

CAPÍTULO 3

RESISTENCIA DEL VIH-1 A FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES ADULTOS CON FALLO VIROLÓGICO. HOSPITAL ROOSEVELT, GUATEMALA

Data de aceite: 02/05/2024

Jessenia Sabrina Navas Castillo

Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, Guatemala
<https://orcid.org/0000-0003-3728-2702>

Maria Cristina Quintana Galindo

Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, Guatemala
<https://orcid.org/0009-0001-3955-0144>

Nydia Anaidé Orózco Morán

Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, Guatemala
<https://orcid.org/0009-0004-2684-0304>

Mircea Lisbeth Romero Trujillo

Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, Guatemala
<https://orcid.org/0009-0009-3217-9803>

Corilia Sucely García Porres

Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, Guatemala
<https://orcid.org/0009-0006-7890-2559>

Julio Alberto Paxtor Caté

Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, Guatemala
<https://orcid.org/0009-0004-6221-8117>

Carmen Sofia Alvarado León

Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, Guatemala
<https://orcid.org/0009-0002-7091-8696>

Verónica Lucía Patzán Guamuch

Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, Guatemala
<https://orcid.org/0009-0007-6394-3590>

Rodolfo Pinzón Meza

Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, Guatemala.
<https://orcid.org/0009-0003-4785-2622>

Ana Johanna Samayoá Bran

Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, Guatemala.
<https://orcid.org/0000-0003-4405-0045>

RESUMEN: Objetivo. Describir los niveles de resistencia del VIH-1 en pacientes adultos con fallo virológico. **Metodología.** Se analizó 276 registros de pacientes adultos VIH positivo, 160 se encontraban en primer fallo y 116 en fallo múltiple, a quienes se solicitó la prueba de genotipo durante los años 2018 y 2020. El análisis se realizó en el software DeepChek® v2.0, para la clasificación de la resistencia se siguió el algoritmo de Stanford HIVdb (v9.4 - 17/12/2022). **Resultados.** La resistencia general a alguna familia de ARVs fue de 78.3% (IC95% 72.9 - 83.0%). Se observó mayor resistencia a la familia de INNTR, principalmente NVP (90.5%, 73.4%) y EFV (89.8%, 67.1%) en pacientes de primer fallo y fallo múltiple, respectivamente. Para INTR hubo resistencia a FTC/3TC de 77.4% y 57.0%, en cada grupo de fallo. La resistencia a los IP fue menor de 2.0% en pacientes en primer fallo y a 3.0% en pacientes con fallo múltiple. Las mutaciones encontradas con mayor frecuencia fueron M184V/I (49.1%, 16.3%), K103N/R (43.1%, 15.2%) y V82A (1.4%, 1.9%) en fallo a primer esquema ARV y fallo múltiple, respectivamente. Adicionalmente, se encontró 29.0% (9/31) de resistencia a INSTI en pacientes con fallo múltiple y se identificó a los tropismos CXCR4 y Dual/Mixto en 47.6% (10/21). **Conclusión.** La elevada resistencia a los ARVs en pacientes con fallo virológico muestra la necesidad de implementar/intensificar y monitorear acciones para identificar prontamente el fallo de manera que oriente intervenciones farmacológicas oportunas y costo-efectivas.

PALABRAS CLAVE: VIH-1, fallo virológico, antirretrovirales, farmacorresistencia.

ANTIRETROVIRAL DRUG RESISTANCE AMONG ADULT HIV-1 PATIENTS WITH VIROLOGICAL FAILURE. ROOSEVELT HOSPITAL, GUATEMALA

ABSTRACT: Objective. Describe the levels of drug resistance among adult HIV-1 patients with virological failure. **Methodology.** A total of 276 records of HIV-positive adult patients were analyzed, 160 were in first virological failure and 116 were in multiple failure. All of them underwent genotype testing during 2018 and 2020. The analysis was performed in DeepChek® v2.0.x software, and the Stanford HIVdb algorithm (v9.4 - 12/17/2022) was used to classify the resistance. **Results.** Overall resistance to any antiretroviral treatment (ART) family was 78.3% (95%CI 72.9 - 83.0%). Higher resistance to the NNRTI family was observed, mainly NVP (90.5%, 73.4%) and EFV (89.8%, 67.1%) in first failure and multiple failure patients, respectively. For NRTI there was resistance to FTC/3TC of 77.4%, and 57.0%, in each failure group. Resistance to PI was less than 2.0% in first failure patients and to 3.0% in multiple failure patients. The most frequently found mutations were M184V/I (49.1%, 16.3%), K103N/R (43.1%, 15.2%) and V82A (1.4%, 1.9%) in first ART failure and multiple failure, respectively. Additionally, 29.0% (9/31) of INSTI resistance was found in patients with multiple failure and CXCR4 and Dual/Mixed tropisms were identified in 47.6% (10/21). **Conclusion.** The high resistance to ART in patients with virologic failure demonstrates the necessity to implement/intensify and monitor actions to promptly identify failure in order to guide timely and cost-effective pharmacological interventions.

KEYWORDS: HIV-1, virological failure, antiretrovirals, drug resistance.

INTRODUCCIÓN

Se define como resistencia adquirida a aquella en la surge una cepa resistente a los medicamentos (farmacorresistencia), mientras el paciente está recibiendo terapia antirretroviral (TAR) para la infección por el VIH-1. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2021, señaló que se espera que surja un grado de resistencia adquirida a los fármacos aun cuando el tratamiento con los medicamentos sea eficaz y se tenga un monitoreo adecuado.¹ La farmacorresistencia del VIH-1 pone en peligro la eficacia de los fármacos antirretrovirales (ARVs) que tienen como fin reducir la incidencia de virus y la morbimortalidad que se relacionan al VIH-1.

La OMS indicó que para el año 2020, 27.5 millones de personas recibían TAR alrededor del mundo. Además, ha afirmado que en poblaciones que han fracasado a terapias basadas en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), los niveles de resistencia a esta familia de antirretrovirales (ARVs) utilizados habitualmente, oscilaban entre el 50% y el 97%.¹

Datos previos en pacientes atendidos en Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt de Guatemala, reportaron una resistencia del 76% (73/96) y una prevalencia de resistencia por familia de ARVs, mayor en INNTR.² Posteriormente, el estudio realizado en 25 pacientes atendidos en otra Unidad de Atención Integral del VIH en el país, reportó un 68% de resistencia y por familia de ARVs la resistencia fue de 88.2% para los INNTR.³ En la encuesta de farmacorresistencia realizada en 2015-2016 en el país, se reportó el 84.2% (IC95% 60.4 - 96.6%) de prevalencia de resistencia adquirida a los 12 (± 3) meses de TAR, atribuyendo un 78.9% (IC95% 54.4 - 93.9%) a la familia de los INNTR; mientras que para quienes habían recibido TAR al menos durante 48 meses, se reportó una prevalencia de resistencia del 75.6% (IC95% 59.7 - 87.6%) y una prevalencia por familia de 73.2% (IC95% 57.1 - 85.8%) a los INNTR.⁴

En la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, la disponibilidad de prueba de genotipo para VIH-1 fue intermitente antes del año 2018, lo cual generó la necesidad de referir las muestras fuera del país; sin embargo, a partir de ese año hasta el 2020, la Unidad gestionó, a través del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, la adquisición de forma ininterrumpida de la prueba, por lo que se procesaron las muestras que cumplieran con la definición de fallo virológico.

