



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad Medicina Interna

**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES
CON VIH/SIDA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL HOSPITAL GENERAL DE
QUERETARO DEL 1. DE ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2006**

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma de la
Especialidad de Medicina Interna

Presenta:

Maria de los Angeles Ramos Reyes

Dirigido por:

Med. Esp. Juan Carlos Hurtado García

SINODALES

Med. Esp. Juan Carlos Hurtado García
Presidente

M. en C. Minerva Escartin Chávez
Secretario

Dr. Genaro Vega Malagón
Vocal

Med. Esp. Luis Homero Vargas Torrescano
Suplente

Med. Esp. Raúl López Arvizu
Suplente

Med. Esp. Benjamín Moreno Pérez
Director de la Facultad de Medicina,

Firma

Firma

Firma

Firma

Firma

Dr. Luis Gerardo Hernández Sandoval
Director de Investigación y
Posgrado,

Centro Universitario
Querétaro
Febrero 2008
México

RESUMEN

La falla al tratamiento antirretroviral en los pacientes con VIH-SIDA es un problema que está aumentando. La detección de mutaciones en el gen de la Transcriptasa Reversa y Proteasa a través de estudios de genotipo en los pacientes con Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA) ayuda a disminuir costos y efectos adversos y, aumentan la posibilidad de éxito en una terapia de rescate. Objetivos. Identificar con estudios de genotipo, la frecuencia de resistencia a fármacos antirretrovirales y sus mutaciones en pacientes con falla a tratamiento del Hospital General de Querétaro. Material y métodos. Se realizó un estudio transversal, longitudinal prospectivo. Se identificaron pacientes con falla al tratamiento (carga viral RNA/mL mayor de 400 copias después de 24 semanas de tratamiento) del 1. De enero al 31 de diciembre 2006. Se excluyeron a los pacientes con mal apego o enfermedades oportunistas. El análisis estadístico se realizó en SPSS, con estadística descriptiva. Las mutaciones se analizaron con las IAS (Internacional AIDS Society-USA) y opinión de expertos. Resultados. Se incluyeron 22 pacientes, 19 hombres y 3 mujeres, la media de edad fue 37.2 años, la media de copias del VIH-RNA fue de 58,872 copias/ml. Se encontró una frecuencia de resistencia a fármacos antirretrovirales de 12.8%. Veinte pacientes (90%) mostraron mutaciones asociadas a resistencia por lo menos a un fármaco antirretroviral, 30% en el gen de la transcriptasa reversa, 45% a ITRAN e IP, y 25% a los tres grupos. Las mutaciones encontradas para ITRAN fueron la M41L (55%), D67N (55%) K70R(50%), T215F/Y (75%), M184V(55%), K219E/Q (35%) L74V (15%) y la T69N (10%). Para ITRNN la L100I y K103N (15% respectivamente), la Y188L (10%) y A98G (5%) y Para el gen de la Proteasa la I54V (30%), V82A/F/S/T (20%) D30N(20%), L90M (40%), M46I (35%), también la A71I/T/V, (65%) L10I/F (50%), L63P (70%) V3I (20%), R277K (20%) y V77I (25%). Conclusión. Los estudios de genotipo ayudan a un diseño más racional y personalizado de la terapia antiviral con el fin de obtener mayor éxito en el tratamiento de rescate.

Palabras Clave: resistencia, genotipo, mutaciones.

