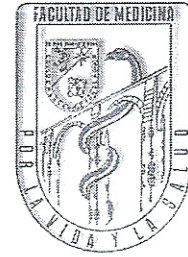




Universidad Autónoma de Querétaro  
 Facultad de Medicina  
 Especialidad en Medicina Integrada



“Respuesta clínica al tratamiento antirretroviral (TARV) de rescate en pacientes con diagnóstico del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)-Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en el Hospital General de Querétaro del 2007 al 2012”

**TESIS**

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma de Médico Especialista

**Presenta:**

Med. Gral. Yunuen Itahí Lara Salazar.

**Dirigido por:**

Med. Esp. Luis Homero Vargas Torrescano.

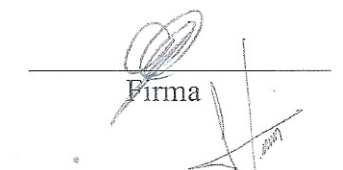
**SINODALES**

Med. Esp. Luis Homero Vargas Torrescano.  
 Presidente



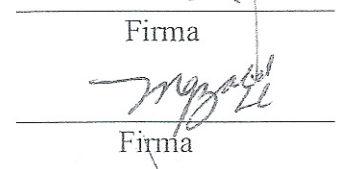
Firma

Med. Esp. Graciela Vargas Ruíz.  
 Secretario



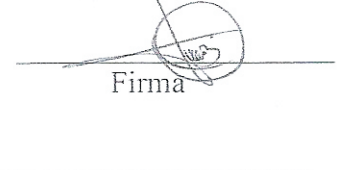
Firma

M. en C. León Sánchez Fernández.  
 Vocal



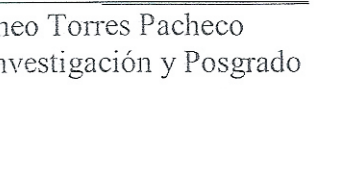
Firma

Dra. Guadalupe Zaldívar Lelo de Larrea.  
 Suplente



Firma

M. en C. Teresita Ortíz Ortíz.  
 Suplente



Firma

\_\_\_\_\_  
 Dr. Javier Ávila Morales  
 Director de la Facultad de Medicina

\_\_\_\_\_  
 Dr. Irineo Torres Pacheco  
 Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario  
 Querétaro, Qro.  
 Febrero 2013  
 México.

## RESUMEN

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue reconocido por primera vez en Estados Unidos durante el verano de 1981. Posteriormente se identificó que la fuente de transmisión era a través de contacto sexual, hemoderivados y sangra.

El agente etiológico del SIDA, que es el virus de inmunodeficiencia humana (VIH o HIV en su sigla en inglés), se identificó en 1983 y en 1984 se comprobó su relación etiológica con el SIDA. Posteriormente se identificaron los casos de SIDA según el sistema de clasificación del CDC, que establece grupos según los cuadros clínicos asociados con la infección por el virus y el recuento de linfocitos T CD4+.

La suspensión del TARV (tratamiento antirretroviral) puede generar el rebote de la carga viral, la disminución de los CD4+ y la progresión clínica. A veces se debe interrumpir el tratamiento por efectos tóxicos graves, enfermedades intercurrentes o falta de disponibilidad de ARV. Una vez iniciado el TARV no se debe interrumpir el tratamiento ya que pueden presentar fracaso terapéutico, el cual depende del buen apego al tratamiento, del aumento de los linfocitos CD4 y de la disminución de la CV (carga viral), así como de los cambios de TARV debido a los efectos adversos lo que puede llevar a un fracaso terapéutico por lo que se tiene que realizar genotipo para ver las mutaciones presentadas a los diferentes medicamentos antirretrovirales y con ello establecer un nuevo esquema de tratamiento observando la respuesta clínica de acuerdo a los CD4 y las CV.

Se realizó un estudio descriptivo ambispectivo y transversal en un periodo de cinco años comprendido del 2007 al 2012 en el Hospital General Querétaro en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA en tratamiento de rescate. El estudio se realizó a través de la revisión de expedientes clínicos, el universo y tamaño de la muestra fueron el total de los pacientes con tratamiento de rescate, que fueran mayor de 18 años, en el caso de mujeres no estuvieran embarazadas y que no hayan sido dados de baja del programa de VIH en el período de estudio.

De 420 pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA, se encontraron 30 pacientes en tratamiento de rescate el grupo con mayor frecuencia fue el de 36-40 años que representan el 26.6. %. Donde el esquema con más falla virológica fue el AZT+3TC+EFV (zidovudina + lamivudina + efavirenz) con una frecuencia del 23.3% , y el genotipo más frecuente fue el M184Ven un 43.3%. Los resultados obtenidos son compatibles con los reportes de la literatura señalada por los autores citados.

Palabras Clave: Virus de Inmunodeficiencia Humana, Tratamiento Antirretroviral, Carga Viral.

## SUMMARY

The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) was first recognized in the United States during the summer of 1981. It was later identified as the source of transmission was through sexual contact, blood and bleeds.

The etiological agent of AIDS, which is the human immunodeficiency virus (HIV or HIV in its Spanish acronym), was identified in 1983 and in 1984 found its etiological relationship to AIDS. Subsequent studies identified AIDS cases according to CDC classification system, established according to clinical groups associated with virus infection and enumeration of CD4 + T cells.

The suspension of ART (antiretroviral therapy) can generate a rebound in viral load, CD4 + decline and clinical progression. Sometimes you must stop treatment for severe toxicities, intercurrent illness or unavailability of ARVs. Following initiation of ART should not be discontinued because treatment failure can occur, which depends on good compliance with treatment, the increase in CD4 lymphocytes and decreased CV (viral load) and the changes ART due to the adverse effects which may lead to treatment failure for what has to be done to see mutations genotype presented to different antiretroviral drugs and thereby establish a new treatment monitoring clinical response according to CD4 and CV.

We performed a descriptive cross ambispective and a five-year period from 2007 to 2012 in the General Hospital Querétaro in patients with HIV-AIDS in salvage therapy. The study was conducted by reviewing medical records, the universe and sample size were the total salvage therapy patients who were older than 18 years, in the case of women who were not pregnant and have not been discharged HIV program in the study period.

Of 420 patients diagnosed with HIV-AIDS, 30 patients were found in salvage therapy group most often was that of 36-40 years representing 26.6. %. Where the scheme more virologic failure was the AZT +3 TC + EFV (zidovudine + lamivudine + efavirenz) with a frequency of 23.3%, and was the most frequent genotype M184Ven 43.3%. The results are consistent with literature reports noted by the authors cited.

**KEY WORDS:-**Human Immunodeficiency Virus, Antiretroviral Therapy, Viral Load.

## AGRADECIMIENTO

Gracias a la Universidad Autónoma de Querétaro por ser ahora egresado de la misma, al Hospital General de Querétaro por permitirme crecer profesionalmente y como persona por haberme aceptado y ser parte de los médicos residentes en enseñanza.

A mis sinodales por su amable aceptación, por el tiempo y las recomendaciones vertidas en la investigación:

A mi director de tesis el Dr. Luis Homero Vargas Torrescano por la contribución a mi desarrollo como residente y la contribución a este trabajo, por el tiempo y paciencia que me brindo a lo largo de este tiempo.

También a mis primos Itzel y Noé que compartieron la experiencia y me guiaron para la realización de la tesis.

## DEDICATORIA

A mis padres Geraldo Lara y Lara y Hortencia Salazar Pérez por ser quien soy, gracias a la educación y valores que me inculcaron, por su comprensión y apoyo, porque a pesar de la distancia han estado siempre, con su amor y comprensión incondicional que me han manifestado y sobre todo por el gran apoyo al cuidar al motor de cada día que me impulsa a superarme y ser mejor como profesionista y humano a mi hijo Alan Yael Cruz Lara que es mi mayor tesoro y mayor virtud de esta vida, esta tesis se las dedico a ustedes como símbolo de gratitud y esfuerzo.

También a mis hermanos que Geraldo, Irving y Constantino por apoyarme en este camino y estar al pendiente de mí, al tío Isidro Salazar Pérez por dejarme ser parte de su familia, convivir con él y estar en el proyecto de esta etapa de la vida.

## CONTENIDO

Resumen	i
Summary	ii
Agradecimiento	iii
Dedicatoria	iv
Contenido	v
Indice de figuras	vi
I.INTRODUCCION	1
II. REVISION DE LA LITERATURA	2
Fisiopatología	2
Determinación de la viremia plasmática de VIH	3
Tratamiento	4
Factores que influyen en el fracaso terapéutico	5
Definición del fracaso terapéutico	5
Resistencia a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa	6
Resistencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa	7
Resistencia a los inhibidores de la proteasa	8
Resistencia a los inhibidores de la entrada	8
Resistencia a los inhibidores de la integrasa	8
III. METODOLOGIA	9
IV. RESULTADOS	10
V. DISCUSION	28
VI.CONCLUSION	30
VII. BIBILIOGRAFIA	32

## INDICE DE FIGURAS

FIGURA		PAGINA
IV.1	Frecuencia de pacientes con tratamiento de rescate en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA en el HGQ del 2007-2012.	10
IV.2	Frecuencia por grupo de edad en tratamiento de rescate con diagnóstico de VIH-SIDA del HGQ del 2007 al 2012	11
IV.3	Frecuencia de acuerdo a género en pacientes con tratamiento de rescate del HGQ del 2007 al 2012	12
IV.4	Pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA con esquema de tratamiento antirretroviral (TARV) previo al genotipo del HGQ del 2007 al 2012.	13
IV.5	Frecuencia de genotipos encontrados en la familia de los Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA del HGQ del 2007 al 2012	14
IV.6	Frecuencia de genotipos encontrados en la familia de los Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA del HGQ del 2007 al 2012	15
IV.7	Frecuencia de genotipos encontrados en la familia de los inhibidores de la proteasa (IP) en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA del HGQ del 2007 al 2012	16
IV.8	Frecuencia de genotipos por grupos de familia en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA del HGQ del 2007 al 2012	17
IV.9	Frecuencia de esquemas de tratamiento de rescate con diagnóstico de VIH-SIDA en el HGQ en el 2007-2012	18
IV.10	Frecuencia del número de copias de Carga Viral en pacientes con tratamiento de rescate en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA en el HGQ del 2007 al 2012.	19
IV.11	Frecuencia de CD4 en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA con tratamiento de rescate del HGQ del 2007-2012.	20
IV.12	Frecuencia de acuerdo a los niveles de hemoglobina en	21

	pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA con tratamiento de rescate del HGQ del 2007-2012	
IV.13	Frecuencia del número de plaquetas en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA con tratamiento de rescate del HGQ del 2007 al 2012.	22
IV.14	Frecuencia de acuerdo al número de leucocitos en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA con tratamiento de rescate del HGQ del 2007-2012.	23
IV.15	Frecuencia de niveles de creatinina en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA en tratamiento de rescate del HGQ del 2007-2012	24
IV.16	Frecuencia de niveles de colesterol en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA en tratamiento de rescate del HGQ del 2007-2012	25
IV.17	Frecuencia de niveles de triglicéridos en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA en tratamiento de rescate del HGQ del 2007-2012.	26
IV.18	Frecuencia de efectos adversos al tratamiento de rescate en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA del HGQ del 2007-2012	27



## I. INTRODUCCION

Desde 1981, año en el que se informaron los primeros casos del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en el mundo, la epidemia ha ido creciendo y se ha extendido a todas las regiones del planeta que inicialmente no fueron afectadas, lo que convierte la enfermedad en una pandemia potencialmente mortal en todo el mundo

En México existen hasta el 30 de junio del 2012 se han notificado 157 529 casos de SIDA, en Querétaro existe un total de 1298 casos y en este año se han notificado 27 casos nuevos hasta junio del 2012. (CENSIDA 2012).