Además, en el año 2019 se implementaron dos intervenciones en la Unidad con el fin de identificar a los pacientes con sospecha de fallo virológico y dar un abordaje multidisciplinario adecuado previo a la confirmación del fallo para orientar de mejor forma el uso de la prueba de genotipo del VIH-1: 1) notificación de sospecha de fallo virológico directamente desde el laboratorio hacia el responsable asignado para brindar el seguimiento

y orientación al paciente sobre la atención multidisciplinaria enfocada a la adherencia del tratamiento ARV, requerida por la sospecha de fallo virológico; 2) consejería intensificada para reforzar la adherencia a los ARVs, con la posterior confirmación de fallo virológico para valorar el cumplimiento del criterio de realización de la prueba de resistencia a ARVs, logrando intervenciones farmacológicas oportunas y costo-efectivas.⁵

Contexto farmacológico. La última Guía Nacional de uso de los Antirretrovirales, indica que el país dispone de los siguientes medicamentos: abacavir (ABC), lamivudina (3TC), zidovudina (AZT), emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y tenofovir alfenamide (TAF) que forman parte de la familia de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR); efavirenz (EFV), nevirapina (NVP) y etravirina (ETV), de la familia de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR); lopinavir (LPV), darunavir (DRV), atazanavir (ATZ) y ritonavir (r) de la familia de los inhibidores de la proteasa (IP); raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG) y dolutegravir (DTG) que son inhibidores de transferencia de la cadena de integrasa (INSTI); el antagonistas del correceptor CCR5, maraviroc (MCV) y el potenciador cobicistat (c). La guía también indica que se discontinuó el uso de estavudina (d4T), didanosina (ddl) y saquinavir/ritonavir (SQV/r).⁶ En la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, se suspendió el uso de d4T en 2008, SQV en 2017, ddl en 2018 y NVP en 2020.

La norma nacional contempla como primer esquema preferente de TAR dos INTR + un INSTI, sin embargo, esta introducción se realizó de forma paulatina, y contempla dos INTR + un INNTR como primer esquema alternativo;⁶ generalmente los pacientes atendidos en la Unidad iniciaban con TDF/FTC/EFV, AZT/3TC+EFV o ABC/3TC+EFV durante el periodo que abarca este análisis. Los pacientes de primer fallo y fallo múltiple son aquellos que han fallado al esquema de inicio y a más de un esquema de TAR, respectivamente; el segundo grupo incluía en su último esquema dos INTR + un IP, siendo TDF/FTC+LPV/r, AZT/3TC+LPV/r o ABC/3TC/LPV/r los esquemas frecuentemente utilizados en estos pacientes en la Unidad, además, en algunos pacientes con fallo documentado a los IP éste se sustituyó por un INSTI y en caso de fallo a esta familia se indicó el uso de Maraviroc, cambios respaldados por la correspondiente prueba de genotipo de VIH-1.

Abordaje del paciente en fallo virológico. Una vez confirmado el fallo, se procede a la realización de la prueba de genotipo del VIH-1 para conocer los niveles de resistencia a TAR y las mutaciones asociadas a cada familia de ARVs para realizar el cambio de régimen farmacológico correspondiente. El objetivo de la presente investigación es describir los niveles de resistencia del VIH-1 identificados en pacientes adultos con fallo virológico en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt de Guatemala, durante los años 2018 y 2020.

METODOLOGÍA

Población y muestra

Se llevó a cabo una investigación descriptiva de corte transversal que incluyó los registros de pacientes adultos VIH-1 positivo con fallo virológico atendidos en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, a quienes se les indicó la realización de prueba de genotipo de VIH-1 durante el período de enero del 2018 a diciembre del 2020, agrupados en 160 pacientes de primer fallo y 116 en fallo múltiple a TAR, el método de muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos.

Determinación de fallo virológico

Se utilizó como definición de fallo virológico el presentar al menos dos cargas virales en plasma mayores a 1000 copias/mL en un periodo de 4 a 12 semanas de diferencia entre ellas, en presencia de terapia antirretroviral, con el correspondiente reforzamiento previo de la adherencia y con la última determinación realizada en no más de 4 semanas a partir de la solicitud del genotipo de VIH-1. Se caracterizó como primer fallo, a los pacientes adultos VIH-1 positivo que se encontraban en TAR de primera línea y fallaron a dicho esquema y como fallo múltiple a los pacientes adultos VIH-1 positivo que tuvieron fallo a más de un esquema antirretroviral.

Prueba de carga viral

La medición de la carga viral del VIH-1 se realizó en muestras de plasma, con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, en las plataformas automatizadas cobas® 4800 y GeneXpert® Infinity, según disponibilidad de recursos; los resultados migraron automáticamente al Sistema de Información para *Laboratorios* Clínicos 4DLab V3.1.14 de la sección de carga viral del área de Biología Molecular del laboratorio de la Unidad, donde fueron almacenados y posteriormente transcritos a la base de datos de la sección de secuenciación.

Genotipificación del VIH-1

Las pruebas de resistencia a los ARVs por secuenciación de ácidos nucleicos de las regiones de la transcriptasa reversa (TR) y la proteasa (PR) del VIH-1 en muestras de plasma, fueron realizadas en el sistema MiniSeq™ - Illumina, utilizando el software DeepChek® v2.0. Para la clasificación de la resistencia se siguió el algoritmo de HIV Drug Resistance Database (HIVdb) Stanford University versión 9.4 (17/12/2022),⁷ se utilizó tanto la puntuación como la interpretación del mismo. Los niveles de resistencia fueron agrupados

en 3 categorías para cada medicamento: Posible/bajo nivel de resistencia corresponde a Stanford score (SS) de 10-29, nivel intermedio de resistencia a SS de 30-59 y alto nivel de resistencia a $SS \geq 60$. Se analizó únicamente las mutaciones internacionalmente reconocidas y en la región PR sólo se incluyó a las mutaciones.^{7,8} La subtipificación del VIH-1 de las regiones PR/TR del gen *pol* de 220 secuencias recuperadas en formato FASTA, fue realizada utilizando la herramienta REGA HIV-1 v.3.0.⁹

Instrumento de recolección de datos

Adecuación de base de datos. La base de datos fue generada en una hoja electrónica de Excel Office 2019 que partió de las variables registradas en la base de datos de la sección de secuenciación del área de Biología Molecular del Laboratorio de la Unidad, la cual fue filtrada para trabajar únicamente con los datos correspondientes a pacientes adultos VIH-1 positivo con fallo virológico a quienes se les indicó la prueba de genotipo. Se añadió campos para la tabulación de variables no incluidas en la base de datos original.

Procedimiento de recolección de datos

Posterior a la adecuación de la base de datos, la información fue tabulada en el orden preestablecido de los campos. De la base de datos de secuenciación se obtuvo las variables sexo, edad, departamento de residencia, carga viral de VIH-1 y tipo de fallo. El área de Monitoreo y Evaluación proporcionó las variables recuento de linfocitos T CD4+ y orientación sexual. Los perfiles de resistencia y mutaciones fueron transcritos de la base de datos Stanford (v9.4 - 17/12/2022).⁷ Los subtipos del VIH-1 fueron registrados a partir los resultados de la herramienta REGA HIV-1 v.3.0.⁹

Análisis de datos

Se realizó utilizando el software estadístico de distribución libre Jamovi versión 2.3.21; las características de los pacientes se describen a través de frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas en mediana y rango intercuartílico. La prevalencia de resistencia se presenta en intervalos de confianza de 95%. Se aplicó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk y U de Mann-Whitney para variables continuas. Para determinar la asociación entre presencia de resistencia y las características estudiadas se utilizó la prueba χ^2 , con un nivel de significancia de 0.05. Los perfiles de resistencia del VIH-1 y las mutaciones se analizaron en porcentajes.

