mi familia, profesores, compañeros y amigos, porque siempre me brindaron una linda sonrisa, bonitas palabras y un fuerte abrazo, me apoyaron para salir adelante; definitivamente, los éxitos se celebran juntos.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Infectología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de Especialista en Infectología”



Dr. Jorge Chaverri Murillo

Médico Asistente Especialista en Infectología
Director Programa de Posgrado en Infectología



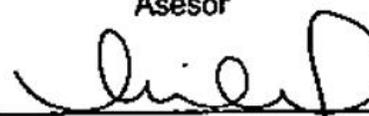
Dr. Manuel Ramírez Cardoza

Médico Asistente Especialista en Medicina Interna e Infectología
Director de Tesis



Dr. Antonio Solano Chinchilla

Médico Asistente Especialista en Salud Pública e Infectología
Asesor



Dra. Milena Quesada Lora

Médico Asistente Especialista en Infectología

Asesor



Viviana López Bolaños

Sustentante

Contenido

Dedicatoria y agradecimiento	ii
Índices de tablas, gráficos e ilustraciones.....	v
Índice de tablas	v
Índice de gráficos	vi
Índice de ilustraciones.....	vi
Lista de abreviaturas	viii
Resumen	1
Introducción	1
Metodología	1
Resultados	1
Conclusiones	2
Justificación	3
Breve historia del virus y situación mundial actual.....	4
Historia del virus en Costa Rica	5
Resistencia primaria o transmitida: ¿por qué es importante para un país conocer el nivel de su resistencia transmitida?	7
Ventajas y desventajas de estudios genotípicos y fenotípicos.....	9
¿Cuándo se recomienda hacer una prueba de resistencias?.....	10
Mecanismos de resistencia a los medicamentos.....	10
Mutaciones de resistencia y clasificación.....	11
Estudios de resistencia transmitida en Centroamérica	12
Datos mundiales sobres resistencia transmitida	13
Materiales y métodos.....	14
Análisis estadístico.....	14
Otros aspectos del estudio.....	15
Objetivos.....	15
Objetivo general.....	15
Objetivos específicos	15
Metodología.....	15
Criterios de inclusión de los participantes	16

Criterios de exclusión	16
Análisis estadísticos.....	16
Discusión	31
Recomendaciones	35
Anexos	36
Bibliografía.....	39

Índices de tablas, gráficos e ilustraciones

Índice de tablas

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020.	19
Tabla 2. Características clínicas de los pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020.....	20
Tabla 3. Resistencia a los antirretrovirales en los pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020.	21
Tabla 4. Características demográficas de los pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020, según presencia de resistencia a los antirretrovirales.....	27
Tabla 5. Características clínicas de los pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020, según presencia de resistencia a los antirretrovirales.	29
Tabla 6. Distribución por familia de antirretrovirales de las mutaciones de importancia para la OMS y detectadas en los pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020, según presencia de resistencia a los antirretrovirales.....	30

Índice de gráficos

Gráfico 1. Distribución de los pacientes VIH sin exposición previa a TARV, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020, según provincia de procedencia.	18
Gráfico 2. Presencia de resistencia por familia de medicamento en pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020.	22
Gráfico 3. Resistencia por tipo medicamento PI en pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020.	23
Gráfico 4. Resistencia por tipo medicamento NRTI en pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020.	24
Gráfico 5. Resistencia por tipo medicamento NNRTI en pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020.	25
Gráfico 6. Resistencia por tipo medicamento INI en pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020.	26

Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Mutaciones asociadas a la resistencia en los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos.	36
Ilustración 2. Mutaciones asociadas a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.	37

Ilustración 3. Mutaciones asociadas a la resistencia en los inhibidores de la proteasa..... 38

Lista de abreviaturas

3TC: Lamivudina

ABC: Abacavir

ARV: Antirretrovirales

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AZT: Zidovudina

CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades

CONIS: Consejo Nacional de Investigación en Salud

DHHS: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos

DB: Data base

ELISA: Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas

FTC: Emtricitabina

HCG: Hospital Calderón Guardia

HLR: Alto nivel de resistencia

HM: Hospital México

HMP: Hospital Max Peralta

HMS: Hospital Monseñor Sanabria

HSJD: Hospital San Juan de Dios

HSRA: Hospital San Rafael de Alajuela

HSH: Hombres que tienen sexo con hombres

IC: Concentración inhibitoria

IDV: Indinavir

IP: Inhibidor de la proteasa

INI: Inhibidores de la integrasa

LLR: Bajo nivel de resistencia

M: Metionina

NNRTI: Inhibidor la transcriptasa inversa no nucleósido

NRTI: Inhibidor la transcriptasa inversa nucleósido

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONU: Organización de Naciones Unidas

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PLLR: Potencial de bajo nivel de resistencia

PR: Proteasa

PrEP: Preexposición

RTV: Ritonavir

S: Sensible

SQV: Saquinavir

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TARV: Terapia antirretroviral

TR: Transcriptasa reversa

V: Valina

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

Resumen

Introducción

En Costa Rica, no existe información publicada sobre farmacorresistencia transmitida en el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y no se realizan las pruebas genotípicas de resistencia de rutina en pacientes sin exposición previa (naïve) a terapia antirretroviral (TARV). Por lo tanto, se condujo un estudio para determinar la frecuencia de resistencias transmitidas en pacientes naïve a TARV, para lo cual se analizaron genotipajes procesados en el centro nacional de referencia (HSJD).

Metodología

Durante el año 2020, se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo en 162 pacientes con infección confirmada por VIH, sin exposición previa a TARV, en pruebas genotípicas de resistencia disponibles, las cuales fueron procesadas en el hospital nacional de referencia. Para determinar la presencia de resistencia, se aplicó el algoritmo de la base de datos de la Universidad de Stanford (HIVdb Stanford). Se ingresaron las mutaciones encontradas en los genotipajes, específicamente, en cada medicamento de los diferentes grupos de fármacos; se incluyeron los inhibidores de la integrasa, inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa reversa. Se clasificaron todos los medicamentos según el nivel de reducción de la susceptibilidad del virus, desde potencial "bajo nivel de resistencia" hasta "alto nivel de resistencia". Las mutaciones incluidas en el análisis estadístico de resistencia fueron las definidas en la lista de la Organización Mundial de la Salud del 2009. Adicionalmente, se recolectó información sociodemográfica y las condiciones relacionadas con el VIH (conteo de CD4, carga viral, estadio clínico)

Resultados

La frecuencia de resistencia primaria fue de un 36% (según la lista de Bennett-Organización Mundial de la Salud 2009). Más del 50% de los pacientes tenía menos de 30 años, el 91% correspondía a hombres, más del 50% se

encontraba en estadio clínico A1-A2 y el 95% tenía cargas virales por VIH mayores a 10000 copias/mm³. La mutación más común en los inhibidores de la proteasa fue la M46I (4.3%). Las mutaciones más frecuentes en los inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa fueron M41L (9.9%), M184I (6.8%) y M184V (4.9%), mientras que en los no nucleósidos fueron K103N (7.4%), P225H (1.9%) y L100I (1.2%).

Conclusiones

La frecuencia de resistencia transmitida encontrada es alta y se encuentra por encima del umbral de costo-efectivo para incluir el estudio genotípico de resistencia como test de rutina antes de la iniciación de la TARV.

Costa Rica debe realizar un cambio estratégico a nivel nacional, e incluir estudios genotípicos de resistencias en los pacientes naïve y actualizar los esquemas de inicio de primera línea de terapia antirretroviral. Esto conllevaría un giro en las terapias con alta barrera genética, como los inhibidores de la integrasa o de la proteasa.

Justificación

Con el advenimiento de la TARV, se ha logrado un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad de las personas infectadas con VIH, pero paralelamente surge e incrementa la resistencia del virus, lo cual interfiere con la efectividad del tratamiento. A nivel mundial, la resistencia del VIH a los medicamentos se considera un problema creciente, por lo cual, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda su vigilancia como componente de los programas de TARV (Coral-Orbes, Mueses-Marín, Agudelo-Rojas y Galindo-Quintero, 2018).

Existen dos tipos generales de ensayos de pruebas de resistencia: ensayos genotípicos (secuenciación de genes del VIH para detectar mutaciones que confieren resistencia a los medicamentos contra el VIH) y ensayos fenotípicos (pruebas de susceptibilidad del virus a los medicamentos) (Hirsch et al, 2003). El estudio genotípico de resistencias es útil para elegir la TARV que garantice los resultados clínicos deseados, como alcanzar la supresión viral y la reducción de morbilidad asociada a la enfermedad por VIH. Actualmente, la mayoría de las guías para el uso de TARV recomiendan emplear las pruebas de resistencia antes de iniciar tratamiento (Coral-Orbes et al., 2018). Estas, en el momento del diagnóstico de las infecciones por VIH, no deberían limitarse a las personas con infección recientemente adquirida, ya que las tasas de resistencia no muestran diferencias significativas según el momento en el que contrajeron la infección por VIH (Sax et al., 2005)

En Costa Rica, no se realiza genotipo de VIH previo a la primera exposición a TARV. Solamente se lleva a cabo después de la primera falla virológica en pacientes expuestos a medicamentos antirretrovirales. No hay evidencia sobre la prevalencia de resistencias transmitidas en el país, por lo tanto, resulta necesario un estudio que genere esta información. Esto con el fin de analizar los datos locales y así conocer la tasa de resistencia primaria o transmitida.