En el Hospital General de Querétaro existen 260 pacientes con diagnóstico del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), los cuales se encuentran dentro del Sistema de Administración Logística y Vigilancia de Antirretroviral (SALVAR) en el cual contiene los datos más importantes del paciente, el tratamiento antirretroviral (TARV) previo y actual, el conteo de carga viral y linfocitos CD4+ sin embargo no existen datos antes del 2006, que especifique el número de pacientes que presentaron fracaso terapéutico y el genotipo encontrado. Hoy en día se desconoce el número de pacientes a nivel nacional y en el Hospital General de Querétaro (HGQ) con tratamiento de rescate

El fracaso terapéutico depende de la adherencia del paciente al TARV así como la supresión de la replicación del virus y de la presencia de enfermedades oportunistas, en los últimos años se han introducido al mercado nuevos medicamentos antirretrovirales para el control de la infección del VIH y tienen una actividad contra cepas resistentes a otros fármacos convencionales. En este escenario un tratamiento de rescate en el paciente multitratado debe ser el mismo que para el paciente naive, es decir conseguir suprimir de forma máxima y mantenida la replicación del VIH en menos de 50 copias.

En pacientes con diagnóstico de VIH la recuperación inmunológica depende del momento del que se inicia el TARV disminuye la morbilidad y mortalidad asociada a las enfermedades oportunistas sin embargo de acuerdo al número de pastillas y cantidad de medicamentos intervienen puede dificultar la adherencia al tratamiento y llevar al paciente a un fracaso terapéutico.

El objetivo de este estudio es conocer cuál es el TARV más frecuente a fracaso terapéutico, el genotipo más frecuente y esquema de tratamiento de rescate con la finalidad de establecer un TARV que tenga mayor adherencia así como mayor respuesta clínica al TARV.

## II. REVISION DE LA LITERATURA

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue reconocido por primera vez en Estados Unidos durante el verano de 1981.

El agente etiológico del SIDA, que es el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), se identificó en 1983 y en 1984 se comprobó su relación etiológica con el SIDA. (Levine A. Filadelfia, 2007)

La infección por el VIH constituye después de 20 años de pandemia, uno de los grandes retos de la medicina del siglo XXI. A pesar de los grandes esfuerzos realizados en investigación a varios niveles, siguen sin estar bien definidos los mecanismos patogénicos que conducen a la destrucción paulatina del sistema inmune que caracteriza a esta infección, ni tampoco los factores involucrados en la ineficiencia de la respuesta inmunológica para controlar eficazmente la replicación viral en la gran mayoría de los pacientes infectados. (Pinkerton, SD 2008).

El VIH es el principal patógeno responsable de la pandemia del SIDA. Variantes genéticas pueden ser reconocidos en el VIH-1 del grupo M, incluyendo nueve subtipos (A a K), por lo menos 43 formas recombinantes circulantes principales y múltiples formas recombinantes. La prevalencia de los subtipos del VIH-1 es muy variable dependiendo de la región geográfica. El subtipo B predomina en América del Norte y Europa Occidental, incluyendo España, a pesar de que es responsable de sólo el 10% de las infecciones mundiales. El subtipos B del VIH y sus recombinantes tales como el subtipo C, A son prevalentes en el África subsahariana, Asia y Europa del Este. Estos subtipos provocan hasta el 90% de la 36 millones estimado infecciones, que juegan un papel importante en la pandemia de VIH. (De Felipe, 2011)

### **Fisiopatología**

A nivel celular, la infección implica la glicoproteína (gp) 120 de la envoltura del VIH vincula el receptor CD4 sobre las células T, macrófagos, y células dendríticas. Después del cambio conformacional en la gp 120, que se une a un correceptor, ya sea CCR5 o CXCR4, en la membrana celular, lo que permite la entrada a las células humanas. El virus se replica, conduce a la muerte celular de las células infectadas. La infección aguda se caracteriza por la replicación viral masiva en un ambiente rico en CD4+, CCR5+ y CXCR4+ y células diana y sin control por el sistema del huésped inmune, que no ha sido previamente sensibilizado a los antígenos del VIH (Wesley H. Self, 2010). La infección por el VIH ocurre más comúnmente por transmisión sexual a través de las mucosas de los genitales. En el momento del contacto sexual, partículas virales cruzar la membrana

mucosa y se introducen a las células dendríticas CD4+. El virus se propaga a nivel local con otras células CD4+ y por 72 horas se establece la infección en el sitio de inoculación y el drenaje linfático. Después de 7 días, el virus se ha diseminado sistémicamente a través del sistema linfático y la sangre, es detectable en la sangre periférica por medio de pruebas de amplificación de ácido nucleico, tal como una carga viral medida. Después de 8-30 días después de la infección se caracteriza por la replicación viral masiva, con una duplicación de la carga viral de aproximadamente cada 8 horas, y la muerte de un gran número de células CD4+. Las células intestinales CD4+ en el tejido linfoide asociadas al intestino se reducen considerablemente, dando lugar a una pérdida de células CD4+ que se reflejan en la sangre periférica a través del conteo de CD4+. Durante este tiempo, el sistema inmune del huésped se activa, lo que lleva a los síntomas del síndrome retroviral agudo (Steven, 2007). La activación inmunitaria intensa puede ser provocado por la translocación de bacterias del intestino a través de la barrera intestinal inmune que ha sido dañado por VIH. El sistema inmune comienza a montar una específica para respuesta para el VIH y los primeros anticuerpos anti-VIH se producen. Los anticuerpos del VIH primero se detectaron en el suero de un paciente 3 a 7 después de la infección semana, marcando el caso de seroconversión. Los niveles pico de viremia y derramamiento genital ocurre alrededor del día 30, seguido de un período de caída en picado de la carga viral después de la infección 4 a 10 semanas. Las causas de este descenso de la viremia se conocen por completo, pero probablemente implica el agotamiento del depósito de CD4+ o CCR5+ células disponibles para la infección y la aparición de linfocitos citotóxicos CD8+ anti VIH que limitan la replicación viral. La semana 10 representa el punto más bajo de la carga viral y las secreciones genitales. Las semanas 10 a 24 se caracterizan por una interacción entre la respuesta inmune del huésped y la replicación viral, eventualmente que conduce a un punto de equilibrio con una carga estable viral y el recuento de CD4, llamado el set point. Aunque la terminología no se ha estandarizado, la semana 24 típicamente se considera el final de la infección aguda por VIH, después de lo cual el paciente entra el período de la infección crónica por el VIH. (Zetola, 2007).

### **Determinación de la viremia plasmática de VIH**

La determinación de la carga viral plasmática (CVP) del VIH constituye una de las técnicas que más se han desarrollado en los últimos años. Su utilización más frecuente es como monitorización del tratamiento antirretroviral (TARV). De esta forma, una vez instaurado el TARV, la CVP disminuye con rapidez en las primeras semanas y algo más lentamente a partir del primer mes de tratamiento. En general, se recomienda una determinación basal y, al menos, una evaluación en las semanas 4, 12 y 24 de tratamiento, para seguir con posterioridad el seguimiento cada 3-4 meses. Debería ser indetectable entre las semanas 16-24 tras el inicio del tratamiento. Aunque el nivel de CD4 es el parámetro

fundamental para decidir el inicio del TARV, en algunas situaciones la CVP puede considerarse en la toma de decisión; por ejemplo, en pacientes con CD4 entre 200 y 350 cel/ml se recomienda en general iniciar el TARV, aunque en aquellos con cifras más cercanas a 350 y CVP bajas (< 20.000 copias/ml) podría diferirse su iniciación. Por el contrario, algunos expertos recomiendan el inicio del TARV por encima de 350 CD4+ si la CVP es > 100.000 copias/ml.

## **Tratamiento**

La consideración de cuándo comenzar el tratamiento en una persona infectada por el VIH depende de una cuidadosa evaluación de la historia clínica del paciente, signos y síntomas, el nivel de ácido ribonucleico (ARN) del VIH, el recuento de células CD4, y la voluntad del paciente de iniciar el tratamiento. Una discusión cuidadosa de los beneficios y los riesgos del TARV, incluyendo la posibilidad de efectos secundarios relacionados con el fármaco o toxicidades, el desarrollo de resistencia a los medicamentos y su impacto sobre las opciones futuras de tratamiento es fundamental. Datos de los ensayos clínicos demuestran concluyente que la terapia antirretroviral disminuye la progresión de la enfermedad y prolonga la supervivencia en las personas con SIDA, los síntomas relacionados con el VIH.

El TARV ha convertido la infección por el VIH-1 en una enfermedad tratable. En muchos casos, se sabe que las mutaciones dan resistencia a los medicamentos, lo que permite una predicción precisa de la eficacia de la terapia basada en la genotipificación del VIH. Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) son los más utilizados y podría decirse que la clase más importante de los antirretrovirales. Estos compuestos inhiben la transcripción inversa de la cadena sencilla de ARN viral en doble cadena del ácido desoxibonucleico (ADN) viral adecuado para su incorporación en el ADN huésped. Ellos se clasifican como INTR, que incorporan y terminan la transcripción del ADN viral, o inhibidores no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR), la cual cambia la conformación cambio de la transcriptasa reversa en un estado no-funcional (Steven Reid, 2007).

La resistencia del VIH a los antirretrovirales (ARV) se define como la presencia de replicación viral activa en presencia de niveles terapéuticos de uno o varios medicamentos o disminución de la susceptibilidad de un virus a un medicamento. Como todas las características biológicas la resistencia a ARV tiene su origen genotípico y fenotípico. Sin embargo, el objetivo del tratamiento antirretroviral es alcanzar la máxima supresión de la replicación viral. (Hammer S. Ervin Jr. Reiss P. 2008). El uso eficiente de los ARV depende, en gran parte, de una interpretación correcta de las resistencias, así como del

conocimiento de las mutaciones que pueden aparecer en el fracaso al tratamiento (Shafer R. Schapino, 2008).

Ante el amplio número de ARV pertenecientes a 5 familias de fármacos diferentes: Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores de la entrada (IE) y finalmente los inhibidores de la integrasa (II) y los antagonistas del correceptor CCR5. (Hammer S. Ervin Jr. Reiss 2008).

La mayoría de las mutaciones de resistencia son simples sustituciones de aminoácidos, pero otras que se caracterizan por la inserción o deleción de uno o más aminoácidos en la secuencia normal en la proteína. Normalmente las mutaciones de resistencia alteran la forma y las propiedades bioquímicas de las proteínas virales y son capaces de reducir su actividad farmacológica mediante distintos mecanismos. Estos varían según la familia de ARV o incluso según fármacos concretos.

### **Factores que influyen en el fracaso terapéutico**

Los factores que influyen en el fracaso del TARV pueden depender del propio paciente, de los fármacos usados y del virus. (Guidelinesfor VIH,2008)

Entre los factores que dependen del paciente, el más importante para el desarrollo del fracaso terapéutico es la adherencia al tratamiento. Si se detecta un fracaso virológico en el que el estudio de resistencias genotípicas no muestre la presencia de mutaciones de resistencia debe valorarse la falta de adherencia como causa más probable del fracaso.

### **Definición de fracaso terapéutico**

Se entiende por TARV de rescate aquel que viene a sustituir a un tratamiento ARV previo que ha fracasado. Se considera fracaso al tratamiento cuando no se logra mantener asintomático al paciente y libre de eventos oportunistas, no lograr la suprimir la replicación del virus. (GESIDA, 2009). El fracaso está determinado por los siguientes criterios:

Fracaso clínico: Es la aparición o recidiva de eventos oportunistas 3 meses después de iniciado el TARV.

Fracaso inmunológico: Es cuando no aumenta de más de 25-50 cel/mm<sup>3</sup> de linfocitos CD<sup>+</sup> en el primer año de TARV o disminución de las cifras de linfocitos CD4<sup>+</sup> por debajo de las cifras basales.