Aspectos éticos

La solicitud de consentimiento informado para participantes no aplicó debido a que durante la investigación no hubo intervención a pacientes. No se incluyó datos de identificación, para guardar la confidencialidad. El protocolo de investigación fue sometido a revisión y autorización por parte de las autoridades del Departamento de Medicina Interna, Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt y por el Departamento de Docencia e Investigación del mismo hospital, documentado en acta 607, punto quinto de fecha 23 de marzo del 2023.

RESULTADOS

De los 276 registros incluidos de pacientes con fallo virológico, el 53.6% eran de sexo masculino. La mediana de edad al momento del genotipo fue de 37 años (RIC 30, 44); 58.6% (156/266) residían en el departamento de Guatemala; 81.6% (218/267) refirió ser heterosexual.

La mediana general del recuento de células T CD4+ de 262 registros al momento de realizar la prueba de genotipo, fue de 142 $\text{cél}/\mu\text{l}$ (RIC 61, 276), la mediana en pacientes de primer fallo fue de 183 $\text{cél}/\mu\text{l}$ (RIC 73, 327) y en fallo múltiple fue de 121 $\text{cél}/\mu\text{l}$ (RIC 54, 223). La mediana de la carga viral de VIH-1 de los 276 registros analizados fue de 4.5 log copias/mL (RIC 4.0, 5.0), la mediana en primer fallo fue 4.5 log copias/mL (RIC 3.9, 5.0) y en fallo múltiple 4.6 log copias/mL (RIC 4.0, 5.1). El subtipo B predominó en el 83.6% de las 220 secuencias FASTA recuperadas; el 16.4% de subtipos no B se distribuye en 6.8% (15/220) del recombinante de B D, 6.4% (14/220) del recombinante similar al subtipo B, y los subtipo C, recombinante B A1 G, recombinante B F1 y subtipo D fueron identificados en 1.3% (3/220), 0.9% (2/220), 0.5% (1/220) y 0.5% (1/220), respectivamente.

Se encontró 78.3% (IC95% 72.9 - 83.0%) de resistencia general a alguna familia de ARVs. La resistencia individual fue de 58.7% (IC95% 52.6 - 64.6%) para los INTR, 71.4% (IC95% 65.7 - 76.6%) a los INNTR y 4.7% (IC95% 2.5 - 7.9%) para IP. Fueron identificados 152 casos en fallo a más de una familia, que corresponden al 55.0% de casos analizados, los cuales se distribuyen en 51.1% (141) de resistencia a INTR + INNTR, 1.4% (4) a las familias de INTR + IP, 1.1% (3) a los INNTR + IP y 1.4% (4) a las tres familias analizadas. Sólo una paciente se encontraba embarazada durante el período de la investigación, la cual no presentó resistencia a ninguna de las tres familias de ARVs analizadas.

No se encontró relación estadísticamente significativa en la distribución de medias de la edad ni de la carga viral de VIH-1 entre los grupos de primer fallo y fallo múltiple, pero sí entre las medias del recuento de células T CD4+, evidenciando menor recuento en el grupo de fallo a múltiples esquemas de ARVs. No se encontró relación significativa entre la presencia de resistencia con el sexo, residencia, ni orientación sexual.

Variables	Total	Sin resistencia	Resistencia a una familia	Resistencia múltiple
Individuos [n (%)]	276 (100.0)	60 (21.7)	64 (23.3)	152 (55.0)
Sexo [n (%)]				
Femenino	128 (46.4)	32 (53.3)	34 (53.1)	62 (40.8)
Masculino	148 (53.6)	28 (46.7)	30 (46.9)	90 (59.2)
Edad [años; mediana (RIC)]*	37 (30, 44)	37.5 (27, 43)	37.5 (28.8, 41)	37 (31, 44.3)
Recuento de células T CD4+ [cél/μL; mediana (RIC)]*	142 (61, 276)	146 (70.3, 231)	142 (82, 327)	144 (55, 279)
Carga viral de VIH [log copias/mL; mediana (RIC)]*	4.5 (4.0, 5.0)	4.7 (4.5, 5.1)	4.6 (4.0, 5.0)	4.4 (3.9, 5.0)
Residencia [266 (%)]				
Guatemala	156 (58.6)	35 (60.3)	41 (65.1)	80 (55.2)
Escuintla	40 (15.0)	8 (13.8)	10 (15.9)	22 (15.2)
Otros**	70 (26.4)	15 (25.9)	12 (19.0)	43 (29.7)
Orientación sexual [267 (%)]				
Heterosexual	218 (81.6)	48 (81.3)	51 (83.6)	119 (81.0)
HSH	38 (14.3)	9 (15.3)	9 (14.8)	20 (13.6)
Bisexual	11 (4.1)	2 (3.4)	1 (1.6)	8 (5.4)
Tipo de fallo [n (%)]				
Primer fallo	160 (58.0)	35 (58.3)	25 (39.0)	100 (65.8)
Fallo múltiple	116 (42.0)	25 (41.7)	39 (61.0)	52 (34.2)

*Rango intercuartílico. **Alta Verapaz, Baja Verapaz, Chiquimula, El Progreso, Huehuetenango, Izabal, Jalapa, Jutiapa, Petén, Quetzaltenango, Retalhuleu, Sacatepéquez, San Marcos, Santa Rosa, Sololá, Suchitepéquez, Totonicapán, Zacapa.

Tabla 1. Características de personas a quienes se realizó la prueba de genotipo de VIH-1 por fallo virológico, durante el periodo del 2018-2020.

De los 276 registros de pacientes adultos VIH-1 positivo con fallo virológico, a quienes se indicó la prueba de genotipo, el 50.4% (139/276) fueron atendidos en el año 2018, 36.2% (100/276) en el 2019 y el 13.4% (37/276) en 2020.

Se identificó resistencia a una familia de ARVs en el 23.3% que corresponde a 64 pacientes (tabla 1), con predominio de los INNTR con 17.8%, que incluye 49 casos, de los cuales 22 fueron identificados en el año 2018 y 21 en el 2019, 25 eran de sexo femenino, 32 indicaron residir en el departamento de Guatemala. Del 55.0% de pacientes que presentaron resistencia múltiple, se identificó resistencia a los INTR + INNTR, en el 51.1%, que corresponde a 141 pacientes de los cuales 73 fueron atendidos en el año 2018, 85 eran de sexo masculino y 74 residían en Guatemala. Hubo 4 casos de resistencia a las 3 familias de ARVs, dos identificados en el año 2018 y un caso en cada uno de los siguientes dos años que incluye la investigación, dos pacientes eran de sexo femenino; de los tres pacientes que respondieron sobre su residencia, dos radicaban en Guatemala y uno en Jalapa.