Breve historia del virus y situación mundial actual

El sida fue detectado por primera vez en América del Norte en el verano de 1981. En ese entonces, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) reportó la ocurrencia inexplicable de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes llamado *Pneumocystis carinii*) y del sarcoma de Kaposi en hombres que tenían sexo con hombres (HSH) sanos. En pocos meses, la enfermedad fue reconocida tanto en hombres como en mujeres usuarios de drogas intravenosas, y poco después en receptores de transfusiones sanguíneas y en hemofílicos. A medida que el patrón epidemiológico de la enfermedad se evidenciaba, se determinó un agente infeccioso transmisible por contacto sexual y sangre, o productos que la contenían, como la causa más probable (Gong, Xu y Han, 2017; Tobón Pereira y Toro Montoya, 2008).

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue aislado de un paciente con linfadenopatía en 1983. Finalmente, en 1984 se demostró como el agente causal del sida. En 1985, se desarrolló una prueba de ELISA para su diagnóstico. Esto llevó a una mayor apreciación del alcance de la epidemia, en un inicio en los Estados Unidos y otras naciones desarrolladas, posteriormente en los países en vía de desarrollo. El origen de la epidemia sigue siendo polémico: estudios con enfoques filogenéticos apoyan con fuerza la hipótesis de que el virus se extendió desde el Caribe a los Estados Unidos y se estima que esto tuvo lugar alrededor de 1971 (Gong et al., 2017; Tobón Pereira y Toro Montoya, 2008).

El sida se ha convertido en una epidemia con relevancia mundial. Así, en junio de 2001, fue declarada "emergencia de seguridad mundial" por la Asamblea General de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) (Afani, Ayala, Meyer, Cabrera y Acevedo, 2005). Desde su aparición hace más de 35 años, más de 70 millones de personas han sido infectadas por este retrovirus y más de 32 millones han muerto de sida. Desde el 2010, se ha reportado un descenso en la mortalidad, según las últimas estadísticas de la ONU-SIDA.

Actualmente, se presenta el reto 95-95-95, con el cual se intenta que se cumplan los siguientes objetivos para el año 2030:

- Que el 95% de las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico respecto al VIH.
- Que el 95% de las personas diagnosticadas con el VIH reciban terapia antirretroviral.
- Que el 95% de las personas que reciben terapia antirretroviral tengan supresión viral.

Con el fin de lograr estos objetivos, en el 2016, la OMS recomendó a todas las personas infectadas por el VIH comenzar tratamiento antirretroviral lo antes posible y considerar la profilaxis preexposición (PrEP) para personas con alto riesgo de infección (Blog ruralvía, 2020).

Historia del virus en Costa Rica

El primer caso con la enfermedad del sida en Costa Rica ocurrió en 1983, en el grupo de pacientes hemofílicos. En 1986, se presentaron los primeros casos de la enfermedad avanzada por VIH en hombres que tenían sexo con hombres (HSH) y bisexuales. La transmisión perinatal se detecta a partir de 1990 y tuvo una tendencia creciente hasta 1995, cuando se inició el tratamiento con zidovudina (AZT) en las mujeres embarazadas con VIH y sus hijos (Rodríguez, 2018).

A partir de 1998, se introdujo la terapia antirretroviral. Desde esa fecha, la tendencia a la mortalidad por este síndrome presentó un descenso, debido al aumento gradual de la cobertura de la terapia. A partir del año 2000, se ha observado una tendencia a la estabilización de la mortalidad (Rodríguez, 2018).

El VIH tiene un gran impacto en Costa Rica. Aparte de los problemas de salud relacionados con la enfermedad, tiene un impacto social muy grande, como alteraciones sociales, laborales, familiares y costos económicos muy elevados en

área de salud. La epidemia de VIH en el país se concentra en la Gran Área Metropolitana. El 65% de los casos se ubican en el cantón central de San José, ahí también se registra el mayor número de muertes relacionadas con VIH en el país (Rodríguez, 2018). Desde que empezó a circular, el virus ha tenido un patrón ascendente en ambos sexos. No obstante, se ha dado un predominio en el sexo masculino; la tendencia es que se produzcan más casos por año, en relación con el anterior (Rodríguez, 2018).

La terapia antirretroviral altamente activa ha cambiado la historia natural de la infección por VIH. Ha retardado la evolución de la enfermedad y mejorado la calidad de vida de los individuos infectados. El resultado ha sido disminuciones dramáticas en la progresión de la enfermedad y en la mortalidad, producto de reducciones sostenidas en el ARN del VIH-1 en plasma a niveles por debajo de los límites de detección.

Sin embargo, para una adecuada evolución a largo plazo, la supresión de la replicación del virus debe ser continua. Uno de los principales problemas en el manejo del paciente VIH en la actualidad es el fracaso terapéutico y, dentro de este, el desarrollo de resistencia a las drogas antirretrovirales. Este problema se origina por la asociación de las características propias del virus (variabilidad genética, latencia y reactivación, adaptación a puertas de entrada, infección de reservorios o sitios santuarios como el sistema nervioso central), junto a una inadecuada supresión viral (adherencia, farmacocinética), y uso de monoterapia o biterapia previos. La menor susceptibilidad del virus a las drogas está asociada a mutaciones en los genes que codifican las enzimas transcriptasa reversa, proteasa e integrasa viral (Afani et al., 2005).

Existen dos tipos de resistencia, según su momento de adquisición, la primaria y la resistencia viral. La primera es transmitida en un paciente sin exposición previa a terapia antirretroviral al adquirir un virus resistente. La resistencia viral aparece bajo la presión de las drogas antirretrovirales en una persona en tratamiento, se ha denominado resistencia secundaria.

Resistencia primaria o transmitida: ¿por qué es importante para un país conocer el nivel de su resistencia transmitida?

La resistencia primaria se refiere a la pérdida de susceptibilidad a los antirretrovirales ocasionada por la transmisión del virus resistente en la infección aguda, observada en los pacientes que nunca han recibido tratamiento (vírgenes o naïves). La prevalencia mundial de resistencia primaria del VIH a los antirretrovirales oscila entre 1-20%, según distintas series. Para determinar la utilidad real de un estudio genotípico en pacientes vírgenes, se debe conocer la prevalencia de resistencia en la población (Afani et al., 2005).

La prevención, caracterización y manejo clínico de la resistencia viral resultó en el rápido desarrollo de nuevas tecnologías para su estudio. Actualmente, se dispone de dos metodologías de aproximación a la resistencia del virus a las drogas: los ensayos de resistencia tanto genotípicos como fenotípicos. Los primeros detectan mutaciones en el genoma viral, asociadas con la aparición de resistencia, mientras que las pruebas fenotípicas miden la concentración de fármaco necesaria para inhibir la replicación viral *in vitro* (Blog ruralvía, 2020).

La prueba de genotipificación tiene como base la amplificación genética mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de las regiones del genoma del virus implicadas en el desarrollo de resistencia (gen *pol*), para luego analizar su secuencia nucleotídica. La resistencia genotípica es el término utilizado para describir la presencia de mutaciones que resultan en una reducción de la sensibilidad a uno o más fármacos. Esta técnica consta de dos etapas: la amplificación de la región específica por PCR, común a los test disponibles, y la detección de mutaciones, que se realiza por tres técnicas diferentes: secuenciación de ADN, hibridación y *line probe assay*.

La secuenciación de ADN es el método de referencia. Se determina la secuencia de nucleótidos de las regiones del genoma amplificado y se compara con secuencias de referencia del VIH-1, para distinguir la presencia de las diferentes mutaciones (Gong et al., 2017).

Diferentes grupos de expertos europeos y norteamericanos evidencian que la máxima utilidad de los test de resistencia radica en elegir una nueva terapia frente al fracaso virológico o a la respuesta virológica subóptima. La mayoría de las recomendaciones indican su uso frente a fracaso virológico, respuesta virológica subóptima, embarazadas con los mismos criterios anteriores, exposiciones laborales y primoinfección (Rodríguez, 2018).

No obstante, la indicación de la prueba en pacientes crónicos vírgenes a tratamiento ha generado controversia. Aún no existe consenso entre los grupos; la recomendación depende de la prevalencia local de resistencia primaria. Por ejemplo, se ha sugerido su aplicación con prevalencia de resistencia primaria igual o mayor a 5% en la población de referencia (Weinstein et al., 2001). El tiempo de prueba en relación con el tiempo de infección y la sensibilidad de los métodos de prueba de resistencia son otros determinantes importantes, ya que las mutaciones pueden desaparecer y volverse indetectables por métodos estándar (Geretti, 2007).

A pesar de que las mutaciones asociadas a resistencia pueden persistir por meses, la ausencia de presión selectiva por las drogas genera la repoblación de cepas salvajes con mayor capacidad replicativa. Cuando esto ocurre, las mutaciones transmitidas no pueden ser detectadas. Sin embargo, se ha demostrado una rápida reaparición de las cepas resistentes frente a la reintroducción de la terapia. Por lo tanto, los valores de prevalencia de resistencia son más elevados al estudiar pacientes con infección aguda o con infección reciente (<12 meses) que al estudiar a los crónicos (Afani et al., 2005).

En consecuencia, el estudio de resistencia es útil individual y colectivamente. En el primer caso, porque se da el manejo terapéutico óptimo de cada paciente. Desde lo colectivo, en términos de salud pública, al incidir de forma directa en la mejor utilización del tratamiento antirretroviral y en la probable disminución de la aparición de resistencias potencialmente transmisibles (Afani et al. 2005). Para estimar la utilidad real en el paciente virgen a terapia antirretroviral, se debe conocer la prevalencia de resistencia en la población, datos que no están disponibles en

Costa Rica. El objetivo de este trabajo es establecer, de forma preliminar, la prevalencia de resistencia primaria en la población de pacientes VIH positivos en el país.