Fracaso virológico: Es la ausencia o supresión completa de la replicación viral a las 24 semanas de tratamiento o aparición de una carga viral detectable repetida después de una supresión inicial.

### **Resistencia a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR)**

Los INTR necesitan ser fosforilados por las enzimas celulares y de esta forma compiten con los dideoxineucleósidos naturales en su incorporación para la síntesis de la nueva cadena de DNA proviral.

Existen varias mutaciones individuales o grupos de ellas involucradas en las resistencias a los análogos de nucleósidos y que originan resistencia principalmente a través de dos mecanismos. El primero está producido por mutaciones que aumentan el grado de retirada de los terminadores de cadena por ejemplo: pirofosforólisis, permitiendo así que continúe la síntesis de la cadena de DNA. (Loveday C. 2006). El segundo está mediado por mutaciones que permite a la transcriptasa reversa (TR) discriminar entre nucleósidos naturales y sintéticos, impidiendo la incorporación del inhibidor. (McColl D. 2008) Cada uno de ellos actúa en combinaciones de mutaciones diferentes.

Las mutaciones más frecuentes que aparecen en muestras clínicas de pacientes en tratamiento con ITRAN aparecen en seis codones (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q/E) y son conocidos como TAM. Compromete en grado diverso la respuesta a todos los INTR, incluidas lamivudina y efavirenz, excepto para zidovudina, ninguna de estas mutaciones por sí solas basta para producir resistencia significativa a otros análogos de nucleósidos. Por tanto la resistencia a través de las TAM requiere la acumulación gradual de las mutaciones que conducen a niveles crecientes de resistencia y a la producción de resistencia cruzada a más análogos de nucleósido. (Shaffer R, 2008).

La presencia de la mutación M184V produce un alto nivel de resistencia a lamivudina (3TC) y se presenta en aquellos pacientes que reciben una terapia insuficiente al antes mencionado y emtricitabina (FTC) e incrementa el nivel de resistencia a abacavir (ABC) y didanosina (ddI). Esta mutación se presenta en un 66% en los tratamientos que incluyen la combinación de 3 nucleósidos entre los que se encuentran lamivudina y tenofovir (TDF).

La mutación K65R es la principal mutación de resistencia en caso de fracaso de tratamientos de primera línea con tenofovir (Miller M.2004).

Los genotipos que confieren resistencia cruzada a los ITRAN, son las combinaciones de M184V, K65R incluyendo T215Y. (De Mendoza, 2007)

### **Resistencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR)**

Los INNTR se unen a un lugar próximo al centro catalítico de la enzima TR, inhibiendo la replicación del VIH por un desplazamiento de los residuos aspárticos relacionados con el sitio de unión de la polimerasa.

Las mutaciones de los INNTR se producen en el bolsillo hidrofóbico de unión. La resistencia aparece cuando uno de los INNTR es administrado en monoterapia, o si la supresión viral no es completa. Las mutaciones que confieren resistencia a los INNTR comprometen en mayor o menor grado la respuesta a todos ellos. En cambio K103N es el más frecuente y produce una pérdida de sensibilidad de 20-50 veces a los dos INNTR. Otra mutación importante es M230L, que disminuye la sensibilidad a efavirenz alrededor de 20 veces, 40 a nevirapina. (Hoogewerf M, 2001)

Existen 13 mutaciones asociadas con pérdida de la susceptibilidad a etravirina (ETR) estas son: Y181C, Y181I, Y181V, G190A, G190S, L100I, K101Q, V106I, V179D, V179F, V90I, A98G, K101E. La presencia de tres o más mutaciones de las mencionadas disminuye de forma significativa la respuesta al fármaco. (Poveda E.2007)

### **Resistencia a los inhibidores de proteasa (IP)**

La proteasa del VIH es un homodímero de dos subunidades idénticas de 99 aminoácidos. Los IP compiten con el sustrato en la unión al centro activo de la enzima. Al menos 42 mutaciones localizadas en 21 codones diferentes se han asociado con resistencia a los IP. (Shaffer R.2008).

La interpretación de las mutaciones en la proteasa suelen ser la más complicada. En primer lugar por la variación natural de su secuencia (polimorfismo); un 48% de los pacientes que nunca han recibido IP tienen de forma natural alguna de las mutaciones secundarias. (Poveda E, 2007)

Recientemente se han comercializado dos nuevos IP con una elevada barrera genética. Tipranavir es un IP no peptídico donde la mutación de mayor impacto se encuentra en la 74P y 467V. El otro IP es darunavir donde la mutación de mayor impacto es

la L50V. El perfil de mutaciones que afecta a estos dos IP parece ser diferente, por lo que pacientes que fracasen con uno de ellos podrían ser recatados con el otro. (Scherer J, 2008)

### **Resistencia a los inhibidores de la entrada (IE)**

Tenemos que los inhibidores de la unión del virus receptor celular CD4, antagonistas del correceptor CCR5 y CXCR4 e inhibidores de la fusión del virus con la membrana celular representan un nuevo blanco para el diseño de los ARV y hasta el momento existe un inhibidor de la fusión (T-20) y un antagonista de CCR5 (maraviroc) (Esté J, 2007)

La mutación de resistencia a T-20 surge de la subunidad HR1 de la glicoproteína 41 de la envoltura. Las principales mutaciones de la resistencia a T-20 abarcan del aminoácido 36-45 de la gp 41 en el dominio HR1. (Scherer J, 2008)

Los mecanismos de resistencia a los antagonistas de CCR5, se conoce especialmente la región envuelta en la glicoproteína 120 especialmente en la región V3. (Westby M, 2005)

### **Resistencia a los inhibidores de la integrasa (II)**

Se disponen a la fecha de dos ARV, el raltegravir ha demostrado mutaciones en las posiciones 155, 148 o 143 en la mayoría de los casos (Da Silva, 2008) y el vitegravir se encuentra en estudio sin embargo las mutaciones más frecuentes observadas fueron E92Q, E138K, Q148R/K/H y N155H. (McCollID, 2007)



### III. METODOLOGIA

Es un estudio descriptivo, ambispectivo y transversal que se realizó en el Hospital General de Querétaro durante el período 2007-2012. Retrospectivamente se analizaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA con el objetivo de identificar la frecuencia de acuerdo a edad y género, así como identificar el esquema antirretroviral al que presentaron falla y esquema antirretroviral de rescate más frecuente. El universo y tamaño de la muestra es el total de pacientes con tratamiento de rescate y se incluyeron aquellos que reunieran los criterios de inclusión como es la edad mayor de 17 años, pacientes con estudio de genotipo de resistencia a los antirretrovirales y que se encuentren con un esquema de tratamiento de rescate.

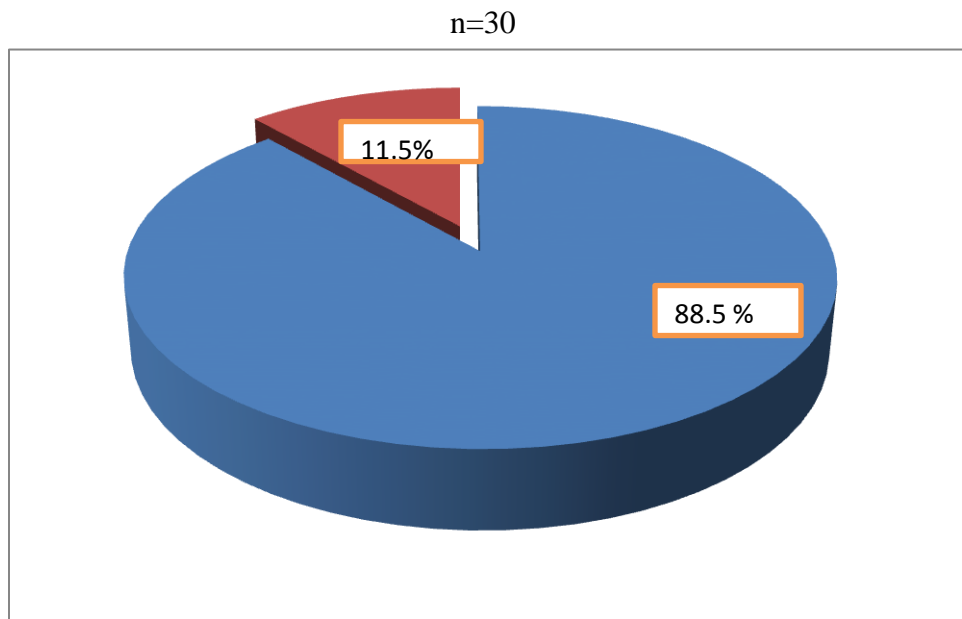
Dentro de los criterios de eliminación fueron abandono al tratamiento de rescate y cambio de residencia por lo que 5 pacientes fueron excluidos del estudio.

#### IV. RESULTADOS

Durante el periodo de esta investigación de 5 años de vigilancia epidemiológica, se detectaron 260 pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA de los cuales 30 pacientes están en tratamiento de rescate que representa el 11.5%. (Figura 1)

Figura IV.1

Frecuencia de pacientes con tratamiento de rescate en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA en el Hospital General de Querétaro (HGQ) del 2007-2012.



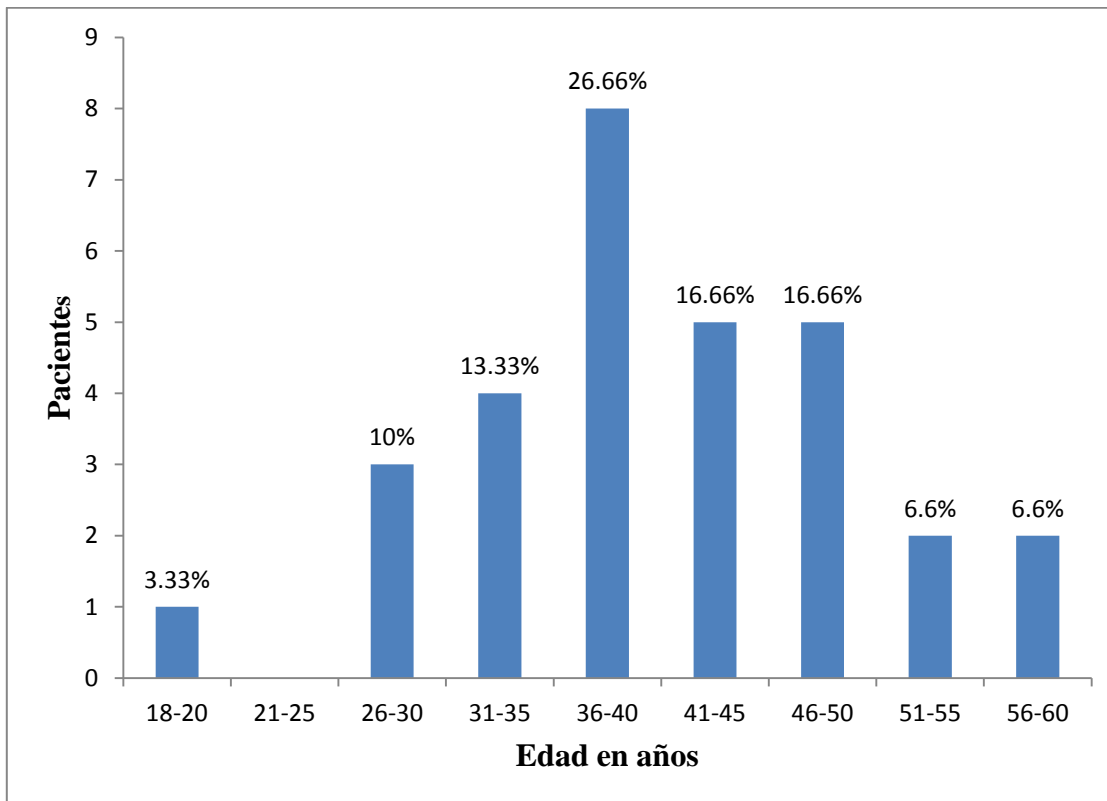
FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

La Frecuencia por grupo de edad se encontró entre los 36 y 40 años de edad que representa el 26.6%. (8) (figura 2).