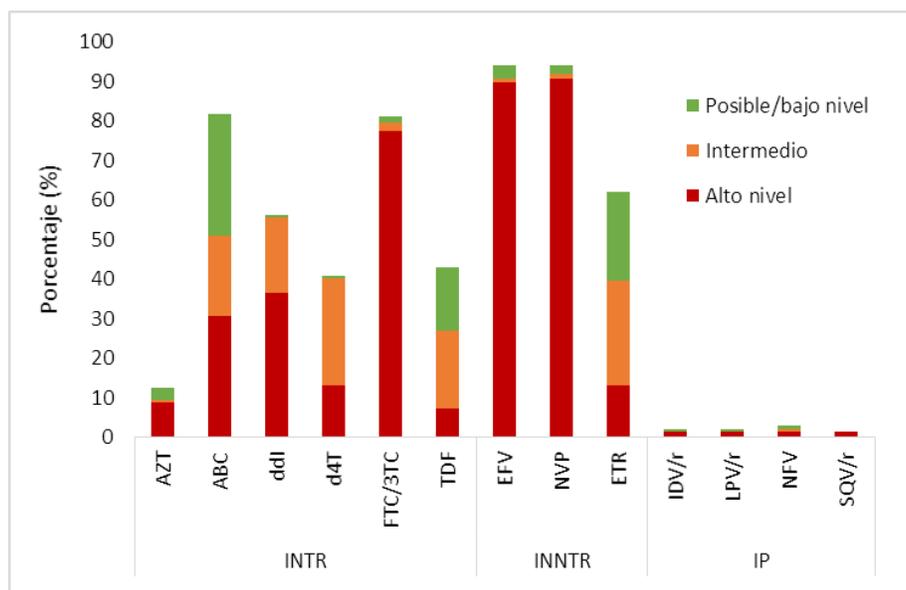
Pacientes que indicaron residir en Guatemala y Escuintla presentaron la mayor resistencia por familia individual con predominio de los INNTR en 65.3% (32/49) y 14.3% (7/49) para cada departamento respectivamente. De igual forma, la mayor resistencia a

múltiples familias fue para los departamentos mencionados, con elevada resistencia a INTR + INNTR en 52.5% (74/141) y 15.6% (22/141).

Sobre la orientación sexual, del 23.3% que corresponde a 64 casos identificados con resistencia una familia de ARVs y el 55.0% que corresponde a 152 casos de resistencia múltiple, 37 y 113 pacientes que presentaron resistencia a los INNTR y resistencia múltiple a los INTR + INNTR, respectivamente, indicaron ser heterosexuales. De los casos con resistencia a las tres familias de ARVs y que dieron información, un paciente se identificó como heterosexual y dos como bisexuales.

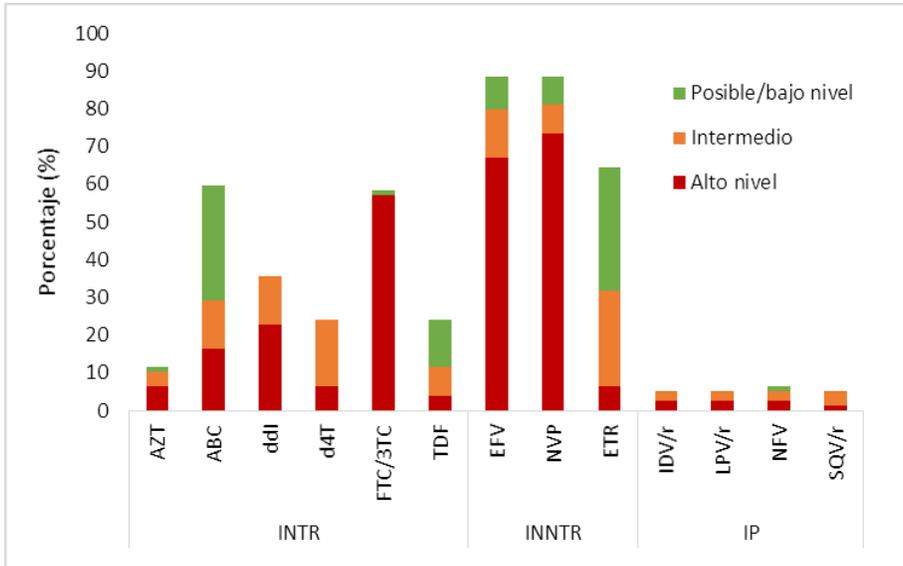
Se incluyó 160 (58.0%) pacientes en primer fallo y 116 (42.0%) con fallo múltiple (tabla 1). De los 64 casos identificados con resistencia a una familia, 49 corresponden a los INNTR distribuidos en 20 pacientes de primer fallo y 29 pacientes en fallo múltiple; en tanto que 100 de los pacientes con fallo al primer esquema de ARVs presentó resistencia múltiple, de los cuales el 96% fue identificado con resistencia a los INTR + INNTR; de los 52 pacientes con múltiple resistencia a los ARVs, 86.5% presentó resistencia a las dos familias mencionadas. Se identificaron dos casos de resistencia a las tres familias de ARVs en cada uno de los grupos de fallo.

En los pacientes con fallo a primer esquema, la mayor resistencia se observó en la familia de INNTR, con 90.5% a NVP y 89.8% a EFV, seguida por la familia de los INTR con 77.4% de resistencia a FTC/3TC, 30.7% a ABC y 36.5% a ddl. La resistencia a los IP fue menor de 2.0% en cada ARV (figura1).



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

Figura 1. Niveles de resistencia a fármacos antirretrovirales en pacientes con fallo a primer esquema (n=137), 2018-2020. La resistencia de posible/bajo nivel corresponde a SS de 10-29, nivel intermedio de resistencia a SS de 30-59 y alto nivel de resistencia a SS \geq 60.

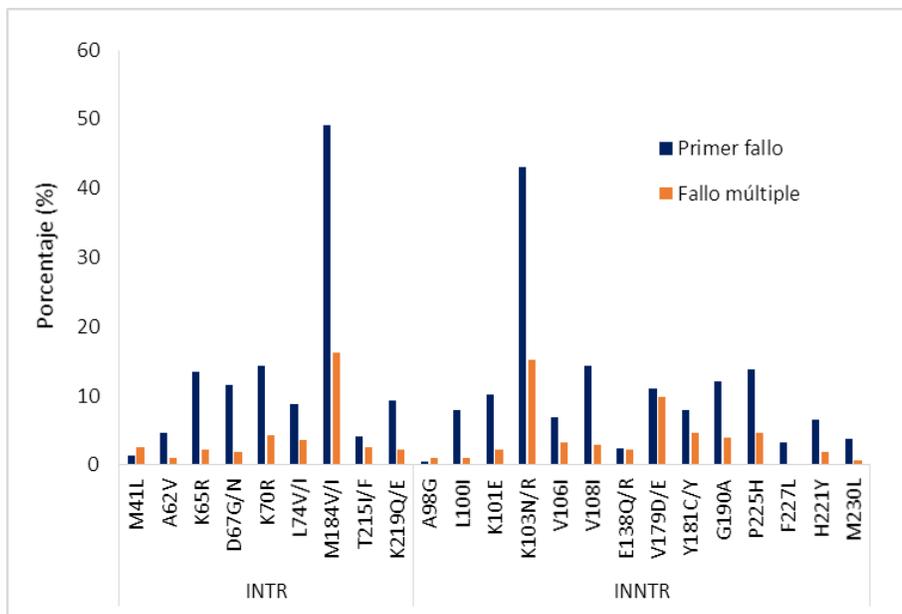


Nota. AZT: zidovudina, ABC: abacavir, ddl: didanosina, d4T: estavudina, FTC/3TC: emtricitabina/lamivudina, TDF: tenofovir, EFV: efavirenz, NVP: nevirapina, ETR: etravirina, IDV/r: indinavir con ritonavir, LPV/r: lopinavir con ritonavir, NFV: nelfinavir, SQV/r: saquinavir con ritonavir.