Ventajas y desventajas de estudios genotípicos y fenotípicos

Los ensayos de resistencia genotípica y fenotípica proporcionan información complementaria. Ambos enfoques tienen ventajas y desventajas, además, comparten ciertas limitaciones. Por ejemplo, los ensayos disponibles en la actualidad son relativamente insensibles a la presencia de especies minoritarias en la población de virus. Por lo tanto, las variantes resistentes pueden no ser detectadas por la mayoría de los ensayos genotípicos y fenotípicos hasta que constituyan un 20% de las cuasiespecies. Por su parte, las limitaciones técnicas para amplificar los genes PR y TR (proteasa y transcriptasa reversa) dificultan la obtención de resultados confiables cuando el nivel de ARN del VIH-1 en plasma es <1000 copias / ml (Hirsch et al., 1998).

Los ensayos genotípicos tienen la ventaja relativa de ser más rápidos y fáciles de realizar, lo que da como resultado tiempos de respuesta más cortos y un menor costo que los fenotípicos. Además, las mutaciones centinela pueden ser detectables mediante un ensayo genotípico antes de que se haga evidente un cambio en la susceptibilidad al fármaco. Los ensayos genotípicos presentan dificultad para predecir las consecuencias de las interacciones mutacionales en el fenotipo y el grado de resistencia cruzada entre los medicamentos de una misma clase (Hirsch et al., 1998).

Por su parte, los ensayos fenotípicos pueden proporcionar datos de susceptibilidad, incluso si no se ha resuelto la base genética de la resistencia a un medicamento en particular. Otra ventaja de estos ensayos es que la mayoría de los médicos se encuentran más familiarizados con la interpretación de los datos expresados, como las concentraciones inhibitorias del 50% (IC50) y del 90% (IC90), en comparación con los datos genotípicos. Sin embargo, no se han establecido ni validado clínicamente "puntos de corte" específicos, para clasificar los aislamientos

como sensibles o resistentes para la mayoría de los fármacos antirretrovirales. Los ensayos fenotípicos también pueden determinar el efecto neto de diferentes mutaciones sobre la susceptibilidad a los medicamentos y la resistencia cruzada. Entre las desventajas importantes de los ensayos fenotípicos están: disponibilidad relativamente limitada (pocos laboratorios ofrecen pruebas de susceptibilidad a los medicamentos para el VIH-1), mayor costo en comparación con los ensayos genotípicos y mayor tiempo en generar un resultado (Hirsch et al., 1998).

¿Cuándo se recomienda hacer una prueba de resistencias?

Las pruebas de resistencia se sugieren realizar en las siguientes circunstancias

- En todos los casos nuevos de infección por VIH, se recomienda realizar un estudio de resistencia de la transcriptasa inversa y de los inhibidores de la proteasa; si hay evidencia de transmisión a partir de un paciente tratado con inhibidores de integrasa, se debe ampliar esta al momento del diagnóstico o antes de iniciar tratamiento antirretroviral.
- En todos los pacientes con falla virológica, incluyendo resistencias en la integrasa si el régimen incluye un INI, se sugiere llevar a cabo un estudio genotípico de resistencias del VIH-1.
- En embarazadas, antes de iniciar tratamiento antirretroviral o con viremia detectada (Martínez et al., 2020).

Mecanismos de resistencia a los medicamentos

La variabilidad genética del VIH-1 resulta de la alta tasa de errores de procesamiento de la transcriptasa inversa y de la acumulación de variantes provirales durante el curso de la infección. Aunque la mayoría de las infecciones ocurren por una única variante viral, innumerables cuasi especies emergen dentro de las semanas posteriores de haberse adquirido (Blog ruralvía, 2020). Si bien todos los días, de forma natural, surgen virus resistentes a los fármacos en pacientes sin tratamiento, las variantes rara vez se elevan a niveles detectables. Esto porque tales

virus son menos aptos que los susceptibles a los fármacos en ausencia de presión selectiva (Blog ruralvía, 2020).

Para algunos ARV, se requieren un gran número mutaciones para reducir la susceptibilidad, mientras que para otros una sola es suficiente. El número de mutaciones requeridas y el efecto de cada una contribuye a la barrera genética de la resistencia a los ARV (Blog ruralvía, 2020).

Mutaciones de resistencia y clasificación

La secuencia de nucleótidos que determina un gen se conoce como genotipo; el codón es el triplete de nucleótidos que establece la secuencia de aminoácidos en una posición específica en la proteína. Las mutaciones de resistencia se describen mediante un número que se refiere a la posición específica del codón cambiante, precedido por una letra; esta corresponde al aminoácido encontrado en el virus mutante, el cual sustituye el aminoácido que se representa con una segunda letra al final del codón. Por ejemplo: M184V indica que la valina (V) ha sido sustituida por metionina (M) en el codón 184 (Wensing et al., 2019).

La magnitud de la reducción en la susceptibilidad conferida por las mutaciones de resistencia a los medicamentos varía ampliamente y es modulada por el contexto genético de la secuencia del VIH en la que ocurre la mutación. Las mutaciones resultan en un espectro de grados de resistencia. De estas, existe la lista de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la clasificación de IAS–USA Drug Resistance Mutations Group, donde se han designado arbitrariamente como principales o mayores (en negrita) o menores (sin destaque) (ver Ilustración 1, 2, y 3 de los Anexos) (Wensing et al., 2019).

Las definidas como mayores tienden a ocurrir temprano, durante el fracaso al tratamiento, y generalmente confieren mayores reducciones en susceptibilidad. Las designadas como menores surgen de forma tardía, confieren cierta resistencia incremental, así como polimorfismos en virus de tipo salvaje y, en algunos casos, no reducen la susceptibilidad, pero restauran la replicación a virus con mutaciones

de resistencia. En general, una mutación mayor debe generar preocupación porque el fármaco está parcialmente comprometido; mientras que en una menor no, pero debe preocupar en presencia de otras mutaciones (Wensing et al., 2019).

En cuanto a la lista oficial de mutaciones de la Organización Mundial de la Salud, la utilizada en este estudio, se enfoca exclusivamente en la vigilancia de resistencia primaria, aplicable a todos los subtipos de VIH-1 y a aquellas mutaciones con relevancia clínica.

Estudios de resistencia transmitida en Centroamérica

En la región centroamericana, la información con respecto a la resistencia transmitida es poca y la mayoría de los estudios se han realizado con un número pequeño de pacientes. A continuación, se presentan los datos arrojados en investigaciones aplicadas en cuatro países.

En el año 2014, se publicó un estudio realizado en 50 pacientes hondureños con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, no expuestos previamente a TARV. En el resultado, se reportó una resistencia transmitida de un 19%. Además, se describió un incremento de casi el triple, en relación con una investigación llevada a cabo en el 2008, donde se documentó una resistencia primaria del 6.5%. (Rodríguez-Escudero, Prada de Medio, Rosa Herranz, Martínez Medina y Franquelo Gutiérrez, 2007)

En Panamá, entre los años 2007 y 2012, se realizó una investigación con 242 pacientes, en la que se reportaron mutaciones asociadas a resistencia primaria en un 16%. Las más frecuentes estaban asociadas a inhibidores de la transcriptasa inversa y muy pocas mutaciones correspondían a la proteasa (Pascale, 2013).

En Nicaragua, en el informe final de resistencia del VIH a los medicamentos antirretrovirales, realizado en el 2016, se reporta una resistencia primaria de un 23.1%. Esta se atribuye mayoritariamente a antirretrovirales de los inhibidores de la transcriptasa (Ministerio de Salud de Nicaragua, 2017).

En la Ciudad de México, la farmacorresistencia del VIH previo al tratamiento antirretroviral ha aumentado de forma constante. En un estudio realizado en la clínica de VIH más grande de la Ciudad de México (abril de 2016 a junio de 2018), se analizaron 2447 genotipajes de personas previo al TARV, los cuales fueron interpretados mediante el algoritmo de Stanford. El resultado señaló una prevalencia de resistencia primaria del 14.8% en la cohorte general y 9.6% para los NNRTI (G190A, Y188L, Y181C, K101E, M184V y M184 las mutaciones más frecuentes encontradas). La resistencia individual más alta se reportó con efavirenz y nevirapina. La mayoría de los genotipajes correspondía a hombres y a población joven; un 38% compartía la mutación K103N, la más frecuente en los inhibidores de la proteasa fue M46I (Matías-Florentino, 2020).

Datos mundiales sobre resistencia transmitida

Según los hallazgos de la Organización Mundial de la Salud y el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (DHHS), se ha estimado que tanto en los EE. UU., como en algunos países europeos, Australia y Japón, el riesgo de resistencia transmitida al VIH-1 hacia al menos un medicamento ARV está en el rango del 10%-17%. Por su parte, los resultados de investigaciones adicionales sugieren que hasta el 8% del virus transmitido exhibirá resistencia a más de una clase de medicamentos (Ross, Shortino y Shaefer, 2018).

Entre los años 2000 y 2009, se realizó un estudio en 36 estados de EE. UU., el cual incluía 3829 sujetos infectados por VIH sin tratamiento previo a TARV. De estos, el 83% eran hombres, 73% tenían infección asintomática y casi la mitad (49%) eran de raza blanca. Se documentó una resistencia primaria de un 13%, con base en las pautas de la OMS, y un 14% de los pacientes tenía mutaciones clasificadas como mayores, según IAS-USA (Ross et al., 2018).