FIGURA IV.2

Frecuencia por grupo de edad en tratamiento de rescate con diagnóstico de VIH-SIDA del HGQ del 2007 al 2012

n=30

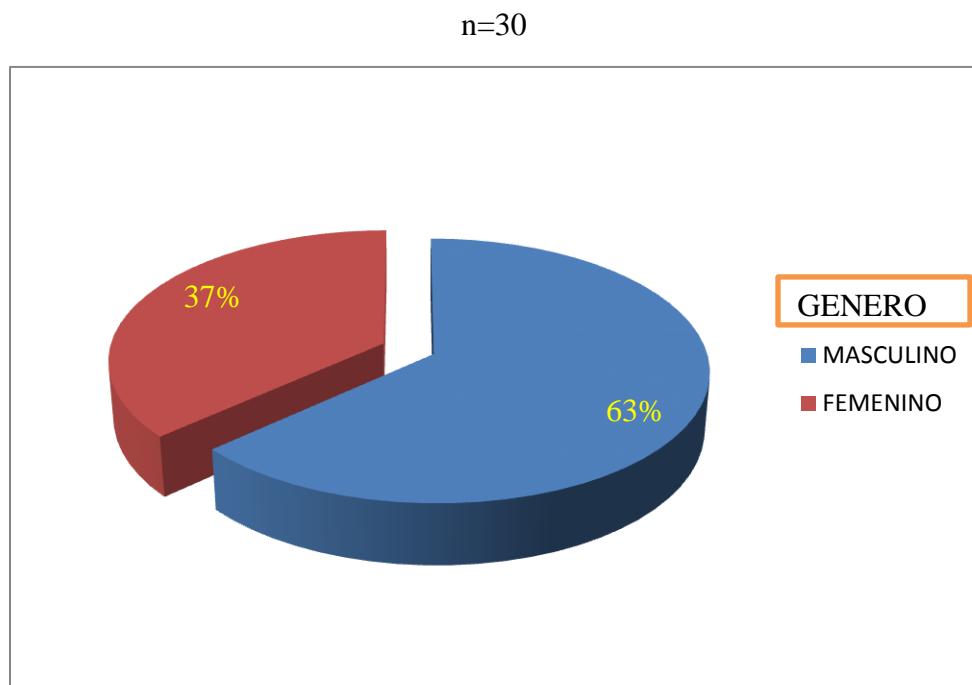


FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

De acuerdo a la frecuencia por género se encontró el 37% (11) y del género masculino 63% (19). Donde el género masculino tuvo la mayor proporción. (Figura 3).

FIGURA IV.3

Frecuencia de acuerdo a género en pacientes con tratamiento de rescate del HGQ del 2007 al 2012

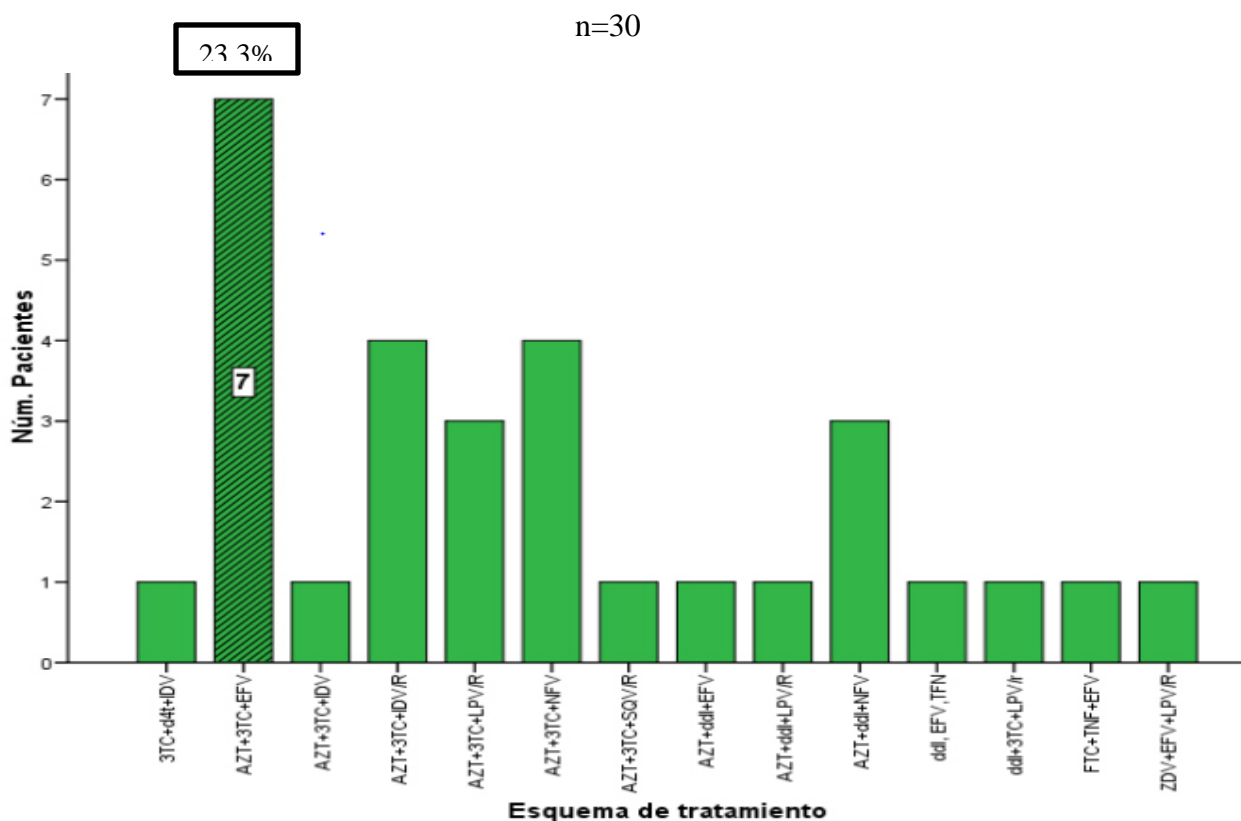


FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

Durante el periodo estudiado el esquema de TARV más frecuente al fracaso terapéutico fue el esquema con zidovudina + lamivudina + efavirenz (AZT+3TC+EFV) en un 23.3% (7) donde la falla al tratamiento se observó en el aumento de la carga viral plasmática y algunos pacientes hubo descenso de los linfocitos CD4+ (Figura 4).

Figura IV.4

Pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA con esquema de TARV previo al genotipo del HGQ del 2007 al 2012

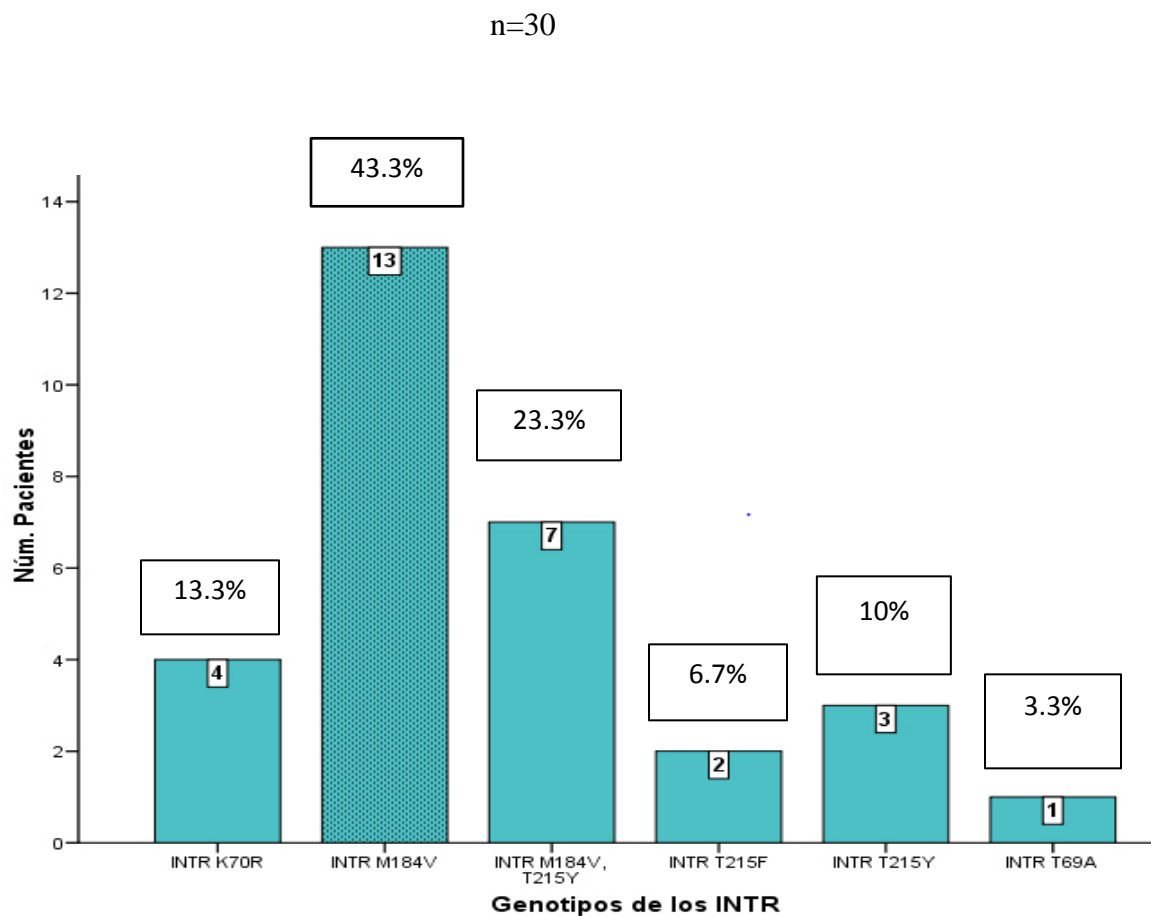


FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

El genotipo más frecuente en la familia de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa fue el M184V en el 43.3% (13) (Figura 5).