Figura 2. Niveles de resistencia a fármacos antirretrovirales en pacientes con fallo a múltiples esquemas (n=79), 2018-2020. La resistencia de posible/bajo nivel corresponde a SS de 10-29, nivel intermedio de resistencia a SS de 30-59 y alto nivel de resistencia a SS \geq 60.

La mayor resistencia en pacientes con fallo múltiple se encontró en la familia de los INNTR, con 73.4% y 67.1% para NVP y EFV, respectivamente. De la familia de los INTR, FTC/3TC presentaron 57.0% de resistencia y ddl 22.8%. La resistencia a los IP fue menor a 3% en cada ARV (figura 2).

Se identificaron mutaciones de análogos de timidina (TAMs por sus siglas en inglés) en 31 pacientes, 20 de ellos se encontraban en fallo a primer esquema y 11 en fallo múltiple. En los pacientes de fallo a primer esquema, 10 presentaron solamente 1 TAM, las más frecuentes fueron D67N y K219E/Q, en 4 pacientes cada una; la mayor acumulación de TAMs se observó en este grupo: dos pacientes con D67N+K70R+T215F+K219E/Q y dos con M41L+D67N+K70R+T215F+K219E/Q. En los pacientes con fallo múltiple se observó que 4 de ellos presentaron una TAM siendo la más frecuente M41L, en tanto que 5 pacientes presentaron combinación de dos TAMs, siendo la más frecuente M41L+T215Y y otros dos presentaron la misma combinación de 4 TAMs que el grupo de primer fallo.



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

Figura 3. Mutaciones de resistencia identificadas en regiones de la transcriptasa reversa (TR) en pacientes con primer fallo y fallo múltiple (n=216), 2018-2020.

Las mutaciones más frecuentes encontradas en la región de la TR que confieren resistencia a los INTR e INNTR, fueron M184V/I (49.1%, 16.3%) y K103N/S (43.1%, 15.2%) en fallo a primer esquema ARV y fallo múltiple, respectivamente (figura 3). Entre las mutaciones primarias asociadas a resistencia en la región de la PR, la más frecuente fue V82A con 1.4% y 1.9% en cada tipo de fallo, respectivamente (figura 4).

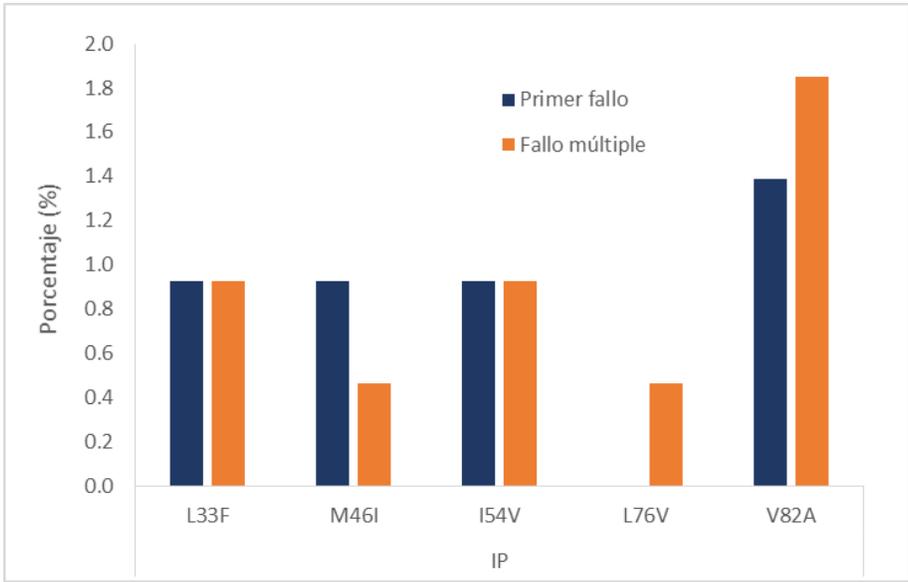
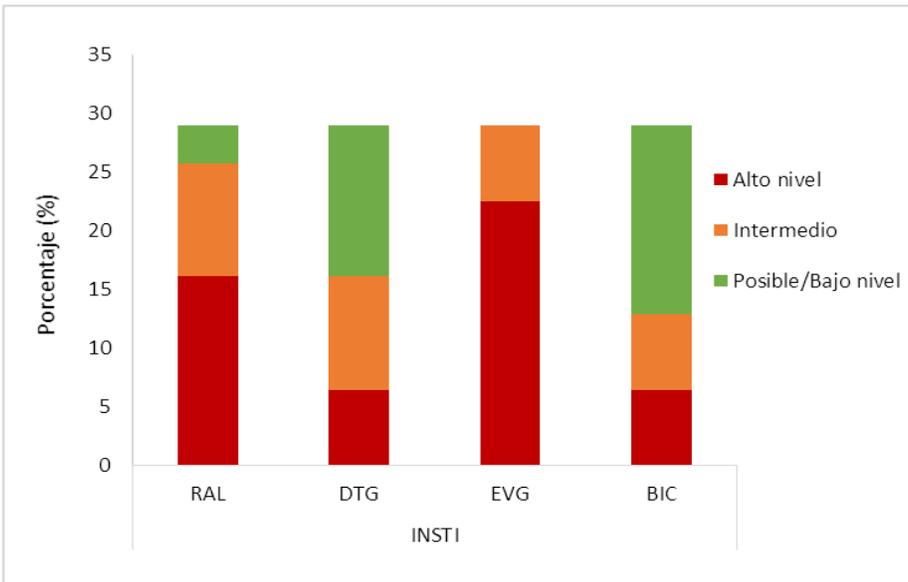


Figura 4. Mutaciones de resistencia identificadas en la región de la proteasa (PR) en pacientes con primer fallo y fallo múltiple (n=216), 2018-2020.



Nota. RA: raltegravir; DTG: dolutegravir; EVG: Elvitegravir; BIC: bictegravir.

Figura 5. Niveles de resistencia a inhibidores de transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) en pacientes con fallo múltiple (n=31), 2018-2020. La resistencia de posible/bajo nivel corresponde a SS de 10-29, nivel intermedio de resistencia a SS de 30-59 y alto nivel de resistencia a SS \geq 60.

Adicionalmente, de los 276 pacientes incluidos, se realizó la prueba de resistencia a los INSTI a 31 pacientes en fallo múltiple con antecedente de uso de estos ARVs, identificando una resistencia de 29.0% (9/31). La mayor resistencia se encontró a elvitegravir (EVG) en 22.6% (7/31) seguida por raltegravir (RAL) en el 16.1% (5/31) (figura 5.). Las mutaciones que se encontraron en mayor frecuencia fueron la Q148H E92Q y G140S, en un 9.7% (3/31) cada una.