Una investigación retrospectiva llevada a cabo entre 2000 y 2013, en 5990 pacientes de América del Norte y de Europa occidental, describe una prevalencia general de resistencia genotípica primaria del 11,2% (Rodríguez-Escudero et al., 2007).

En Sudamérica, hay pocos estudios de resistencia primaria, y generalmente las casuísticas corresponden a grupos pequeños. En Argentina, entre 2004 y 2007, se realizó un análisis genotípico de 123 pacientes VIH naïve a TARV, que provenían de centros urbanos. El tiempo estimado de infección era menor a 9 meses. Los resultados arrojaron que 8.9% de los pacientes tenían mutaciones asociadas a resistencia a ARV (Afani et al., 2010).

Materiales y métodos

Para la búsqueda de los casos, se recurrió a las bases de datos de las clínicas de VIH y de la División de Biología Molecular del Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios (HSJD), el cual es el centro nacional de análisis de genotipajes. De ahí se obtuvieron los datos referentes al nombre e identificación de pacientes con diagnóstico de VIH reciente y con el análisis genotípico correspondiente.

Luego de obtener la información anterior y de contar con la aprobación tanto del Consejo Nacional de Investigación en Salud (Conis) como del Comité Local de Bioética, se analizaron las variables demográficas (género, edad, domicilio), se hizo la clasificación según el estadio inmunológico, conteo de linfocitos Tcd4 y carga viral del virus. Por último, se analizó el genotipaje y su perfil de resistencia.

Análisis estadístico

- Se realiza un análisis estadístico descriptivo e inferencial de pacientes con infección confirmada por VIH, sin uso previo de TARV, cuyo domicilio es Costa Rica, en diferentes provincias, se analizaron un total de 162 pacientes.
- Se excluyeron a los pacientes que no se les pudo realizar el genotipo por cargas virales menores a 1000 copias/ml.
- Para el análisis genotípico, se aplicó la lista de mutaciones de la OMS, porque se enfoca exclusivamente en la vigilancia de la resistencia primaria.

Otros aspectos del estudio

- Toda la información incluida en las hojas de recolección y tomada de la base de datos se manejó de forma confidencial, únicamente el investigador principal tiene acceso a esta.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la frecuencia de resistencias transmitidas en pacientes VIH no expuestos a terapia antirretroviral, analizados en el centro nacional de referencia HSJD, durante el año 2020, y describir sus características demográficas.

Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio.
- Clasificar la carga viral inicial del VIH en los pacientes.
- Analizar el estadio inmunológico de los pacientes estudiados.

Metodología

El presente estudio es un análisis estadístico descriptivo, retrospectivo e inferencial, apoyándose en pruebas de independencia como X^2 y otras pruebas estadísticas para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas en las variables estudiadas. Incluye a pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, atendidos en cualquiera de las clínicas de VIH a nivel nacional y con estudio genotípico procesado en el hospital nacional de referencia.

Para determinar si había resistencia, se aplicó el algoritmo de la base de datos de la Universidad de Stanford (HIVdb Stanford). Este consiste en ingresar las mutaciones encontradas en los genotipajes, específicamente en cada medicamento de los diferentes grupos de fármacos, incluyendo los inhibidores de la integrasa, de la proteasa y de la transcriptasa inversa. Se clasificaron todos los medicamentos

según el nivel esperado de reducción de la susceptibilidad del virus, desde "potencial bajo nivel de resistencia" hasta "alto nivel de resistencia".

Las mutaciones incluidas en el análisis estadístico de resistencia fueron las definidas en la lista de la Organización Mundial de la Salud del 2009. Esto porque son no polimórficas, enfocadas exclusivamente en la vigilancia de resistencia primaria, aplicables a todos los subtipos de VIH-1 y son de relevancia clínica. Con respecto a los fármacos inhibidores de la integrasa, los cuales no se encuentran en esta lista, se tomaron en cuenta las mutaciones presentes en porcentajes mayores al 20%.

Adicionalmente, se recolectó información sociodemográfica, así como las condiciones relacionadas con el VIH. En la definición de la población de estudio, se emplearon los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión de los participantes

- Pacientes que van a iniciar TARV sin importar fecha de diagnóstico.
- Sin historia de exposición previa a TARV.
- Pacientes de todo el país.
- Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión

- Cargas virales menores a 1000 copias.

Análisis estadísticos

El presente análisis se realizó con la información obtenida de las clínicas de VIH y del laboratorio nacional de referencia para el análisis de estudios genotípicos, en pacientes sin exposición previa a TARV. En total, se revisaron 162 expedientes de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. La frecuencia de resistencia transmitida en pacientes VIH no expuestos a terapia antirretroviral analizados es este estudio fue de un 36%, en el reporte global. Al analizarlo por

familia, la resistencia mayor se observó en los inhibidores de la transcriptasa análogos de los nucleósidos (22%). El 28% de la población estudiada presentaba mutaciones en una sola familia, 8% en dos y solo 1% en 3 o más familias.

El análisis sociodemográfico de esta población se muestra en la Tabla 1. Ahí se visualiza que la mayoría de los pacientes diagnosticados con este padecimiento corresponden a hombres (91%). A la vez, sobresale el hecho de que la mayor parte de la población se encuentra en el grupo de menores de 30 años y solo un 10% eran mayores de 50 años. Con respecto a la provincia de procedencia, el 59% pertenecía a la provincia de San José y un 15% era de Heredia; hubo representación de pacientes en todas las provincias.

Los tres Hospitales Nacionales Generales del tercer nivel de atención fueron los que principalmente aportaron pacientes para este estudio; cercano al 30% tanto en el Hospital México, como en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia y Hospital San Juan de Dios. Sin embargo, se incluyeron pacientes de todas las clínicas nacionales de atención en VIH de adultos.

Gráfico 1

Distribución de los pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020, según provincia de procedencia.

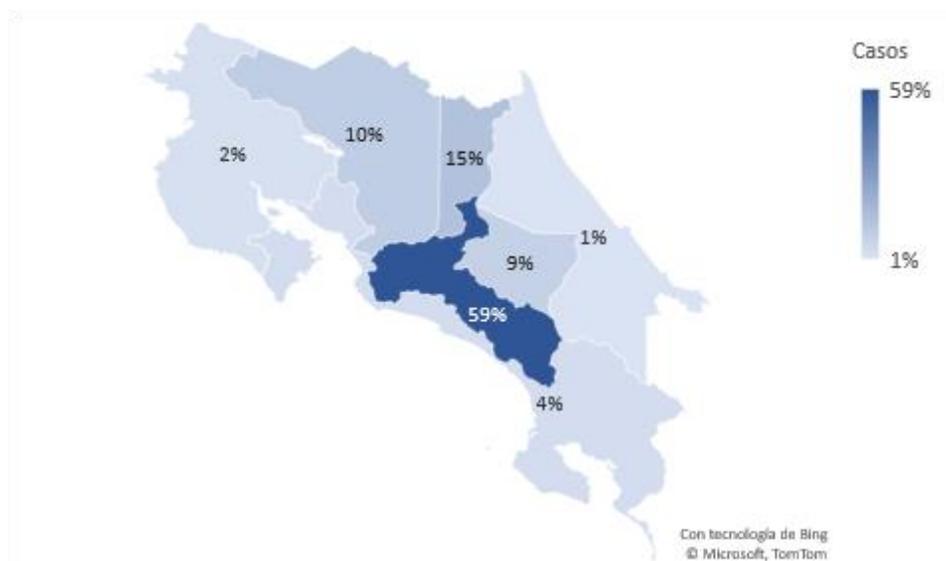


Tabla 1

Características demográficas de los pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020

Variable	Cantidad	
	(n=162)	%
Hospital		
HMS	4	2%
HSRA	7	4%
HMP	12	7%
HM	44	27%
HSJD	47	29%
HCG	48	30%
Grupo de edad		
(años)		
< 30	84	52%
30 a 39	47	29%
40 a 49	14	9%
≥ 50	17	10%
Sexo		
Femenino	14	9%
Masculino	148	91%
Provincia de procedencia		
Limón	2	1%
Guanacaste	4	2%
Puntarenas	6	4%
Cartago	14	9%
Alajuela	16	10%
Heredia	24	15%
San José	96	59%

Al analizar las características clínicas de estos pacientes, específicamente su conteo de linfocitos TCD4, el 30% presentaba valores superiores a las 500 células por milímetro cúbico de sangre, y el 52% estaba en estadios A1 y A2 del CDC. Además, se documenta un porcentaje no despreciable de un 20% de pacientes con infecciones oportunistas.

Tabla 2

Características clínicas de los pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020

Variable	Cantidad	
	(n=162)	%
Carga viral		
≤ 10,000	8	5%
> 10,000	154	95%
Nivel de CD4		
< 200	36	22%
200 a 349	38	23%
350 a 499	38	23%
≥ 500	50	31%
Estadio de VIH		
A1	41	25%
A2	43	27%
A3	2	1%
B1	11	7%
B2	23	14%
B3	10	6%
C2	8	5%
C3	24	15%

Se efectuó una clasificación general de los pacientes no expuestos a TARV, según el perfil de resistencia a los antirretrovirales por familias. Posteriormente, se analizó con detalle la resistencia según los fármacos de cada grupo. Se observó que encabeza la resistencia la familia de los inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa, presentó una frecuencia de un 22%. Dentro de los no análogos, se documentó una prevalencia de un 13%, con mayor compromiso en la nevirapina y el efavirenz. Se documentó solo un 3% de resistencia a los inhibidores de la integrasa.