FIGURA IV.5

Frecuencia de genotipos encontrados en la familia de los INTR en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA del HGQ del 2007 al 2012



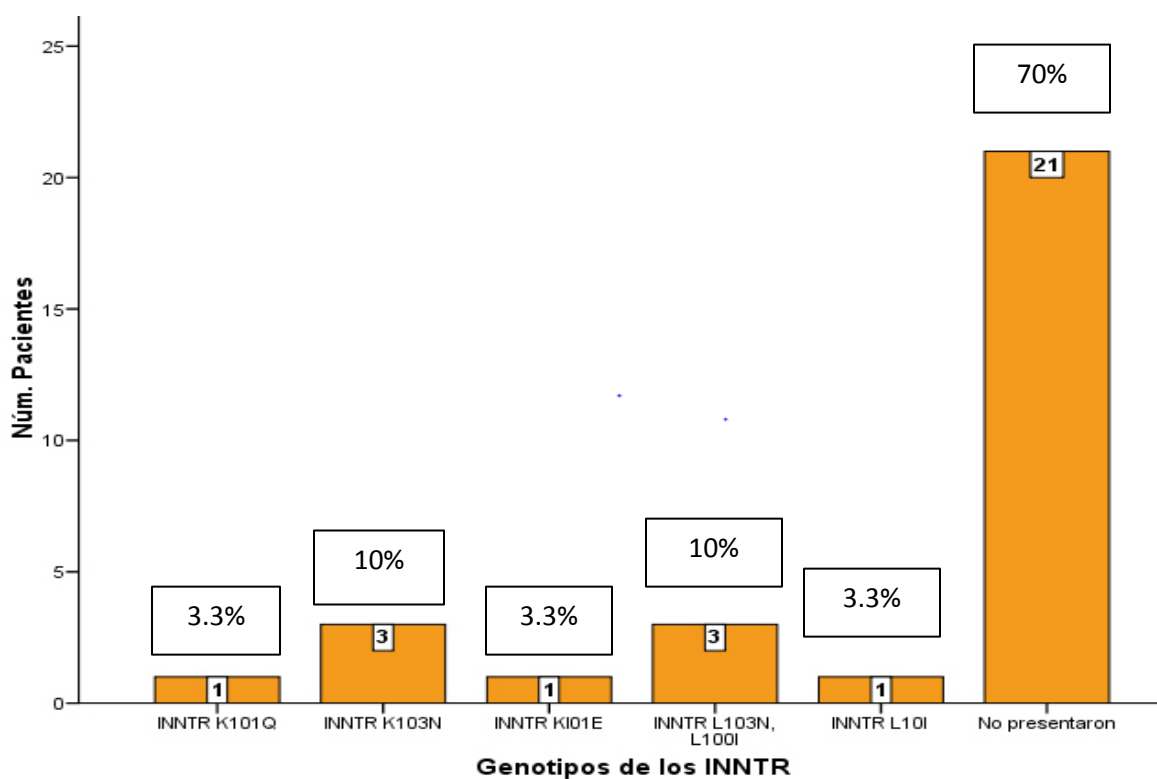
FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

El genotipo en la familia de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) más frecuente fueron el K103N en 10% (3) y el L103N, L1001 en 10% (3) sin embargo un 70% (21) hubo ausencia de resistencia a los IP por lo que no se reporta genotipo. (Figura 6).

FIGURA IV.6

Frecuencia de genotipos encontrados en la familia de los INNTR en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA del HGQ del 2007 al 2012

n=30

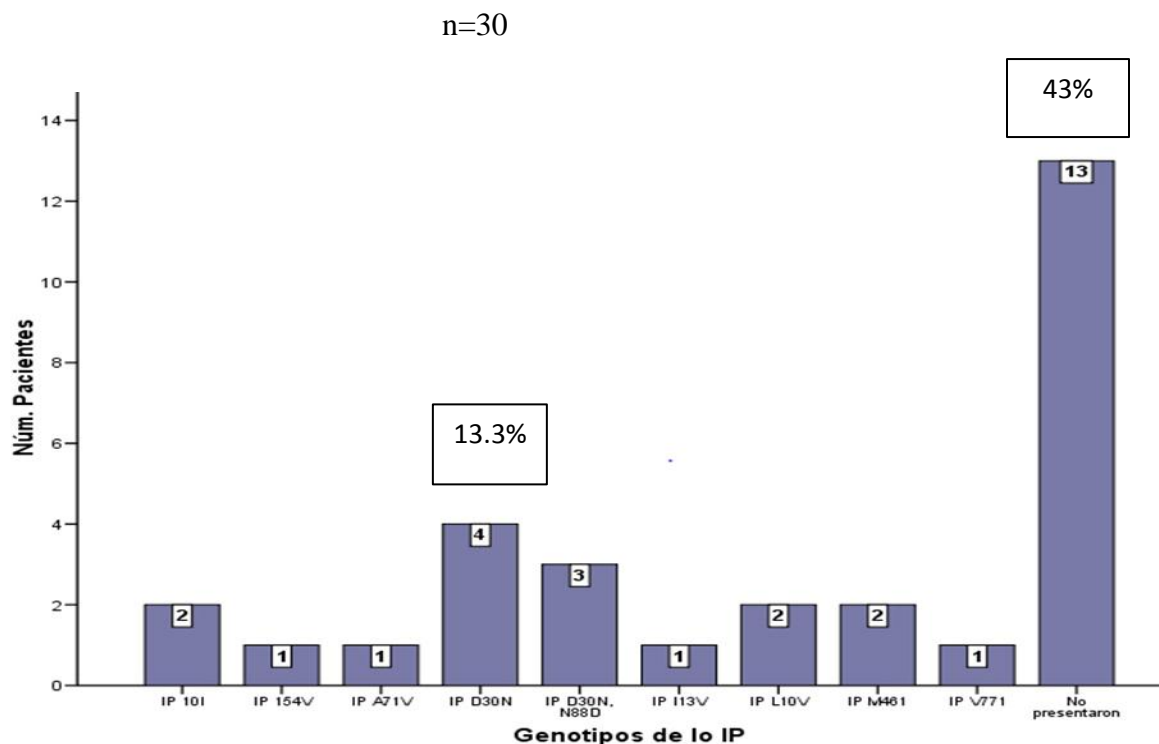


FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

La frecuencia de genotipo de la familia de los inhibidores de la proteasa (IP) la proporción es del 13.3% (4) en el genotipo D30N y en una proporción del 43% no se reporta genotipo de resistencia a los IP. (Figura 7)

FIGURA IV.7

Frecuencia de genotipos encontrados en la familia de los IP en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA del HGQ del 2007 al 2012



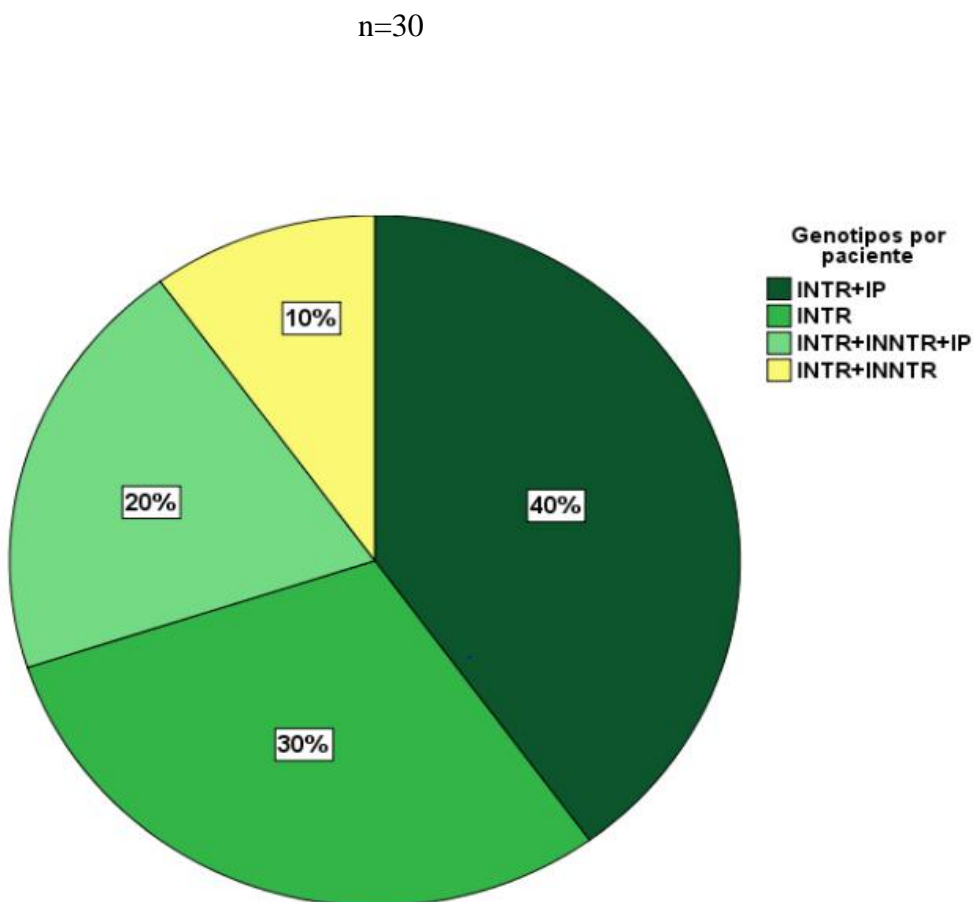
FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.



De acuerdo a los genotipos por grupo de familia la frecuencia se encontró que los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) estuvieron asociados junto a un inhibidor de la proteasa (IP) presente en el 40% (12) (Figura 8), seguido de un INTR en el 30% (9) (Figura 8).

Figura IV.8

Frecuencia de genotipos por grupos de familia en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA del HGQ del 2007 al 2012.

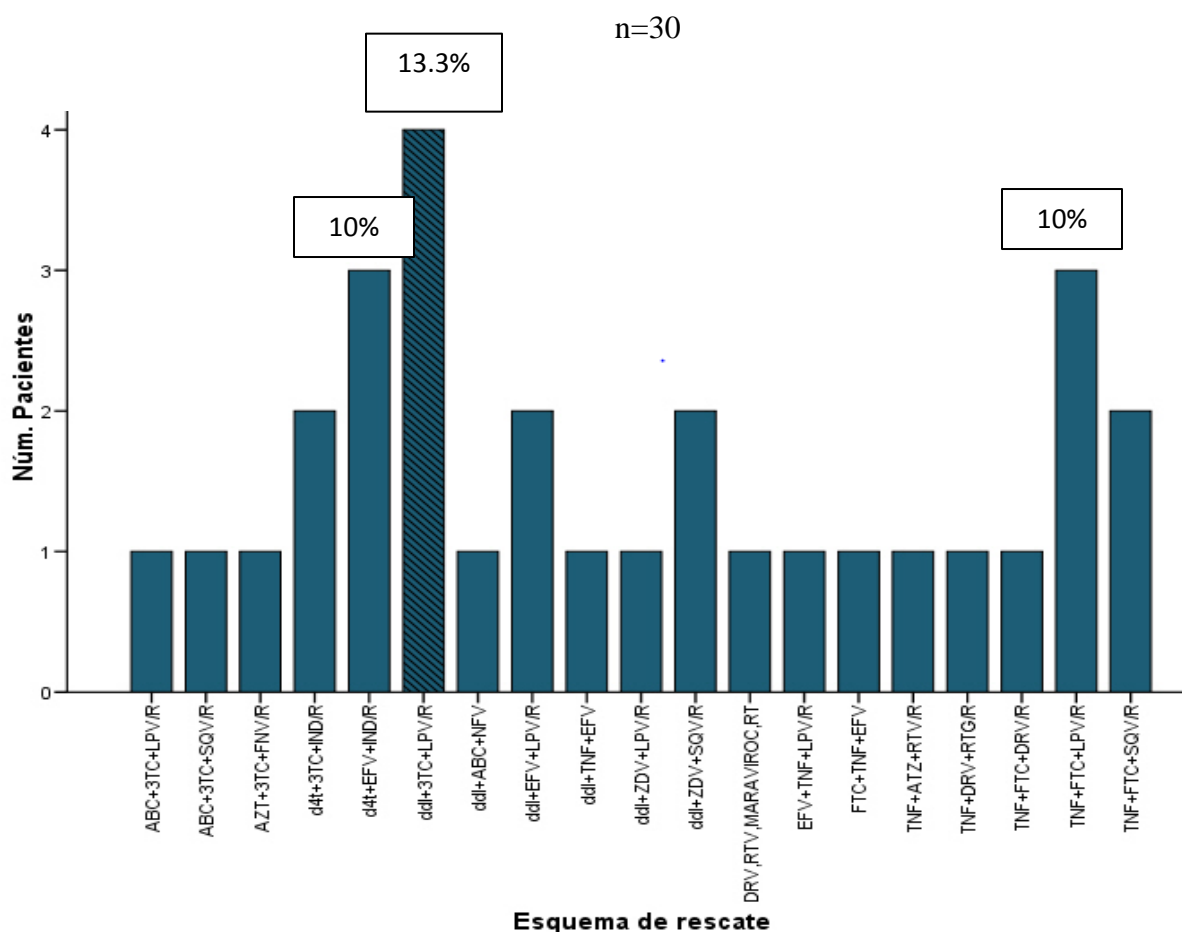


FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

Con respecto al esquema de tratamiento de rescate más frecuente identificado fue el esquema con didanosina (ddI) + lamivudina (3TC)+ lopinavir/saquinavir (LPV/R) en el 13.3% (4) y como segundo esquemas más frecuente el tenofovir (TNF) + emtricitabina (FTC) + lopinavir/saquinavir (LPV/R) y el esquema estavudina (d4t) + efavirenz (EFV) + indinavir/reforzado en el 10% (3) (Figura 9)