De los 31 pacientes a quienes se les realizó la prueba de resistencia para los INSTI, a 21 (67.7%), se le realizó la prueba de tropismo. Se identificó a los tropismos CXCR4 y dual y/o mixto (D/M) en 47.6% (10/21) distribuidos en 42.8% (9/21) D/M y 4.8% CXCR4 (1/21). Únicamente 3 de los pacientes en quienes se realizó la prueba de tropismo viral también presentaron resistencia a los INSTI en la determinación que correspondió al periodo de este análisis.

DISCUSIÓN

En la presente investigación se describe el perfil de resistencia a fármacos antirretrovirales en pacientes adultos con fallo virológico, en la cual predominó el sexo masculino (tabla 1) al igual que en la encuesta de farmacoresistencia que incluyó pacientes de varias Unidades de Atención Integral de VIH,⁴ en tanto que a nivel institucional predominó el sexo masculino en 52% (50/96)² y femenino en el 60% (15/25) de pacientes incluidos;³ en tanto que la mediana de edad reportada por los mismos autores se encuentra dentro del rango etario del presente análisis.^{2,3}

La mayor cantidad de pacientes incluidos informó residir en el departamento de Guatemala, según lo esperado, ya que la Unidad se encuentra ubicada en el área metropolitana, con la finalidad de dar atención a personas que viven alrededor; sin embargo, también es de esperar que un porcentaje menor al 50% de residentes de otros departamentos sean atendidos en esta Unidad, debido a que es un centro de referencia de casos complejos de VIH provenientes de Unidades del interior del país; por otra parte, los pacientes tienen la libertad de elegir la Unidad en la que desean ser vinculados y monitoreados, por razones laborales o personales; así, en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt se atiende a pacientes que residen en cualquiera de los 22 departamentos de Guatemala.

Sobre el recuento de linfocitos T CD4+ (células CD4+), la mediana obtenida en el presente análisis [142 cél/ μ l (RIC 61, 276)] (tabla 1) fue menor a lo reportado en 2017 en el país para pacientes en TAR tanto a los 12 meses del inicio de la terapia [356 (RIC: 184-529)] como a los 48 meses o más [474 (RIC: 294-658)];⁴ si bien el número de células CD4+ está directamente relacionado con la condición del sistema inmunológico, no da información sobre la replicación del virus, por lo cual es necesario realizar la carga viral de VIH-1.¹⁰ Ambas pruebas son complementarias; el valor de células CD4+ se puede tomar

como referencia para iniciar profilaxis contra infecciones oportunistas, también un indicador de respuesta a TAR,¹¹ durante los primeros 3 meses del inicio de la terapia, se espera una ganancia acelerada de células CD4+, con un incremento de 50 a 150 cél/ μ l el primer año, posteriormente, hay una ganancia de 50 a 100 cél/ μ l anualmente hasta alcanzar la estabilidad.¹²

En caso de interrupción de TAR, la carga viral aumenta y se da un descenso en el conteo de células CD4+, que resulta en la pérdida de 100 a 150 cél/ μ l en 3 o 4 meses;^{13,14} en esta investigación, el grupo de pacientes con fallo a múltiples esquemas de ARVs tuvo una media del recuento de células CD4+ (154 cél/ μ l) menor que el grupo de primer fallo (216 cél/ μ l), lo que muestra el valor de la determinación de esta prueba para orientar la indicación profiláctica. Además, el 37.5% (81/216) de los pacientes que mostró resistencia a alguna familia de ARVs tenía un recuento de células CD4+ \leq 100 cél/ μ l en presencia de niveles de carga viral de VIH-1 \geq 50 000 copias/mL. La importancia de la determinación de la carga de viral de VIH-1 en pacientes que reciben TAR reside en que es la prueba con la que se identifica y confirma el fallo virológico; sus valores también pueden asociarse con el tipo de fallo, así como con la presencia de mutaciones por familia de ARVs.²

El subtipo B predominó según lo previsto, manteniendo la tendencia a nivel nacional y regional; sin embargo, la identificación de los subtipos no B ha sido heterogénea en comparación con lo reportado,^{15,16} por lo que es importante valorar su identificación a futuro para observar posibles patrones e identificar nuevos subtipos no conocidos previamente en la región.

La resistencia general a alguna familia de ARVs en esta investigación fue de 78.3% (IC95% 72.9 - 83.0%), dato comparable con lo reportado en el país entre los años 2013 a 2017 que evidenció 76% (73/96),² 68% (17/25)³ y 84.2% [(IC95% 60.4 - 96.6%)] de resistencia adquirida a los 12 (\pm 3) meses de TAR y 75.6% [(IC95% 59.7 - 87.6%)] para quienes habían recibido TAR al menos durante 48 meses.⁴

De manera esperada, la mayor resistencia por familia fue para los INNTR [71.4% (IC95% 65.7 - 76.6%)], así como a NVP y EFV, ARVs de baja barrera genética,¹⁷ que constituían parte del esquema de primera línea utilizado históricamente en el país¹⁸ y durante el período que incluye el presente análisis,⁶ similar a otros estudios realizados en Guatemala.^{2,3,4}

En primer fallo se encontró mayor resistencia a los ARVs de baja barrera genética NVP (90.5%) y EFV (89.8%) (figura 1); además, se observó resistencia a los IP IDV/r, LPV/r, NFV y SQV/r menor a 2%, es importante mencionar que estos ARVs de mayor barrera genética^{17,19} se utilizaban preferentemente en esquemas de segunda y tercera línea⁶, es decir, ante un fallo al primer esquema de ARVs, por lo que la clasificación como primer fallo en pacientes expuestos a la familia de IP pudo deberse a cambios empíricos por efectos secundarios a algún ARV individual o toda la familia a la que pertenecen, especialmente los INNTR, que tiene reacciones cruzadas.¹⁹ Considerando lo anterior, la resistencia fue menor que la encontrada en las otras familias de ARVs.

Respecto a fallo múltiple es de considerar que NVP (73.4 %) y EFV (67.1%) se presentaron con mayor resistencia, en tanto que ETR evidenció resistencia menor a 10.0% (figura 2), este ARV de segunda generación y con mejor barrera genética que el resto de los INNTR,^{19,20} al no estar dentro del esquema de primera línea fue utilizado en menor número de pacientes, como una opción en caso de resistencia al primer esquema de ARVs, es decir que se ha utilizado en esquemas de segunda o tercera línea, por lo que el porcentaje de resistencia es bajo comparado con EFV y NVP.

A mayor tiempo de exposición a los ARVs en presencia de fallo virológico, mayor nivel de resistencia. Debido a que en el pasado el acceso a otras terapias de segunda y tercera línea era limitado, algunos pacientes eran expuestos durante largo tiempo a los ARVs de primera línea, por lo que era de esperar niveles elevados de resistencia por la acumulación de mutaciones y por la resistencia cruzada,^{19,21} situación que explica la razón por la cual se encontró mayor resistencia a ETR en los pacientes de primer fallo, a pesar de que los esquemas de primera línea no incluyen a este ARV. Respecto a los IP, se encontró mayor resistencia en el grupo de fallo a múltiples esquemas (figura 2), ya que por norma nacional era la familia de ARVs de elección en caso de fallo al primer esquema de TAR, principalmente LPV/r.