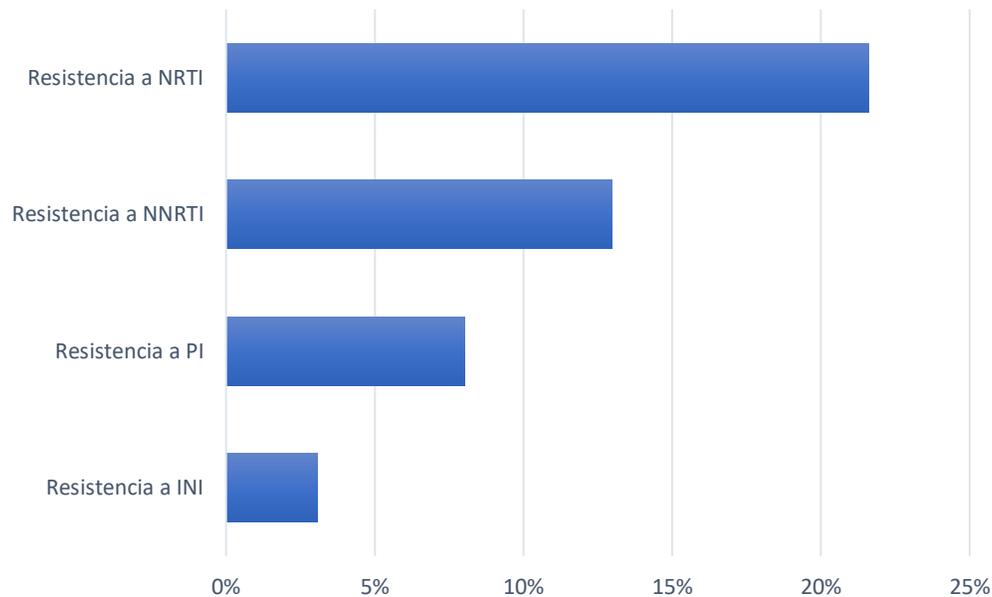
Tabla 3

Resistencia a los antirretrovirales en los pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020

Variable	Cantidad (n=162)	%
Presencia de resistencia		
Ausente	103	64%
Presente	59	36%
Resistencias por número de familias de medicamentos		
1 familia	45	28%
2 familias	13	8%
3 o más familias	1	1%
Resistencia por familia de medicamentos		
Resistencia a INI	5	3%
Resistencia a PI	13	8%
Resistencia a NNRTI	21	13%
Resistencia a NRTI	35	22%

Gráfico 2

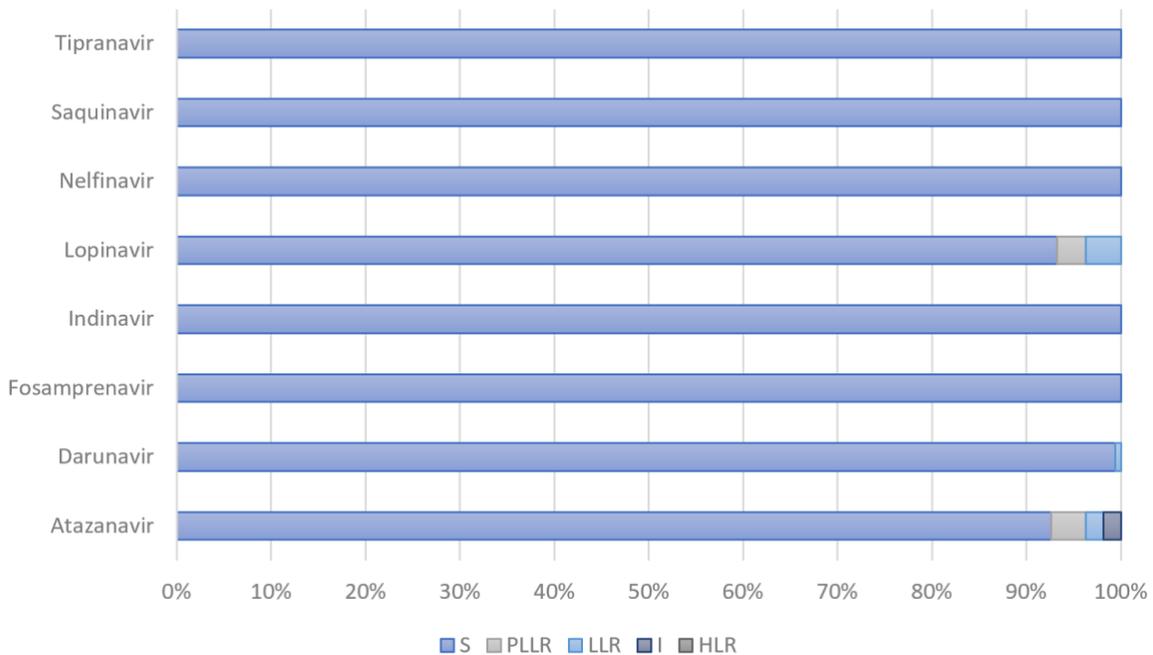
Presencia de resistencia por familia de medicamento en pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020



En este gráfico, se visualizan los porcentajes de resistencia transmitida según familia. Los inhibidores análogos de la transcriptasa inversa son el grupo de fármacos que presentan resistencia con mayor frecuencia (22%), seguido por los no análogos (13%), el tercer lugar es representado por los inhibidores de la proteasa (8%), finalmente los de la integrasa son los menos comprometidos, desde el punto de vista de resistencia en pacientes vírgenes a la terapia antirretroviral (3%).

Gráfico 3

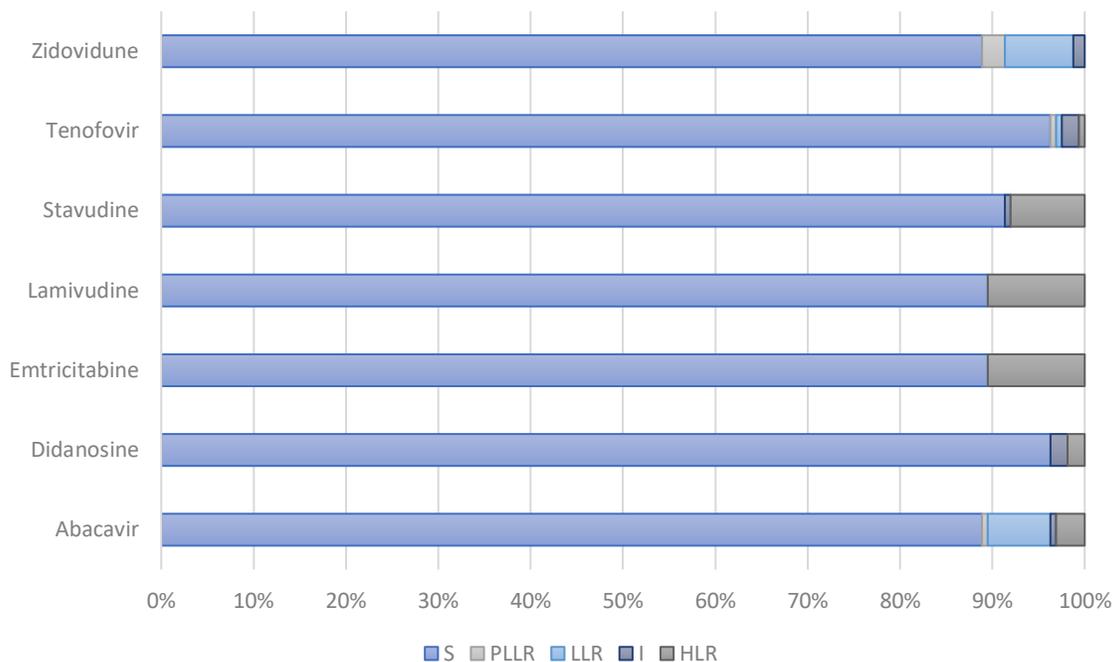
Resistencia por tipo medicamento PI en pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020



Si se describe el comportamiento de los inhibidores de la proteasa, según los ocho fármacos analizados, se observa que la mayoría (5 de 8) son sensibles en un 100% (tipranavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, fosamprenavir) y que ninguno se encuentra en nivel alto de resistencia (HLR). El atazanavir y el lopinavir presentan sensibilidades de un 92.6% y un 93.2% respectivamente. (ver Gráfico 3).