SUMMARY

The flaw in antiretroviral treatment in HIV-AIDS patients is a problem that is on the increase. The detection of mutations in Reverse Transcriptase and Protease gene through genotype studies with patients undergoing highly active Antiretroviral Therapy (TARAA) helps bring down costs and adverse effects, and raises the possibility of success in rescue therapy. Objective: To identify with genotype studies the frequency of resistance to antiretroviral medicine and their mutations on patients whose treatment failed to work in the Queretaro General Hospital. Material and Methods: A transversal, prospective longitudinal study was made. Patients who showed no response to treatment were identified (viral RNA/ML load, higher than 400 copies after 24 weeks of treatment), from January 1st to December 2006. Patients who didn't respond well to opportunistic illnesses. Statistical analysis was made in SPSS with descriptive statistics. The mutations were analyzed with IAS and expert opinion. Results: There were 22 patients in the study, 19 males and 3 females of an average age of 37.2 years, and the average HIV/RNA copies were 58,872 copies/ml. There was a 12.8% incidence of resistance to antiretroviral medicine. 20 patients (90%) showed mutations associated with resistance to at least one antiretroviral medicine, 30 % to the Reverse Transcriptase gene, 45% to ITRAN and IP, and 25 % to the three groups. The mutations found for ITRAN were M4IL (55%), D67N (55%), K70R (50 %), T215F/Y (75%), M184V (55%), K219E/Q (35%), L74V (15%) and T69N 10%, for ITRNN L1001 and K103N (15% respectively), Y188L (10%) and A98G (5%), and for the Protease gene 154V (30%), V82A/F/S/T (20%), D30N (20%), L90M (40%), M461 (35%), A711/T/V, (65%) L101/F (50%), L63P (70%), V31 (20%), R277K (20%) and V771 (25%). Conclusion: genotype studies help towards a more rational and personalized design of antiviral therapy in order to obtain greater success in rescue therapy.

Key Words: Resistance, Genotype, Mutations.

**Al hospital General de Querétaro, a fin de
Servir para la posteridad.**

AGRADECIMIENTOS

A la oportunidad de aprender, sentir y dar. A los pacientes por enseñar, a los maestros por su paciencia.

A mi familia y amigos sin los cuales no hubiera llegado tan lejos.

Al Doctor Luis Homero Vargas Torrescano del cual aprendí siempre, por la confianza y entrega.

Al Doctor Juan Carlos Hurtado García por sus enseñanzas.

Agradezco a mis compañeros que me enseñaron con su forma de actuar, y muy especialmente a las personas que me llevaron de la mano en este camino.

INDICE

	Página
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Indice	v
Indice de cuadros	vi
Indice de figuras	vii
I. INTRODUCCION	1
II. REVISION DE LITERATURA	4
III. METODOLOGIA	22
Metodología	22
Pacientes	
22	
Análisis estadístico	23
IV. RESULTADOS Y DISCUSION	24
V. CONCLUSIONES	40
LITERATURA CITADA	41

INDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Pacientes con VIH en el Hospital General de Querétaro	27
2	Falla a Tratamiento Antirretroviral	28
3	Frecuencia de Resistencia por Grupo de Edad	29
4	Género de Pacientes	30
5	Frecuencia de Resistencia a Fármacos Antirretrovirales	31
6	Resistencia por Grupo de Fármacos Antirretrovirales	32
7	Frecuencia de TAMS	34
8	Frecuencia de UPAMS	35
9	Resistencia a fármacos antirretrovirales	36

INDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Pacientes con VIH en el Hospital General de Querétaro	27
2	Falla a Tratamiento Antirretroviral	28
3	Frecuencia de Resistencia por Grupo de Edad	29
4	Género de Pacientes	30
5	Frecuencia de Resistencia a Fármacos Antirretrovirales	31
6	Resistencia por Grupo de Fármacos Antirretrovirales	32
7	Mutaciones que Confieren resistencia a Fármacos Antirretrovirales	33
8	Frecuencia de TAMS	34
9	Frecuencia de UPAMS	35
10	Resistencia a Fármacos Antirretrovirales	37

I. INTRODUCCION

La infección por VIH y el SIDA constituyen, sin duda, la última gran pandemia y constituye uno de los problemas más importantes de Salud Pública en el Mundo (ONUSIDA-OPS). En los últimos años, los cambios en el estudio del VIH con la consecuente marcada y sostenida reducción en las muertes relacionadas con VIH y por enfermedades oportunistas ha sido observada a consecuencia del uso más extenso de la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (Palella et al., 2006).