Otra consideración, que no fue motivo de análisis en esta investigación ya que se partió de los registros de pacientes con fallo virológico confirmado, es la falta de adherencia al TAR, que contribuye a continuar acumulando mutaciones; asimismo, la evaluación tardía de los resultados de carga viral, el acceso restringido de prueba de genotipo de VIH-1 y la poca disponibilidad de nuevos fármacos, en el pasado, son situaciones que pueden explicar la persistencia del mismo esquema de ARVs prolongando el fallo virológico y la acumulación de mutaciones. La prolongación de fallo virológico favorece la aparición de las TAMs, comprometiendo toda la familia de INTR, a mayor tiempo exposición a AZT y d4T, mayor desarrollo de TAMs, medicamentos que se indicaron en el país durante varios años.^{6,18}

Lo anteriormente descrito explica por qué en pacientes con resistencia adquirida se encuentran TAMs, ya que estos ARVs se utilizaban en esquemas de primera línea y con frecuencia el AZT en segunda línea asociado a IP, por lo que concuerda el hallazgo de las TAMs asociadas a la resistencia secundaria, especialmente en primer fallo, debido a los largos periodos de exposición a estos ARVs; a pesar de ello, la baja frecuencia de TAMs identificada en cada grupo de fallo podría sugerir mejoras en la identificación temprana del fallo virológico y un seguimiento global adecuado.

Respecto a las mutaciones de los INNTR, al igual que lo reportado de manera general por otros autores, la más frecuente en primer fallo fue la K103N/S,^{2,3,16,22} encontrada en 43.1% y que está asociada a los medicamentos NVP y EFV, al igual que en fallo múltiple, aunque en ese grupo se observa en menor proporción (15.2%) (figura 3), siempre considerando que estos medicamentos son de baja barrera genética, lo que concuerda con la presencia de esta mutación y la elevada resistencia a estos medicamentos.

En referencia a las mutaciones de los INTR, la M184V (49.1%, 16.3%) que se asociada al uso de FTC y 3TC, ha sido la más frecuentemente encontrada (figura 3); es importante mencionar que 3TC es un medicamento que comúnmente se utiliza aunque esté presente la mutación M184V debido a que aumenta la susceptibilidad de AZT, TDF y retrasa la aparición de TAMs, por lo tanto, es una mutación que se observa con frecuencia ya que 3TC es un ARV que usa en esquemas para pacientes de reciente diagnóstico de VIH como en terapias de segunda línea ya que M184V otorga el beneficio de disminuir el fitness viral.^{19,21} En cuanto a las mutaciones relacionadas al uso de IP (figura 4), es importante tener en cuenta la resistencia cruzada,¹⁹ que consecuentemente disminuye las opciones de uso de ARVs de esta familia.

En la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt se incluyó el uso de INSTI como opción terapéutica en casos de fallo múltiple a partir del año 2013, siendo el ARV de primera generación RAL el primero en ser utilizado y que presenta la barrera genética más baja de esa familia de ARVs, al igual que EVG.²³ Como era de esperar y con el uso cada vez más frecuente de INSTI, se ha encontrado en el presente análisis el 29.0% (9/31), de resistencia a los INSTI identificada en pacientes con fallo múltiple y las mutaciones Q148H, E92Q y G140S asociadas a ellos; a pesar de que RAL ha sido el medicamento más utilizado, EVG se encontró con mayor porcentaje de resistencia, lo cual evidencia el impacto de la reacción cruzada provocada por las mutaciones presentes en esta familia de ARVs.⁸

Es importante mencionar que aunque DTG y BIC presentaron menor porcentaje de resistencia (figura 5), y son INSTI de segunda generación con una mejor barrea genética,²³ la presencia de 6.5% (2/31) de resistencia durante el periodo previo a la incorporación de su uso en la normativa nacional actual, evidencia la importancia de realizar el monitoreo de la eficacia de TAR y la vigilancia dirigida hacia las familias incluidas en los esquemas de ARVs, con el objetivo de realizar un abordaje oportuno a nivel individual, modificando la combinación de fármacos del paciente de manera oportuna, lo cual es crucial para evitar la acumulación de mutaciones de resistencia y la pérdida de opciones en esquemas de tratamiento futuros.

Actualmente, por disposiciones a nivel nacional,⁶ más del 90% toda la cohorte estudiada migró a INSTI de forma paulatina, siempre en combinación con dos INTR por lo que estos ARVs son considerados el eje central del TAR; aunque estos pacientes ya no se encuentran expuestos a los INNTR, si en el futuro continúan en fallo ya estando expuestos a INSTI, probablemente los pacientes continuaran expresando las mutaciones asociadas a los INNTR. Por otra parte, algunos de los pacientes aún continúan el uso de IP, principalmente en quienes fue necesario el cambio de esquema por fallo a la primera línea de TAR y no aceptaron el cambio al esquema que incluye los INSTI, lo cual se respetó debido a que tanto los IP como los INSTI pertenecen a familias de ARV de alta barrera genética; por otra parte, algunos pacientes presentaron efectos secundarios a los INSTI por lo que fue necesario hacer el cambio a IP.

Una consideración importante es el antecedente de uso de INSTI en el país como parte de la terapia de rescate en pacientes con fallo múltiple a INTR, INNTR y / o IP, debido a que, a pesar de su elevada barrera genética existe un grupo de pacientes que ya falló a esta familia, situación que hace visible la importancia del abordaje multidisciplinario durante su uso en esquemas de primera línea, ya que de existir resistencia disminuyen las opciones terapéuticas.

El uso de antagonistas del correceptor CCR5 como el Maraviroc²⁴ es una opción terapéutica en el país para los casos de fallo a múltiples esquemas de ARVs,⁶ por tal motivo, fue indispensable la determinación del tropismo viral, que evidenció 47.6% (10/21) de tropismo CXCR4 o D/M, lo que imposibilita el uso de Maraviroc²⁵ y limita las opciones terapéuticas en este grupo de pacientes. Adicionalmente, se identificó que 3 de ellos también presentaron resistencia a los INSTI en la determinación que correspondió al periodo de este análisis, siendo una evidencia de casos de multiresistencia, dato alarmante en el contexto del control de la epidemia, principalmente para el enfoque de prevención de la resistencia transmitida.

CONCLUSIÓN

La elevada resistencia a los ARVs en pacientes con fallo virológico muestra la necesidad de implementar/intensificar acciones para identificar prontamente el fallo de manera que oriente intervenciones farmacológicas oportunas y costo-efectivas, así como realizar periódicamente análisis similares evaluando indicadores de alerta temprana de la farmacoresistencia del VIH-1, considerando el historial de las familias de ARVs utilizadas en el país, así como la implementación de modificaciones en el régimen de TAR a nivel nacional, con el objetivo de identificar futuras tendencias en la resistencia del VIH-1 a nivel poblacional y valorar la necesidad de intervenciones oportunas y certeras.