Gráfico 4

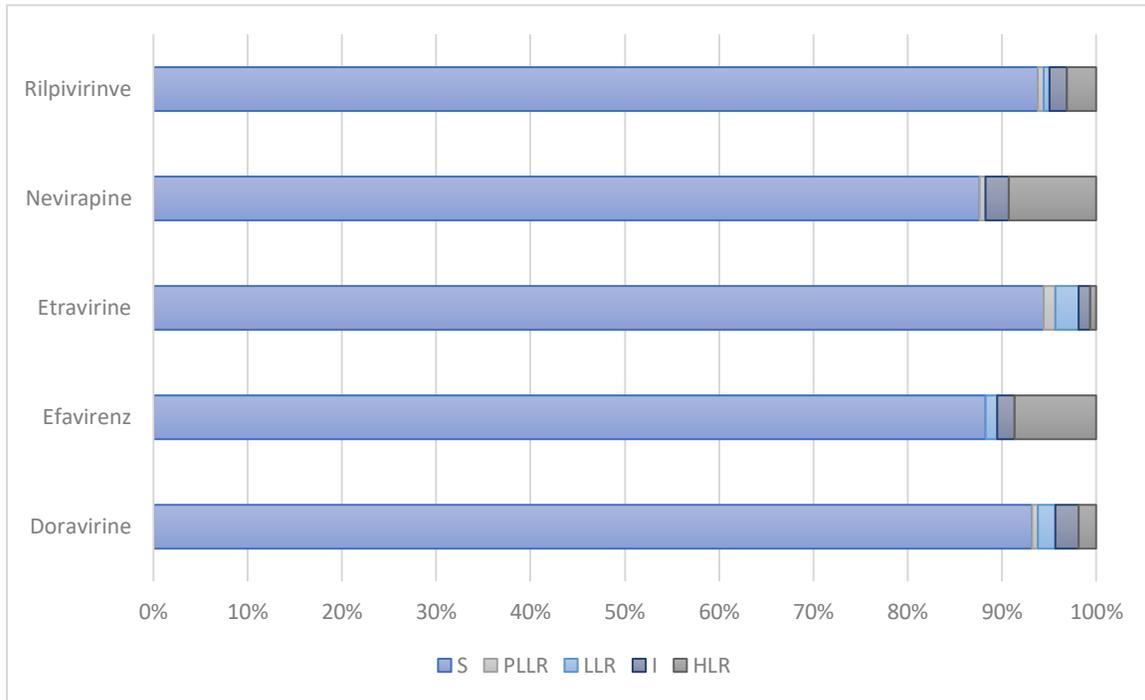
Resistencia por tipo medicamento NRTI en pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020



Los fármacos con mayor perfil de resistencia son los inhibidores análogos de la transcriptasa inversa. La lamivudina con un porcentaje de resistencia del 10.5% y la emtricitabina con un 10.5%, los cuales encabezan esta familia.

Gráfico 5

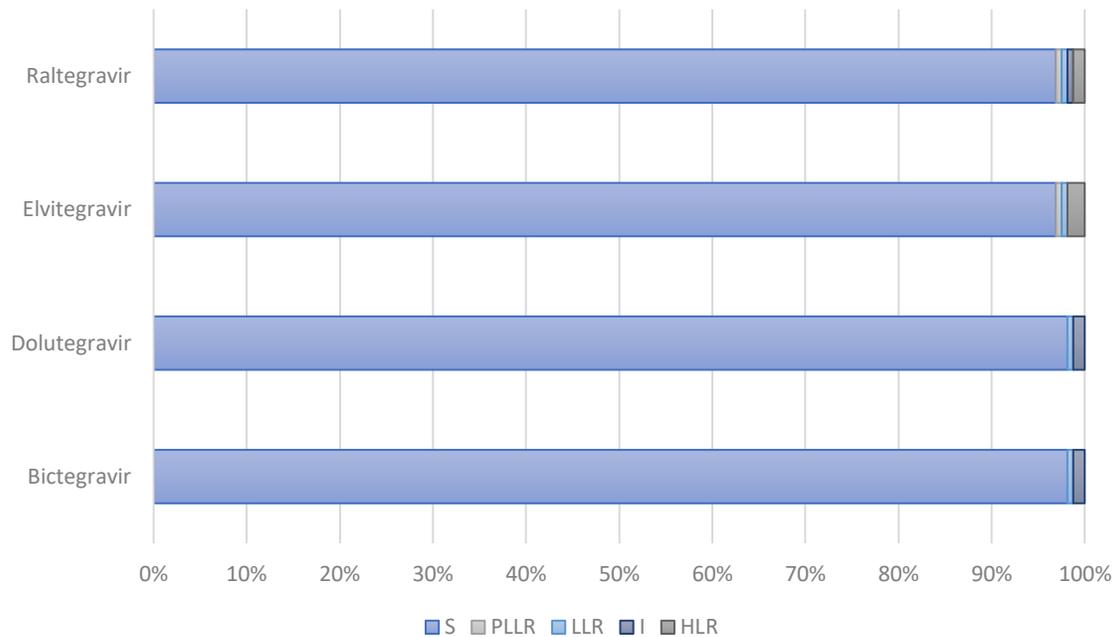
Resistencia por tipo medicamento NNRTI en pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020



De los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, en relación con el porcentaje de resistencia, el efavirenz (11.1%) y la nevirapina (13%) son los que representan la mayor frecuencia de resistencia en los pacientes analizados.

Gráfico 6

Resistencia por tipo medicamento INI en pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020



Como se observa en este gráfico, los inhibidores de la integrasa es el grupo de fármacos que presentan menores porcentajes de resistencia. Sus sensibilidades son mayores al 96% en cada uno de los representantes de esta familia.

Tabla 4

Características demográficas de los pacientes VIH sin exposición previa a TARV, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020

Variable	Resistencia Resistencia		Valor de p
	(-)	(+)	
Hospital			
HCG	75.0%	25.0%	0.157
HM	52.3%	47.7%	
HSJD	63.8%	36.2%	
Otros hospitales	60.9%	39.1%	
Grupo de edad (años)			
< 30	66.7%	33.3%	0.552
30 a 39	59.6%	40.4%	
40 a 49	64.3%	35.7%	
≥ 50	58.8%	41.2%	

Sexo

Femenino	78.6%	21.4%	0.355
Masculino	62.2%	37.8%	

Provincia de procedencia

San José	70.8%	29.2%	0.029
Alajuela	62.5%	37.5%	
Cartago	35.7%	64.3%	
Heredia	45.8%	54.2%	
Provincias costeras	75.0%	25.0%	

Al analizar la resistencia según el hospital, edad y género (ver tabla 4), se documentó a través de la prueba X^2 que no existía diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 5

Características clínicas de los pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020

Variable	Resistencia		Valor de p
	(-)	(+)	
Carga viral			
≤ 10,000	50.0%	50.0%	0.643
> 10,000	64.3%	35.7%	
Nivel de CD4			
< 200	63.9%	36.1%	0.559
200 a 499	59.2%	40.8%	
≥ 500	70.0%	30.0%	
Estadio de VIH			
A	67.4%	32.6%	0.286
B	61.4%	38.6%	
C	56.3%	43.8%	

Se puede observar que, a mayor estadio clínico, mayor resistencia, pero sin significancia estadística. (a través de la prueba X^2)

Tabla 6

Distribución por familia de antirretrovirales de las mutaciones de importancia para la OMS y detectadas en los pacientes VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral, estudiados en el hospital nacional de referencia por resistencia a los antirretrovirales, 2020

IP			NRTI			NNRTI			INI		
Mutac	N	%	Mutac	N	%	Mutac	N	%	Mutac	N	%
G73A	1	0.6%	D67E	1	0.6%	K103S	1	0.6%	T97A	3	1,9%
G73T	1	0.6%	F77L	1	0.6%	K101E	1	0.6%	G163K	1	0,6%
I54V	1	0.6%	K219N	1	0.6%	M230L	1	0.6%			
L23I	1	0.6%	K219Q	1	0.6%	G190A	1	0.6%			
L90M	1	0.6%	K70E	1	0.6%	Y181C	1	0.6%			
M46L	2	1.2%	K70R	1	0.6%	Y188L	1	0.6%			
D30N	3	1.9%	T215I	1	0.6%	L100I	2	1.2%			
M46I	7	4.3%	Y115F	1	0.6%	P225H	3	1.9%			
			D67G	2	1.2%	K103N	12	7.4%			
			K219R	2	1.2%						
			L74I	2	1.2%						
			M184V	8	4.9%						
			M184I	11	6.8%						
			M41L	16	9.9%						

En este cuadro, se presentan las mutaciones más frecuentes en cada familia de los fármacos antirretrovirales evaluados. Con respecto a los inhibidores de la integrasa, los cuales no están incluidos en la lista de mutaciones de resistencia de la OMS, se recolectaron aquellas cuyos porcentajes eran mayores o iguales al 20% según el genotipo.

Discusión

En los pacientes con VIH, la elección de la primera combinación de fármacos antirretrovirales es uno de los factores más importantes para conseguir una respuesta virológica máxima y duradera. El tratamiento se debe elegir de forma que se facilite su cumplimiento y se conserven terapias futuras. Queda claro que las pruebas genotípicas son una herramienta de ayuda para elegir la mejor terapia.

El tratamiento de la infección por el VIH no solo proporciona beneficio en la salud de quien lo recibe, sino que se beneficia a la comunidad al mostrarse como una forma eficaz de evitar la transmisión del virus. Sin duda, si se pretende controlar realmente la epidemia, el diagnóstico de las personas infectadas y su tratamiento temprano son estrategias en las que se deben invertir esfuerzos y recursos.

Los hallazgos de este estudio brindan un panorama real de la situación nacional de prevalencia de resistencia primaria en pacientes naïve. En consecuencia, se determina la necesidad de optar por nuevas medidas en las estrategias nacionales de atención en los pacientes con infección por VIH. Entre estas se encuentran: la necesidad de realizar estudios genotípicos en pacientes vírgenes a la TARV, vigilancia de resistencia en VIH a los antirretrovirales y considerar cambios en la terapia de inicio, en los cuales se incluya inhibidores de la integrasa como terapia de primera línea.

El presente estudio se llevó a cabo en una población con diagnóstico confirmado de infección por el virus de inmunodeficiencia humana, atendida en alguna de las clínicas de atención al VIH del país. Ya contaba con estudio genotípico y no tenía antecedente de exposición a terapia antirretroviral. Son un total de 162 pacientes; en su mayoría corresponden a una población joven, menor a 30 años, con predominio de hombres, y en estadios clínicos A1 y A2. Según domicilio, la provincia de San José presentó mayor número de pacientes, pero se incluyeron de todas las clínicas activas en atención a pacientes VIH adultos.