Figura IV.9

Frecuencia del esquema de tratamiento de rescate con diagnóstico de VIH-SIDA en el HGQ del 2007-2012

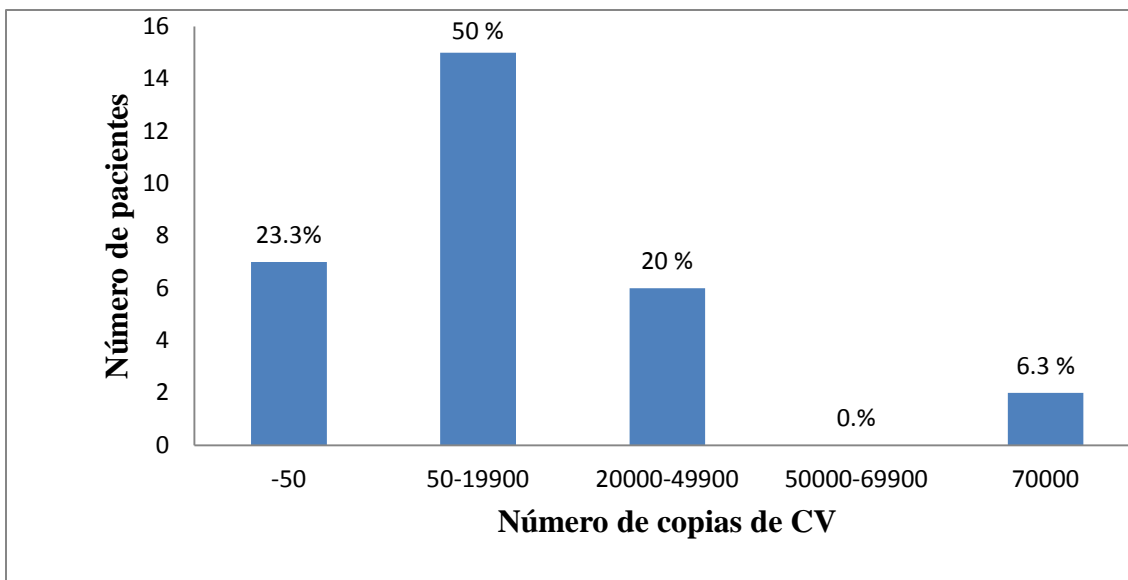


FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

De acuerdo al número de copias de carga viral plasmática (CVP) de 50 copias a 19 900 la proporción fue del 50% (15) y menos de 50 copias de CVP es lo ideal para la supresión del virus la proporción fue de el 23.3% (7) (Figura 10).

FIGURA IV.10

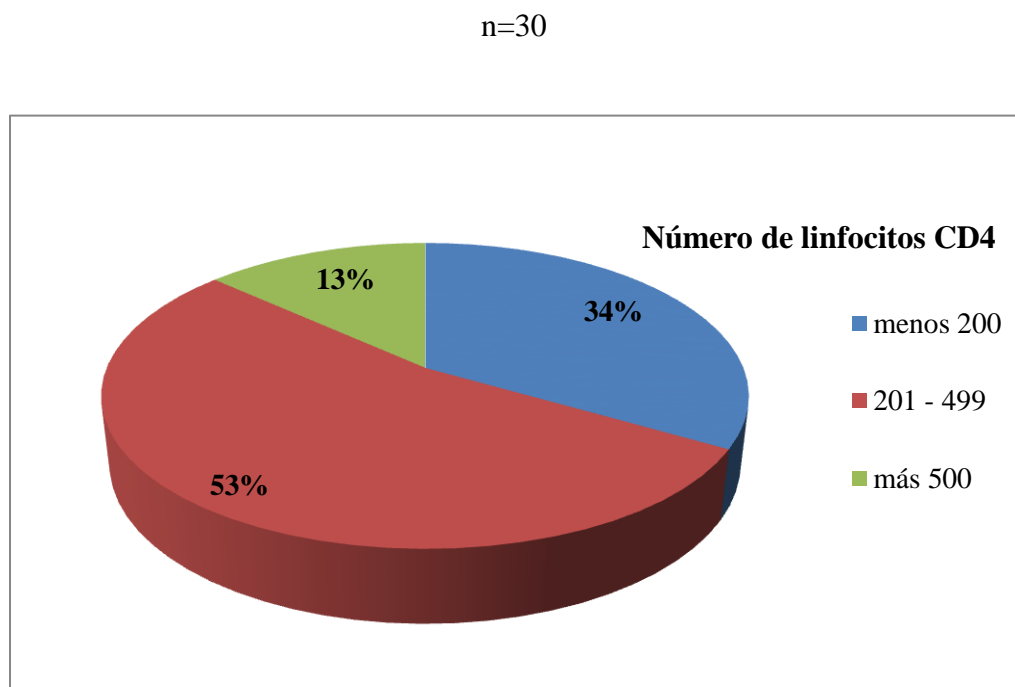
Frecuencia del número de copias de CVP en pacientes con tratamiento de rescate en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA en el HGQ del 2007 al 2012.



FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro

Se identificaron de acuerdo al número de linfocitos CD4+ de 200 a 499 53.3% (16) (Figura 11).

FIGURA IV.11  
Frecuencia de linfocitos CD4+ en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA con tratamiento de rescate el HGQ del 2007 al 2012.



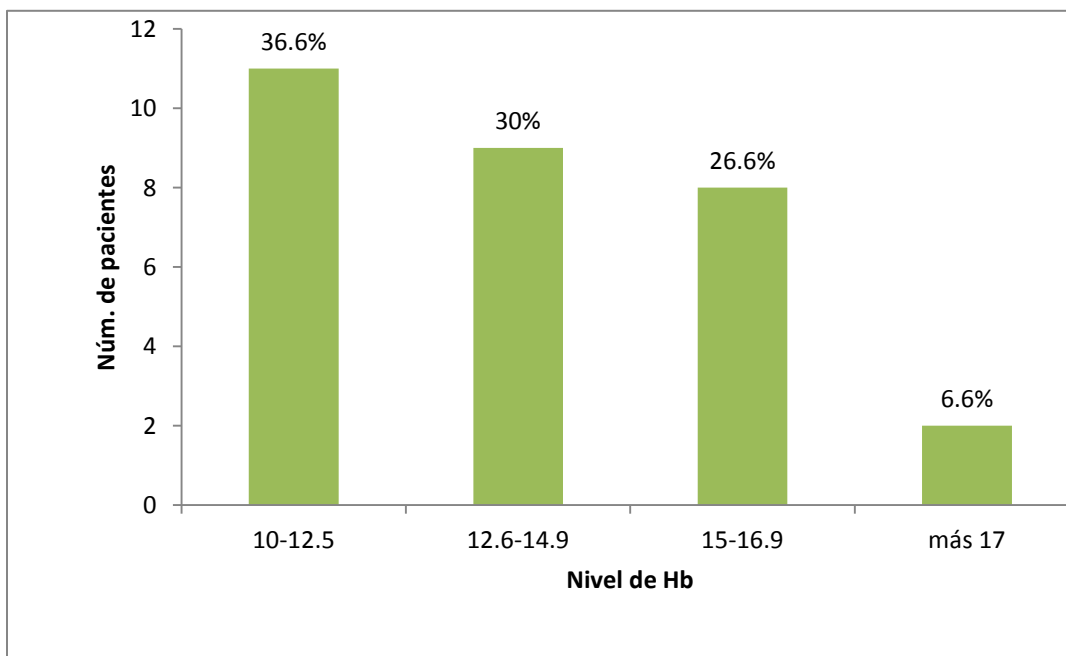
FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

La frecuencia de nivel de hemoglobina de 10–12.5 mg/dl se reportó un 36.6% (11) (Figura 12).

Figura IV.12

Frecuencia de acuerdo a los niveles de hemoglobina (Hb) en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA con tratamiento de rescate del HGQ del 2007-2012

n=30



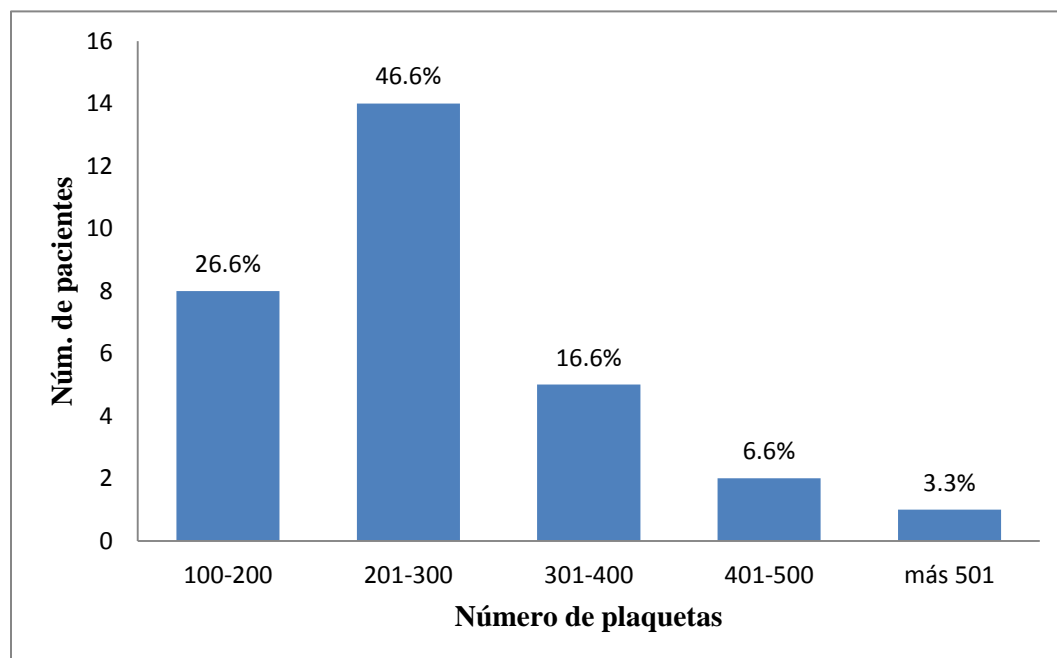
FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

Por número de plaquetas el porcentaje fue del 46.6% (14) en un rango de 201 a 300 plaquetas (PLT) (figura 13).

Figura IV.13

Frecuencia del número de plaquetas en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA con tratamiento de rescate del HGQ del 2007 al 2012.