AGRADECIMIENTOS

Al equipo de la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt por su contribución y apoyo durante el desarrollo de la investigación.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los investigadores declaran no tener conflicto de interés, presión sobre los resultados, ni haber recibido compensación económica.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud [OMS]. 2021. *Farmacorresistencia del VIH*. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance> Consultado: diciembre 2022.
2. Mendizábal-Burastero Ricardo, Girón-Callejas Amalia C, Rodas-Cruz Jorge A, Pinzón Rodolfo, Romero M. Lisbeth, Boror E. Marisol et al. Perfil de resistencia del VIH-1 a anti-retrovirales en pacientes con fallo virológico: Hospital Roosevelt Guatemala 2008-2012. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2013 Dic [citado 2023 Ene 10]; 30(6): 630-637. doi: 10.4067/S0716-10182013000600010.
3. Samayoa B, Moller A, Medina N, Arathoon E, Lau-Bonilla D. Evaluación de resistencia genotípica del VIH-1 en pacientes con fallo virológico de Guatemala. *Ciencia Tecnol Salud* [Internet]. 2014 [citado el 17 de febrero de 2023];1(1):5-12. Disponible en: <https://revistas.usac.edu.gt/index.php/cytes/article/view/11>
4. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Informe final: Encuesta de resistencia del VIH a los medicamentos antirretrovirales, Guatemala 2015-2016. 2017. Guatemala. Disponible en: <https://www.sica.int/download/?111654> Consultado: febrero 2023.
5. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Programa Nacional de Prevención y control de ITS, VIH y sida. Manual de consejería intensificada. 2019. Guatemala. PDF.
6. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guía de uso de los Antirretrovirales en personas con VIH y su aplicación profiláctica. 2019b. Guatemala. PDF.
7. HIV Drug Resistance Database (HIVdb) Stanford University versión 9.4 (17/12/2022) disponible en: <https://hivdb.stanford.edu/> Consultado: abril 2023.
8. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, Charpentier C, Günthard HF, Paredes R, Shafer RW, Richman DD. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med.* 2022 Oct;30(4):559-574. PMID: 36375130; PMCID: PMC9681141.
9. REGA HIV-1 Subtyping Tool - Version 3.0. Disponible en <http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool> Consultado: julio 2023.
10. Renju J, Rice B, Songo J, Hassan F, Chimukuche RS, McLean E, Kalua T, Kajoka D, Geubbels E, Moshabela M, Seeley J, Wringe A. Influence of evolving HIV treatment guidance on CD4 counts and viral load monitoring: A mixed-methods study in three African countries. *Glob Public Health.* 2021 Feb;16(2):288-304. doi: 10.1080/17441692.2020.1805785. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32816633; PMCID: PMC7612917.
11. Waymack JR, Sundareshan V. Acquired Immune Deficiency Syndrome. En: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.* Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725978/> [citado el 17 de septiembre de 2023].
12. Bahrani A, Ramaswamy R, Oldfield EC 3rd. Effects of virologic rebound on CD4 cell counts. *Clin Infect Dis.* 2001 Apr 15;32(8):1231-2. doi: 10.1086/319755. Epub 2001 Apr 2. PMID: 11283815.
13. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, Collins G, Abrams DI, Reisler RB, Crane LR, Schmetter BS, Dionne TJ, Saldanha JM, Jones MC, Baxter JD; 064 Study Team of the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 2003 Aug 28;349(9):837-46. doi: 10.1056/NEJMoa035103. PMID: 12944569.

14. Loutfy MR, Genebat M, Moore D, et al. A CD4+ cell count <200 cells per cubic millimeter at 2 years after initiation of combination antiretroviral therapy is associated with increased mortality in HIV-infected individuals with viral suppression. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999). 2010 Dec;55(4):451-459. doi: 10.1097/qa.0b013e3181ec28ff. PMID: 21105259.
15. González-González Manuel, Correa-Sierra Consuelo, Hermida-Álava Katherine, Machado-Díaz Ana, Gómez-Andrade L. Fernando, Castillo-Segovia Martha et al. Análisis genético de las mutaciones presentes en las poblaciones virales en pacientes con infección por VIH-1 en Ecuador. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2018 [citado 2023 Oct 02]; 35(1): 49-61. doi: 10.4067/s0716-10182018000100049.
16. Girón-Callejas A, García-Morales C, Mendizabal-Burastero R, Román M, Tapia-Trejo D, Pérez-García M, Quiroz-Morales VS, Juárez SI, Ravasi G, Vargas C, Gutiérrez R, Romero L, Solórzano A, Sajquim E, Northbrook S, Ávila-Ríos S, Reyes-Terán G. High levels of pretreatment and acquired HIV drug resistance in Nicaragua: results from the first nationally representative survey, 2016. *J Int AIDS Soc.* 2019 Dec;22(12):e25429. doi: 10.1002/jia2.25429. PMID: 31860167; PMCID: PMC6924533.
17. Paredes R, Clotet B. Clinical management of HIV-1 resistance. *Antiviral Res.* 2010 Jan;85(1):245-65. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.09.015. Epub 2009 Oct 4. PMID: 19808056.
18. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Departamento de Regulación de los Programas de Atención a las Personas. Programa Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y sida. 2013. Guía de Tratamiento Antirretroviral y de Infecciones Oportunistas en Guatemala 2013. Disponible en: <https://www.mcr-comisca.org/guatemala/767-guia-de-tratamiento-antirretroviral-y-de-infecciones-opportunistas-en-guatemala-2013/file> Consultado: 04 de octubre del 2023.
19. Afani S Alejandro, Gallardo O Ana M. Resistencia a la terapia antirretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2011 Oct [citado 2023 Oct 04]; 28(5): 461-469. doi: 10.4067/S0716-10182011000600011.
20. Llibre JM, Santos JR, Clotet B. Etravirina: barrera genética y desarrollo de resistencias [Etravirine: genetic barrier and resistance development]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009 Dec;27 Suppl 2:32-9. Spanish. doi: 10.1016/S0213-005X(09)73217-3. PMID: 20116626.
21. Vanegas-Otálvaro Daniela, Acevedo-Sáenz Liliana, Díaz-Castrillón Francisco Javier, Velilla-Hernández Paula Andrea. Resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas. *CES Med.* [Internet]. 2014 Jan [cited 2023 Oct 04]; 28(1): 91-106. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052014000100008
22. Espín Jaramillo EA, Fabián N-FB, Larreátegui Romero DS, Espinel Lalama EM, Luján Jiménez MF. Resistencia a fármacos antirretrovirales en la Clínica de VIH del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. *Cambios rev méd* [Internet]. 2018 [citado el 17 de julio de 2023];3-9. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-980962>
23. Gualtero Sandra, Valderrama Sandra, Quiroga Camilo, Garzon Javier, Lowenstein Ellen, Tamara Roberto et al. Inhibidores de Transferencia de la Cadena de Integrasa: Bases para su uso en la práctica clínica. *Infect.* [Internet]. 2019 Dec [cited 2023 Sept 19]; 23(Suppl 1): 106-128. doi: 10.22354/in.v23i1.765.
24. Woollard SM, Kanmogne GD. Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Oct 1;9:5447-68. doi: 10.2147/DDDT.S90580. PMID: 26491256; PMCID: PMC4598208.
25. Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, Konourina I, Hoepelman AI, Lampiris H, Hirschel B, Tebas P, Raffi F, Trottier B, Bellos N, Saag M, Cooper DA, Westby M, Tawadrous M, Sullivan JF, Ridgway C, Dunne MW, Felstead S, Mayer H, van der Ryst E; MOTIVATE 1 and MOTIVATE 2 Study Teams. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008 Oct 2;359(14):1442-55. doi: 10.1056/NEJMoa0803154. PMID: 18832245.