La frecuencia de resistencia transmitida al VIH en paciente naïve fue de un 36%, esta podría ser mayor si se hubieran considerado las mutaciones incluidas en la lista de IAS-USA. Tal porcentaje es superior al nivel para el que se considera costo-efectivo realizar genotipaje previo el inicio de TARV. Por lo tanto, en Costa Rica se debe realizar un cambio estratégico e incluirse el estudio genotípico de resistencias como test de rutina antes de la iniciación de la TARV, así como reestructurar los esquemas de primera línea de inicio de terapia con un inhibidor de la integrasa.

Existen diferentes mecanismos que pueden generar resistencia primaria. Se encuentran polimorfismos naturales en codones que afectan la sensibilidad a drogas; la generación de variantes resistentes por mutación aleatoria, las cuales son de muy baja prevalencia en ausencia de presión selectiva (individuo nave); y la infección con un virus resistente, el mecanismo más relevante.

En consecuencia, resulta razonable cuestionarse porqué se encontró en Costa Rica una prevalencia alta de resistencia primaria. Se sabe que el uso generalizado de terapia antirretroviral está causando una mayor prevalencia de mutaciones circulantes de resistencia a los medicamentos, en especial, cuando existe mala adherencia al tratamiento y/o con el uso de esquemas de barrera genética baja. En el país, los regímenes utilizados de primera línea están basados en dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, más un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, los cuales cuentan con una barrera genética baja a la resistencia. La tasa de transmisión de virus resistente está inversamente asociada a la disponibilidad de tratamientos óptimos y a la adherencia a ellos. De forma hipotética, se puede inferir mala adherencia a los esquemas en los pacientes y, como se mencionó, el uso de medicamentos con baja barrera genética puede explicar una parte de este cuestionamiento.

Las mutaciones incluidas en el análisis estadístico de resistencia fueron las definidas en la lista de la Organización Mundial de la Salud 2009 (Bennett et al.), la cual incluye un total de 93 mutaciones. Esto porque son no polimórficas, están

enfocadas exclusivamente a la vigilancia de resistencia primaria, son aplicables a todos los subtipos de VIH-1 y tienen relevancia clínica. Se documentó que la mayor parte de las mutaciones encontradas afectó la familia de inhibidores de la transcriptasa inversa. Por su parte, las mutaciones a los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa más frecuentes fueron M41L (9.9%) y M184I (6.8%), así como M184V (4.9%) y M46L (2%); las más frecuentes en los no nucleosídicos fueron K103N (7.4%), P225H (1.9%) y L100I. Así mismo, la mutación más común en los inhibidores de la proteasa fue la M46I (4.3%).

Dentro del grupo de los inhibidores análogos de la transcriptasa inversa con mayor resistencia, se documentaron la emtricitabina y la lamivudina, con un 10.5% de resistencia (HLR), seguido por el abacavir 3.1%. Acá se debe recordar que el perfil de resistencia de estos tres fármacos usualmente está vinculado a la mutación M184V/I, la cual fue la segunda encontrada de forma frecuente en esta familia. En los no análogos, los fármacos con mayor perfil de resistencia fueron la nevirapina con un 9.3%, seguido del efavirenz con un 8.6%, lo cual se explica en la mayoría de los casos por la mutación K103N. Esto coincide con el reporte de la Organización Mundial de la Salud 2017 (HIV Drug Resistance Report 2017): se analizaron 11 países y se describieron sus niveles de resistencia al efavirenz o nevirapina; en los pacientes naïve de Argentina, Guatemala, Namibia, Nicaragua, Uganda y Zimbabwe, tales niveles alcanzaron el 10% o más. Estos hallazgos también se explican por ser dos de los fármacos más asequibles y utilizados en el TARV de primera línea en algunas naciones, incluyendo Costa Rica.

La frecuencia de resistencias primarias en pacientes naïve puede variar ampliamente en los distintos estudios, en parte por las poblaciones estudiadas y la metodología empleada. Sin embargo, tanto en Europa Occidental como en Estados Unidos, las resistencias primarias han incrementado lo suficiente con el paso del tiempo. Como consecuencia, en las últimas guías del Department of Health and Human Services (DHHS), las de la IAS, las de Gran Bretaña y las de GESIDA-PNS, recomiendan realizar un estudio genotípico en todos los pacientes naïve antes de comenzar el TAR, en caso de que no hay uno.

Si se comparan las mutaciones encontradas en el presente estudio con publicaciones en otros países, se puede observar que el comportamiento es muy similar. Se describen las mutaciones M41L, M184I, M184V, M46L, M46I y la K103N como las más detectadas.

Por otro lado, la resistencia a los inhibidores de la proteasa fue menor que en los grupos de la transcriptasa. La posible explicación corresponde a su alta barrera genética. En cuanto a los inhibidores de integrasa, a pesar de su reciente uso en Costa Rica, se encontraron mutaciones como la T97A y G138K. Esto coincide con la literatura internacional, en donde tales mutaciones también se describen como las encontradas de forma más frecuente (T97A, E134A, L74I/M, E92Q, G140A o N155H).

Aunque entre los objetivos de este estudio no estaba determinar las infecciones oportunistas asociadas que más se presentan, se documentó que hasta un 20% de los pacientes se encontraba en estadios avanzados (3C). Este aspecto se repite y se presenta en otros lugares. A pesar de las distintas campañas oficiales, persiste un porcentaje nada despreciable que se diagnostica cuando la enfermedad está avanzada.

El presente estudio tiene la ventaja de que incluye a pacientes de todo el país, por lo que genera representatividad del grupo analizado. Sin embargo, sigue siendo una investigación pequeña, por lo que se considera importante que estudios posteriores complementen esta información, así como que se realicen análisis de diferencias intranacionales en prevalencia de resistencia pre-TARV.

Recomendaciones

Incluir el estudio genotípico de resistencias como prueba de rutina antes de la iniciación de la TARV, ya que se ha sugerido su aplicación cuando los países cuenten con prevalencias mayores al 5%.

Repetir el estudio de resistencia pre-TARV, para detectar diferencias intranacionales en prevalencia de resistencia pre-TARV del VIH y ampliar información nacional.

Considerar como estrategia nacional cambio a inhibidores de integrasa en todas las personas que inician terapia antirretroviral.

Realizar estudios adicionales o complementarios al presente estudio, para comparar datos y evaluar tendencias en el tiempo.

Enfatizar y concientizar a los médicos sobre la importancia de registrar de forma detallada y completa los datos en el expediente, para futuros análisis.

Formalizar grupos de trabajo en todos los hospitales principales del país, con el fin de optimizar el acceso a la atención especializada en estos pacientes.

Promover la prevención primaria de transmisión de enfermedades de transmisión sexual.

Velar por atención temprana, oportuna y de calidad a pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida.

Estimular al médico residente a realizar estudios de investigación desde los primeros años de residencia, así como acompañarlo en este proceso.

Asegurar un manejo interdisciplinario de los pacientes con VIH, que optimice el apego al tratamiento, conocimiento de reacciones adversas e interacciones a la terapia antirretroviral.

Anexos

Ilustración 1

Mutaciones asociadas a la resistencia en los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos

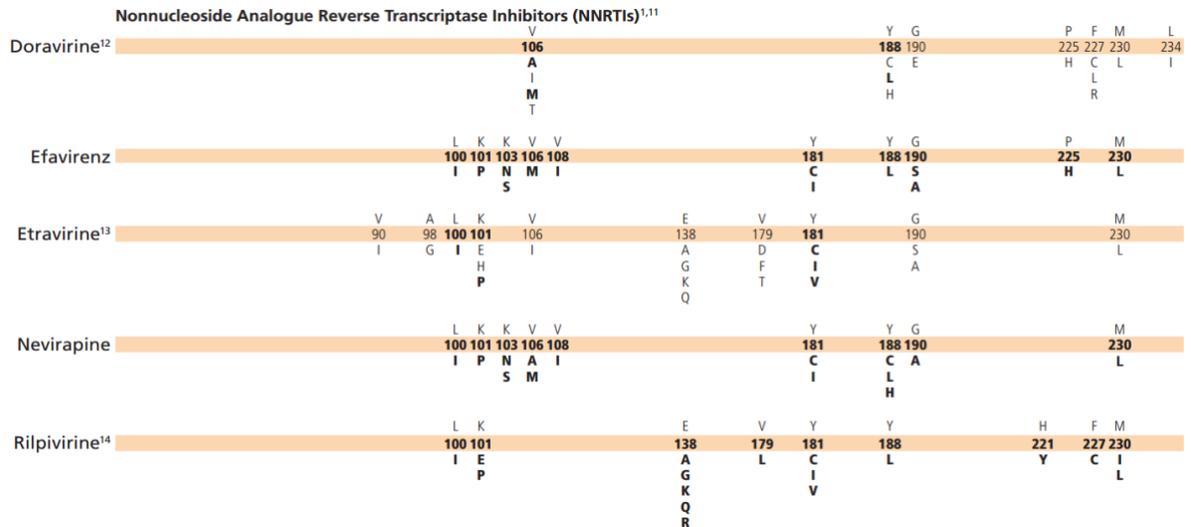
MUTATIONS IN THE REVERSE TRANSCRIPTASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