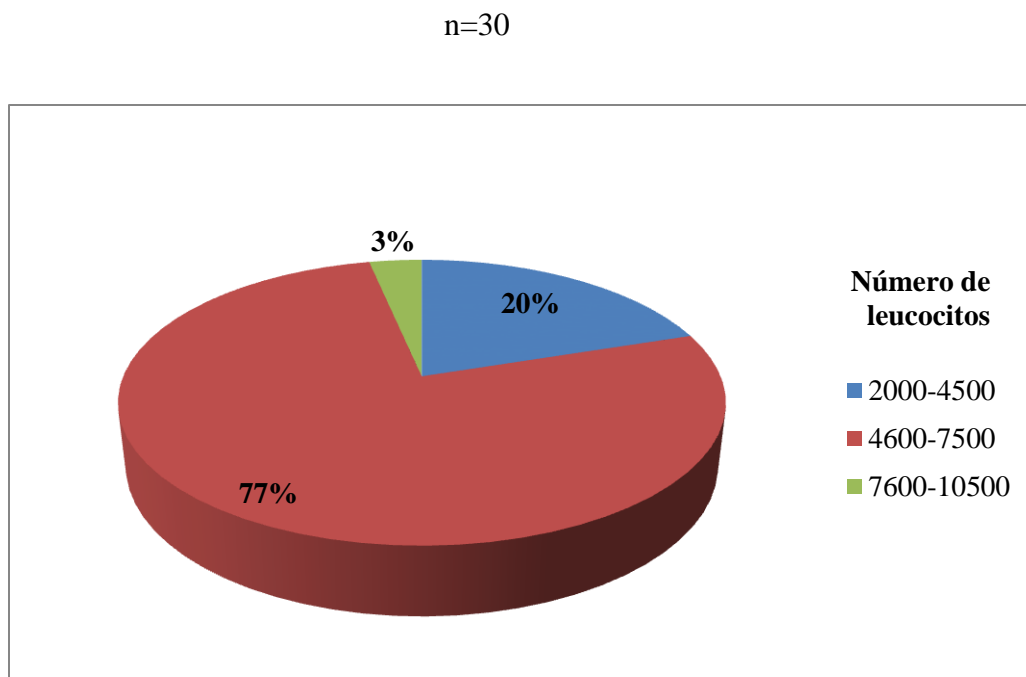
n=30



FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

Los resultados obtenidos por número de leucocitos entre 4600 a 7500 se presentó el 76.6% (23) (figura 14).

Figura IV.14  
Frecuencia de acuerdo al número de leucocitos en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA con tratamiento de rescate del HGQ del 2007-2012

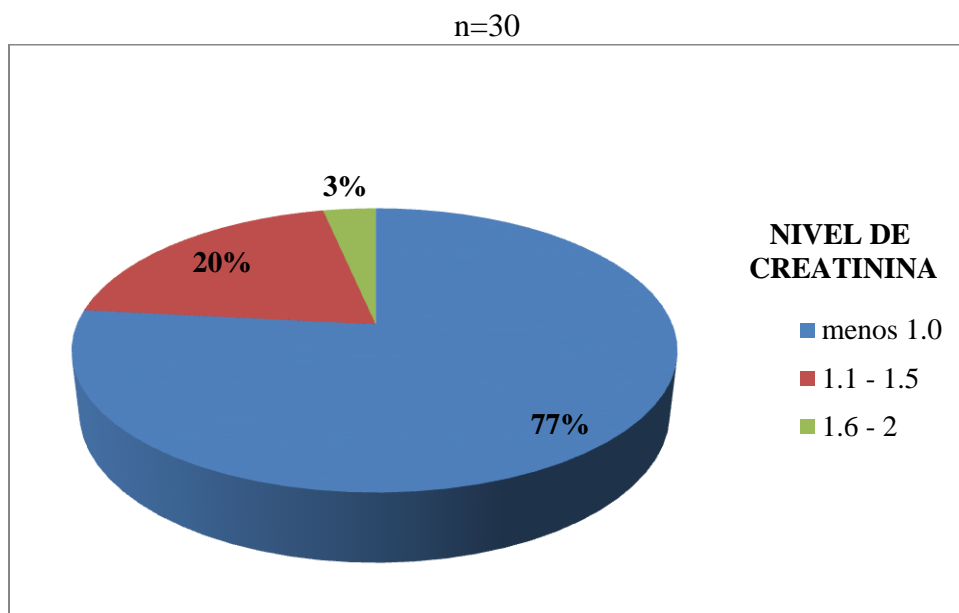


FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

De acuerdo al nivel de creatinina menor a 1.0 mg/dl el porcentaje fue de 76.6% (23) (Figura 15)

Figura IV.15

Frecuencia de niveles de creatinina en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA en tratamiento de rescate del HGQ del 2007-2012

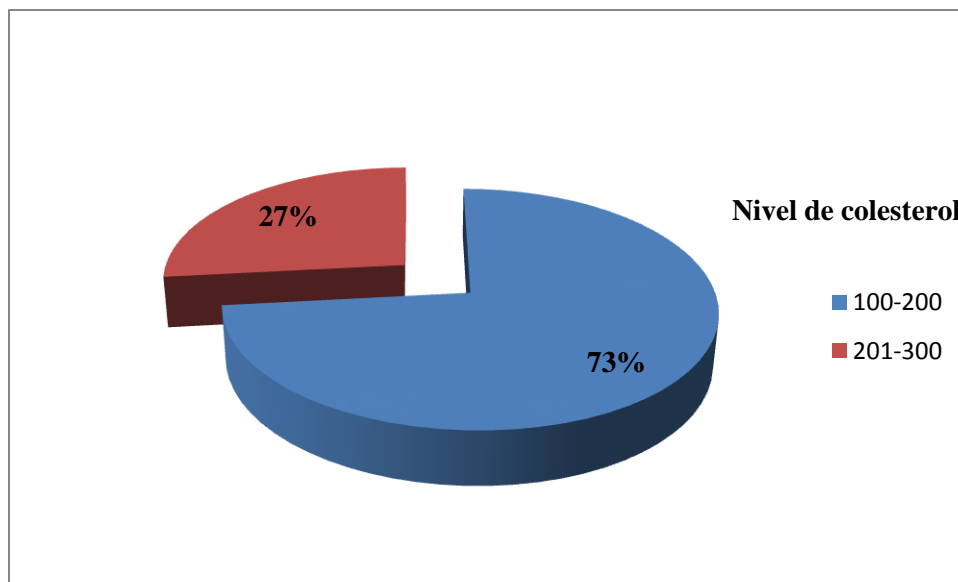


FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.



Se identificó por nivel de colesterol menor a 200 mg/dl el porcentaje es del 73.3% (22) (Figura 16).

Figura IV.16  
Frecuencia de niveles de colesterol en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA en tratamiento de rescate del HGQ del 2007-2012

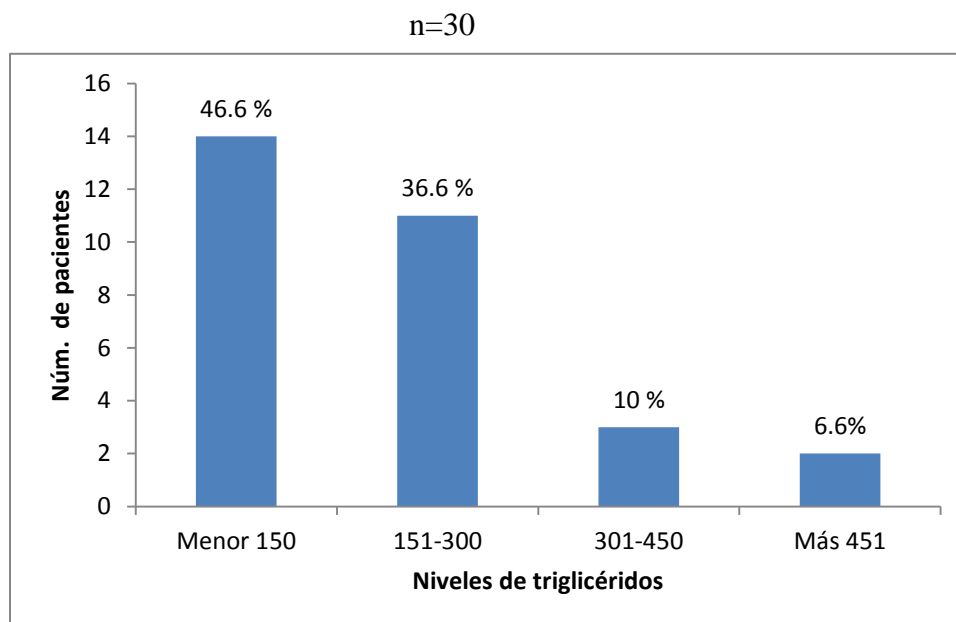


FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

De acuerdo a los niveles de triglicéridos menor a 150 mg/dl se identificó el 46.6% (14) en niveles normales y solo el 6.6% (con más (Figura 17)

Figura IV.17

Frecuencia de niveles de triglicéridos en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA en tratamiento de rescate del HGQ del 2007-2012.

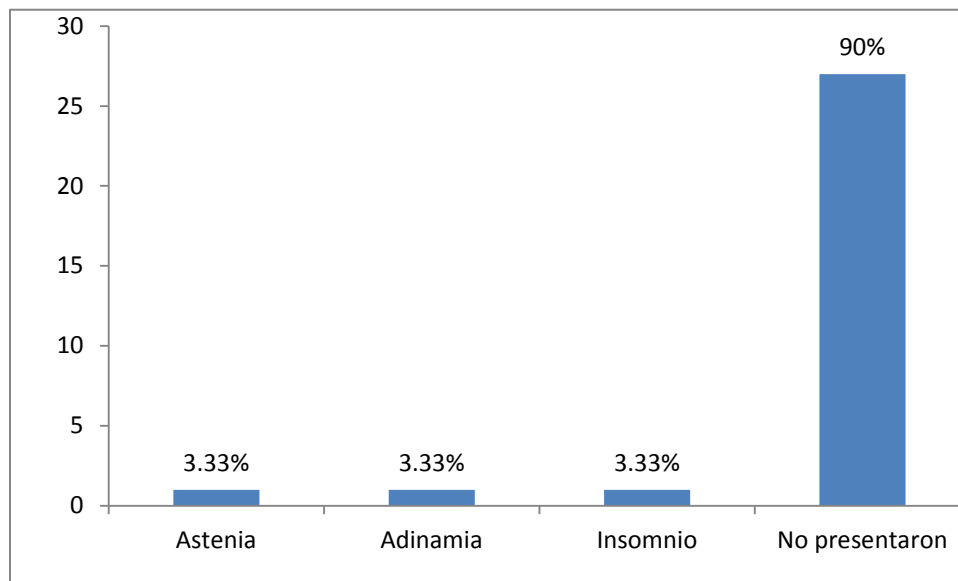


FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

Los efectos adversos identificados el porcentaje fue del 3.33% (1) y el 90% (27) (Figura 18)

Figura IV.18

Frecuencia de efectos adversos al tratamiento de rescate en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA del HGQ del 2007-2012



FUENTE: Archivo clínico del Hospital General de Querétaro.

## V. DISCUSION

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana representa hoy en día un problema de salud pública a nivel mundial debido a que en los últimos años se ha incrementado el número de personas infectadas lo que se incrementa un gasto económico para la realización de estudios de confirmación, seguimiento y tratamiento para el VIH, por lo que se ha disminuido la tasa de morbilidad y mortalidad. Sin embargo a pesar del tratamiento existen factores que condicionan a los pacientes a presentar falla virológica como lo es la falta de adherencia al tratamiento.

Actualmente se conoce que al presentar falla virológica obliga a la realización de diferentes estudios de laboratorio como los es la identificación de genotipo con la finalidad de conocer la mutación y tener una pauta para establecer, mantener y modificar el TARV, lo que implica el uso de nuevos medicamentos que existen hoy en día en el mercado, la respuesta clínica es reflejada en la disminución de las cargas virales y el aumento de los linfocitos CD4.

La finalidad del trabajo realizado es ofrecer un panorama acerca de la frecuencia de pacientes que presentan falla virológica así como el esquema más frecuente a la que hacen resistencia, si bien la frecuencia de pacientes con tratamiento de rescate es del 11.2% lo que representa 30 casos del total de pacientes con TARV.

De acuerdo a los resultados obtenidos y a los autores citados se establece que la resistencia al TARV se debe a:

- 1) Falta de apego al TARV
- 2) Fracaso clínico
- 3) Fracaso inmunológico
- 4) Fracaso virológico

De acuerdo a los autores citados concuerda el estudio realizado con los genotipos más frecuentes de acuerdo al grupo de familia de antirretrovirales, sin embargo el esquema de TARV de rescate es diferente ya que varía al esquema antirretroviral previo, los genotipos más frecuentes encontrados en el estudio es el M184V que pertenece a la familia de los ITRN y el D30N que se encontró a la familia de los IP.