Nucleoside and Nucleotide Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (nRTIs) ¹											
69 Insertion Complex ² (affects all nRTIs currently approved by the US FDA)											
Multi-nRTI	M	A	▼	K					L	T	K
Resistance	41	62	69	70					210	215	219
	L	V	Insert	R					W	Y	Q
									F	E	
151 Complex ³ (affects all nRTIs currently approved by the US FDA except tenofovir)											
Multi-nRTI	A		V	F		F		Q			
Resistance	62		75	77		116		151			
	V		I	L		Y		M			
Thymidine Analogue-Associated Mutations ^{4,5} (TAMs; affect all nRTIs currently approved by the US FDA other than emtricitabine and lamivudine)											
Multi-nRTI	M	D	K						L	T	K
Resistance	41	67	70						210	215	219
	L	N	R						W	Y	Q
									F	E	
Abacavir ^{1,6}	K		L		Y		M				
	65		74		115		184				
	R		V		F		V				
	E										
	N										
Emtricitabine	K						M				
	65						184				
	R						V				
	E						I				
	N										
Lamivudine	K						M				
	65						184				
	R						V				
	E						I				
	N										
Tenofovir ^{1,7}	K		K								
	65		70								
	R		E								
	E										
	N										
Zidovudine ^{4,5,8,9}	M	D	K					L	T	K	
	41	67	70					210	215	219	
	L	N	R					W	Y	Q	
								F	E		
Didanosine ^{1,10,21}	K		L								
	65		74								
	R		V								
	E										
	N										
Stavudine ^{1,4,5,8,9}	M	K	D	K				L	T	K	
	41	65	67	70				210	215	219	
	L	R	N	R				W	Y	Q	
		E						F	E		
		N									

Fuente: A.M. Wensing, V. Calvez, F. Ceccherini-Silberstein, C. Charpentier, H. F. Günthard, R. Paredes et al. (2019). *Update of the drug resistance mutations in HIV-1.*

Ilustración 2

Mutaciones asociadas a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos



Fuente: A.M. Wensing, V. Calvez, F. Ceccherini-Silberstein, C. Charpentier, H. F. Günthard, R. Paredes et al. (2019). *Update of the drug resistance mutations in HIV-1.*

Ilustración 3

Mutaciones asociadas a la resistencia en los inhibidores de la proteasa

MUTATIONS IN THE PROTEASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO PROTEASE INHIBITORS (PIs)^{15,16,17}

Atazanavir +/- ritonavir ¹⁸	L	G	K	L	V	L	E	M	M	G	I	F	I	D	I	I	A	G	V	I	I	N	L	I
	10	16	20	24	32	33	34	36	46	48	50	53	54	60	62	64	71	73	82	84	85	88	90	93
	I	E	R	I	I	I	Q	I	I	V	L	L	L	E	V	L	V	C	A	V	V	S	M	L
	F	M	I	T	F	V	L	V	L		Y	V	M			M	I	S	T	F			M	
	V											A				V	L	A	I					
	C			V								T				L			F					
Darunavir/ ritonavir ¹⁹	V			V	L				I		I	I						T	L		I		L	
	11			32	33				47		50	54						74	76		84		89	
	I			I	F				V		V	M						P	V		V		V	
											L													
Lopinavir/ ritonavir ²⁰	L	K	L	V	L			M	I	I	F	I		L		A	G	L	V	V	I	I	L	
	10	20	24	32	33			46	47	50	53	54		63		71	73	76	82	84			90	
	F	M	I	I	F			I	V	V	L	V		P		V	S	V	A	V			M	
	I	R						L	A	V	L	V				T			F	V				
	R										A	M							A					
	V										T	S							T	S				
Tipranavir/ ritonavir	L			L		M		K	M	I	I	Q		H		T		V	N	I	I	L		
	10			33		36		43	46	47	54	58		69		74		82	83	84			89	
	V			F		I		T	L	V	A	E		K		P		L	D	V			I	
						L					M			R				T					M	
						V					V													
Fosamprenavir/ ritonavir ²¹	L			V				M	I	I	I			G		L		V	I	I		L		
	10			32				46	47	50	54			73		76		82	84				90	
	F			I				I	V	V	L			S		V		A	V				M	
	I							L			L							F						
	R										V							S						
	V										M							T						
Indinavir/ ritonavir ²¹	L	K	L	V		M		M		I				A	G	L	V	V	I	I		L		
	10	20	24	32		36		46		54				71	73	76	77	82	84				90	
	I	M	I	I		I		I		V				V	S	V	I	A	V				M	
	R							L						T	A			F						
	V																	T						
Nelfinavir ^{21,22}	L			D		M		M						A	G	V	V	V	I	N	L			
	10			30		36		46						71		77	82	84	88				90	
	F			N		I		I						V		I	A	V	D				M	
	I							L						T			F		S					
																	T							
																	S							
Saquinavir/ ritonavir ²¹	L	L						G		I				A	G	V	V	I	I		L			
	10	24						48		54				62	71	73	77	82	84				90	
	I	I						V		V				V	S	I	A	V					M	
	R									L				V			F							
	V													T			T							

Fuente: A.M. Wensing, V. Calvez, F. Ceccherini-Silberstein, C. Charpentier, H. F. Günthard, R. Paredes et al. (2019). *Update of the drug resistance mutations in HIV-1.*

Bibliografía

- Afani S. A., Ayala C. M., Meyer K. A., Cabrera C. R. y Acevedo M. W. (2005). Resistencia primaria a terapia antirretroviral en pacientes con infección por VIH/SIDA en Chile. *Revista Medica de Chile*, 133(3), 295-301.
- Afani, A, Beltrán, C., Gallardo, A. M., Roessler P., Acevedo, W. y Vásquez, P. (2010). Prevalencia de resistencia primaria en pacientes con infección reciente por VIH-1 en Chile. *Revista médica de Chile*, 138(6), 669-676.
- Blog ruralvía. (Diciembre, 2020). 95-95-95, reto marcado por la ONU para luchar contra el SIDA. Recuperado de <https://blog.ruralvia.com/95-95-95-reto-marcado-por-la-onu-para-luchar-contr-el-sida/>
- Coral-Orbes, M. V., Mueses-Marín, H. F., Agudelo-Rojas L. M. y Galindo-Quintero, J. (2018). Resistencias transmitidas del VIH-1 en pacientes sin exposición previa a terapia antirretroviral (naïve) Cali-Colombia 2008-2015. *Infection*, 22(2), 84-93.
- Geretti A.M. (Febrero, 2007). Epidemiology of antiretroviral drug resistance in drug-naïve persons. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 20(1), 22-32.
- Gong, Z., Xu, X. y Han, G.Z. (Enero, 2017). 'Patient 0' and the Origin of HIV/AIDS in America. *Trends in Microbiology*, 25(1), 3-4.
- Hirsch, M. Brun-Vézinet, F., Clotet, B., Conway, B., Kuritzkes, D., D'Aquila, R... Richman, D. (Julio, 2003). Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1: 2003 Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 12(1), 46-47.
- Hirsch, M.S., Conway, B., D'Aquila, R. T., Johnson, V. A., Brun-Vézinet, F... Richman, D. (Junio, 1998). Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection: Implications for clinical management. *J Am Med Assoc*, 279(24), 1984-1991.
- Martínez, E., Molina, J. y Polo, R. (Coordinadores). (2020). *Documento de consenso de GeSIDA/ Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de inmunodeficiencia*

- humana*. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. España: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
- Matías-Florentino, M., Chaillon, A., Ávila-Ríos, S., Mehta, S. R., Paz-Juárez, H. E... Reyes-Terán, G. (Marzo, 2020). Pretreatment HIV drug resistance spread within transmission clusters in Mexico City. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(3), 656-667.
- Ministerio de Salud de Nicaragua. (Noviembre, 2017). Informe final: Encuesta de resistencia en VIH a los medicamentos antirretrovirales en Nicaragua, 2016. Nicaragua: Comisa.
- Pascale, M. (2013). *Resistencia transmitida en Panamá*. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/HIV-RESISTENCIA-10.Experiencia-Panama.pdf>
- Rodríguez, P. (2018). Aspectos epidemiológicos del virus de inmunodeficiencia humana en Costa Rica. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 27(2), 118-126.
- Rodríguez-Escudero, M. J., Prada de Medio, E., Rosa Herranz, C., Martínez Medina, M. C. y Franquelo Gutiérrez, R. (2007). Prevalencia de la resistencia genotípica a los fármacos antirretrovirales en pacientes VIH positivos en la provincia de Cuenca. *Revista Española de Quimioterapia*, 20(2), 203-205.
- Ross, L. L., Shortino, D. y Shaefer, M. S. (Agosto, 2018). Changes from 2000 to 2009 in the Prevalence of HIV-1 Containing Drug Resistance-Associated Mutations from Antiretroviral Therapy-Naive, HIV-1-Infected Patients in the United States. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 34(8), 672-679.
- Sax, P. E., Islam, R., Walensky, R. P., Losina, E., Weinstein, M. C., Goldie, S. J... Freedberg, K. (Noviembre, 2005) "Should Resistance Testing Be Performed for Treatment-Naive HIV-Infected Patients? A Cost-Effectiveness Analysis". *Clinical Infectious Diseases*, 41(9), 1316-1323.
- Tobón Pereira, J. C. y Toro Montoya, A. I. (Febrero, 2008). "Estudio del paciente con infección por VIH". *Med lab*, 14(1/2), 11-42.
- Weinstein, M. C., Goldie, S. J., Losina, E., Cohen, C.J., Baxter, J. D... Freedberg, M. D. (2001). Use of Genotypic Resistance Testing to Guide HIV Therapy:

Clinical Impact and Cost-Effectiveness. *Annals of Internal Medicine*, 134(6), 440-450

Wensing, A. M., Calvez, V., Ceccherini-Silberstein, F., Charpentier, C., Günthard, H. F... Richman, D. (Septiembre, 2019). Update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*, 27(3), 111-121.