Lo anterior muestra la coincidencia de los resultados de la presente investigación con los autores mencionados.

## VI. CONCLUSIONES

El grupo de edad más afectado fue entre 36-40 años (26.6%), de acuerdo al género se reportó el sexo masculino 19 casos (63.3%) durante los 5 años de estudio, ya que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA en el HGQ son hombres lo que representa una minoría el sexo femenino.

Se identificó que el esquema de TARV más frecuente con resistencia fue el AZT + 3TC + EFV en 7 casos (23.3%) y el esquema de rescate de TARV se encontró en 4 casos (con el esquema con didanosina (ddI) + lamivudina (3TC)+ lopinavir/saquinavir (LPV/R).

Se evaluó las cargas virales a los 3 meses de haber iniciado el tratamiento donde se identificó que el número de copias se encuentran entre 50 – 19900 en 15 casos (50%) y el número de linfocitos de CD4 de acuerdo al CDC (Centers for Disease Control) 201-499 en 16 casos (53.3%).

De acuerdo al estudio no hubo alteraciones a nivel de la función renal ya que puede llegar haber deterioro de la función renal con algunos antiretrovirales como el tenofovir, los niveles de triglicéridos y colesterol se mantuvieron dentro de parámetros normales.

Al evaluar la respuesta a los 3 meses de acuerdo al número de carga viral (CV) si persiste aún elevada la CV lo ideal es tener los pacientes con tratamiento de rescate con menos de 50 copias la cual depende de la adherencia al tratamiento así como de las infecciones y estado nutricional del paciente que se puede observar en un año de tratamiento, por lo que el objetivo es ofrecer una mejor calidad de vida, disminuir el riesgo a infecciones oportunistas y la tasa de morbi-mortalidad.

Al identificar el genotipo el TARV se ofrece un nuevo esquema de rescate de TARV el cual se espera tener una mejoría en las CV y los CD4+, lo ideal es realizar un genotipo antes de iniciar un esquema de tratamiento antirretroviral para evitar resistencia y un esquema de TARV eficaz para cada paciente con la finalidad de evitar resistencia a los medicamentos sin embargo debido a los costos y lo que genera un gasto económico al sector salud no se realiza.

Hoy en día el sector salud ofrece diagnóstico, seguimiento y tratamiento a los pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA generando un alto costo para el programa, depende del interés de cada paciente acudiendo a sus consultas, evitando factores de riesgo y una

buena alimentación así como la adherencia al TARV para evitar resistencia al esquema de tratamiento y tener una mejor calidad de vida.

## VII. BIBLIOGRAFIA

**Altmann A, Beerenwinkel N, Sing T, Savenkov. 2007.** Improved prediction of response to antiretroviral combination therapy using the genetic barrier to drug resistance. *Antivir Ther* 12(2):169-178.

**André Altman, Niko Beerenwinkel, Tobias Sing. 2011.** Improved prediction of response to antiretroviral combination therapy using the genetic barrier to drug resistance. *Antiviral therapy*. 12:169-178

**Agne`S Depatureaux, Charlotte Charpentier, Gilles Collin. 2010.** Baseline Genotypic and Phenotypic Susceptibilities of HIV-1 Group O to Enfuvirtide. *American Society for Microbiology*. 4016–4019.

**Arora P, Dixit NM. 2009.** Timing the emergence of resistance to anti-HIV drugs with large genetic barriers. *PLoS Comput Biol*,5(3):e1000305.

**Bacheler LT, Anton ED, Kudish P. 2009:** Human Immunodeficiency Virus type 1 mutations selected in patients failing efavirenz combination therapy. *Bioinformatics*, 25(19):2522-2529.

**Beerenwinkel N, Rahnenführer J. 2005.** Learning multiple evolutionary pathways from cross-sectional data. *J Comput Biol*,12(6):584-598.

**B. Roquebert<sup>1</sup>, F. Damond<sup>1</sup>, G. Collin, S. Matheron. 2008.** HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir in vitro. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 62, 914–920

**Buendia P, Cadwallader B, Degruittola V. 2007.** A phylogenetic and Markov model approach for the reconstruction of mutational pathways of drug resistance. *Biostatistics*, 8(2):438-452.

**Chris Baldwin, Ben Berkhout. 2007.** HIV-1 drug-resistance and drug-dependence. *Retrovirology*, 4:78

**Ceccherini-Silberstein F, Svicher V, Sing T, Artese A. 2007.** Characterization and structural analysis of novel mutations in Human Immunodeficiency Virus type 1 reverse transcriptase involved in the regulation of resistance to nonnucleoside inhibitors. *J Virol*, 81(20):11507-11519.

**Colin Laurence, Vant Lint. 2009.** Molecular control of HIV-1 postintegration latency: implications for the development of new therapeutic strategies. *Retrovirology*,6:111



**Cozzi-Lepri A, Ruiz L, Loveday C, Phillips AN, Clotet B. 2005.** Group EIDAS: Thymidine analogue mutation profiles: factors associated with acquiring specific profiles and their impact on the virological response to therapy. *Antivir Therapy*, 10(7):791-802.

**Da Silva, Pellegrin I, Anies G. 2008.** Mutational patterns in the HIV-1 integrasa related to virological failures con Raltegravir.

**De Felipe Beatriz, Pérez-Romero Pilar, Abad-Fernández María. 2011.** Prevalence and resistance mutations of non-B HIV-1 subtypes among immigrants in Southern Spain along the decade 2000-2010. *Virology Journal* , 8:416

**Deforche K, Camacho RJ, Grossman Z. 2008.** Analyses of resistance pathways against efavirenz and nevirapine. *AIDS*, 22(16):2107-2115

**De Mendoza C, Garrido C, Corral A. 2007.** Changing rates and patterns of drug resistance mutations in antiretroviral-experienced HIV-infected patients. *AIDS*. 23:879-85

**Esté J, Telenti A. 2007.** HIV entry inhibitors. *Lancet* 370:81-8

**Foulkes AS, DeGruttola V 2007.** Characterizing the Progression of Viral Mutations Over Time. *Journal of the American Statistical Association*, 98(464):859-867.

**Glenn Lawyer<sup>1</sup>, André Altmann, Alexander Thielen. 2011.** HIV-1 mutational pathways under multidrug therapy. *AIDS Research and Therapy* , 8:26

**Jean L Mbisa, Supang A, Martin Patricia A Cane. 2011.** Patterns of resistance development with integrase inhibitors in HIV. *Infection and Drug Resistance* 4 65–76

**Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B. 2008.** Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top HIV Med*, 16(5):138-145.

**Joly V, Descamps D, Peytavin G. 2004.** Evolution of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) resistance mutations in nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in HIV-1-infected patients switched to antiretroviral therapy without NNRTIs. *Antimicrob Agents Chemother*, 48:172-175.

**Hammer S, Eron Jr, Reiss P. 2008.** Antiretroviral treatment of adult HIV infection. 2008 recommendations of the International AIDS society –USA panel. *JAMA*.; 300:555-70.

**Hoffman Risa M., Currier Judith. 2007.** Management of Antiretroviral Treatment–Related Complications. *Infect Dis Clinical of North American* 103–132

**Hoogewert M, Regez R, Schauten. 2003.** Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 infection who had complete virological suppression. *Lancet*. 362

**Huang W, Parkin N, Lie Y. 2001.** A novel HIV-1 RT mutation (M230L) confers NNRTI resistance and dose-dependent simulation of replication. *AntivirTher*. 5:24-5

**Koval CE, Dykes C, Wang J, Demeter LM. 2006.** Relative replication fitness of efavirenz-resistant mutants of HIV-1: correlation with frequency during clinical therapy and evidence of compensation for the reduced fitness of K103N + L100I by the nucleoside resistance mutation L74V. *Virology*, 353:184-192

**Laethem KV, Vandamme AM. 2004.** Interpreting resistance data for HIV-1 therapy management-know the limitations. *AntivirTher*, 9(6):829-848.

**Levine A, Enquist L. 2007.** History of Virology. En: Knipe D, Howley P, editors. *Fields Virology*. .

**Loveday C. 2006.** Nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *J. AcquirImmuneDeficSyndr*. 1:26 (suppl):10-24

Martínez-Cajas JL, Pant-Pai N, Klein MB. 2008. Role of genetic diversity amongst HIV-1 non-B subtypes in drug resistance: a systematic review of virologic and biochemical evidence. *AIDS Rev*, 10(4):212-223.

**Martínez-Picado J, Martínez MA. 2008.** HIV-1 reverse transcriptase inhibitor resistance mutations and fitness: a view from the clinic and ex vivo. *Virus Res*, 134(1-2):104-123.

**McColl D, Chappey C, Parkin N, Miller M. 2008.** Prevalence, genotypic associations and phenotypic characterization of K65R, L74V and other HIV-1 RT resistance mutations in commercial database. *AntivirTher* 13:189-97

**Miller M. K65R. 2004.** TAMs and tenofovir. *AIDS Rev*. 6:22-33

**Peeters M, Aghokeng AF, Delaporte E. 2010.** Genetic diversity among human immunodeficiency virus-1 non-B subtypes in viral load and drug resistance assays. *ClinMicrobiolInfection*, 16:1525-1531.

**Poveda E, Vispo E, Pattery T, 2007.** Impact of baseline protease genotype and phenotype on the response to darunavir outside clinical trials. *JAntimicrobChemother*, 60:1411-3

**Rhee SY, Liu T, Ravela J, Gonzales MJ, Shafer. 2004.** RW: Distribution of Human Immunodeficiency Virus type 1 protease and reverse transcriptase mutation patterns in 4,183 persons undergoing genotypic resistance testing. *Antimicrob Agents Chemother*, 48(8):3122-3126.

**Roy M. Gulick, MD. 2007.** Antiretroviral Management of Treatment-Naive Patients. Infect Dis Clin of North America 21 71–84

**Samuel Brader, M.D. 2010.** The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. Antiviral Res. January ; 85(1)

**Shafer R, Schapiro J. 2008.** HIV-I drug resistance mutation: an updated framework for the second decade of HAART. AIDS Rev. 10:67-85

**Scherer j, Boucher c, Baxter J. 2008.** Improving the prediction of virologic response to Tipranavir: the development of tipranavir weighted mutation score. European HIV drug Resistance.

**Steven Reid, Louise McGrath. 2007.** HIV/AIDS. Sleep Med Clin 2: 51

**Svicher V, Sing T, Santoro MM, Forbici F. 2006.** Involvement of novel Human Immunodeficiency Virus type 1 reverse transcriptase mutations in the regulation of resistance to nucleoside inhibitors. J Virol, 80(14):7186-7198.

**Trignetti M, Sing T, Svicher V, Santoro MM, Forbici F. 2009.** Dynamics of NRTI resistance mutations during therapy interruption. AIDS. Res Hum Retroviruses, 2:57-64 }

**Vandamme AM, Sönnernborg A, Ait-Khaled M. 2006.** Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. AIDS 8:37-43.

**Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de SIDA . Actualización al 30 de Junio del 2012 (CENSIDA)**

**Zetola NM, Pilcher CD. 2007.** Diagnosis and management of acute HIV infection. Infect Dis Clin North A; 21:19–48

**Zugna Daniela, Ronald B. Geskus, Stavula De Bianca. 2012.** Time of virological failure, treatment change and interruption for individuals stratified within 12 months of HIV seroconversion and in chronic infection. Antiviral Therapy; 17:1039-1048.

**Wesley H. Self. 2010.** Acute HIV Infection: Diagnosis and Management in the Emergency Department. Emerg Med Clin N Am 28 381–392.

**Whitcomb J. Parkin N. Chappey. 2007.** Broad nucleoside reverse transcriptase inhibitor cross-resistance in HIV-1. 188:992-1000