Durante el proceso de infección del VIH-1 a las células, la enzima Transcriptasa Reversa esta encargada de completar la cadena del virus para crear un ADN de doble cadena, ésta enzima comete errores; debido a esto, el VIH presenta variabilidad genética debido a que la tasa de corrección de errores es baja. Como consecuencia de esto, en un paciente pueden existir cualquier variante viral en un momento dado (García, 2002).

Un paciente con acceso a terapia Antirretroviral Altamente Activa, puede llegar a sufrir falla al tratamiento antirretroviral, pudiendo ser por un tratamiento subóptimo, incompleta adherencia, diferente metabolismo, interacciones entre fármacos, efectos adversos ó resistencia a fármacos (Cingolani et al., 2002). Cada día, el estudio de la variabilidad genética del virus del VIH ha aumentado ya que es una de las causas de falla al tratamiento que no se pueden medir clínicamente. Los cambios en la genética viral o mutaciones, pueden llevar a que el virus tenga menor capacidad de infectividad, sin embargo, el mayor hallazgo en los estudios de la genética viral es en relación en identificar mutaciones que dan directa o indirectamente resistencia a los fármacos bajo los que se encuentra un paciente dado e incluso pueden llegar a presentar mutaciones asociadas a resistencia a

fármacos que no está tomando el paciente, lo que se llama resistencias cruzadas.

Un dato innegable en la utilidad en los estudios de Genotipo es que pueden llegar a aumentar las posibilidades de éxito en un tratamiento de rescate dirigido con éste tipo de estudios, con lo cual, disminuirían costos de tratamiento y también ayudarían a disminuir el riesgo de exponer a un paciente a los efectos adversos de un medicamento al cual ya no responde.

OBJETIVO GENERAL.

Identificar la frecuencia de resistencia a terapia antirretroviral en pacientes con VIH SIDA bajo tratamiento antirretroviral en el Hospital General de Querétaro del 1 de enero al 31 de diciembre 2006.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar el número de pacientes con VIH/SIDA que presentan falla al tratamiento durante el lapso del 1 de enero al 31 diciembre 2006 con esquema de tratamiento antirretroviral.

Determinar las mutaciones de los pacientes que presentan resistencia a los diferentes grupos de fármacos.

Analizar a qué fármacos se presentan con mayor frecuencia las resistencias.

II. REVISION DE LITERATURA

La infección por VIH y el SIDA constituyen, sin duda, la última gran pandemia, desde su irrupción a finales del siglo XX, más de 60 millones de personas se han infectado por el virus en el mundo y al menos un tercio ha fallecido. Según el reporte de la ONUSIDA-OPS (Organización Panamericana de la Salud) en el 2004 vivían un total de 39,400 millones de personas con VIH en el mundo, siendo 37,200 millones adultos, 17,600 mujeres y 2,200 millones menores de 15 años. Hasta diciembre del 2004, se reportaron un total de 4,900 millones de nuevas infecciones, de las cuales, 4,300 fueron en adultos y 630,000 en menores de 15 años, con un total de defunciones de 3,100 millones.

Dado que el VIH/SIDA como se ve en los datos anteriores, afecta a la población de adultos jóvenes en las edades más productivas, incapacitándolos por un período de tiempo considerable antes de causarles la muerte, se espera un impacto económico importante a nivel mundial, y a nivel de sus hogares, primero donde vive, luego donde trabajan, progresando después hacia sectores económicos completos y finalmente a las economías nacionales en su totalidad.

Este es el impacto que esta pandemia ha tenido desde su aparición, situación que los países tanto desarrollados como en vías de desarrollo han tenido que soportar, cambiando sus formas económicas y formas de ingreso per cápita, a cambio de sostener este gran golpe a sus economías; que en muchos de estos países sus estrategias han tenido fruto y han disminuido de forma importante la prevalencia de esta enfermedad logrando una posibilidad cada vez mayor de los pacientes con esta enfermedad de tener acceso a medicamentos y personal altamente capacitado para su atención.

En América Latina hasta diciembre del 2005(ONUSIDA-OPS), un total acumulado de 2,540 millones de casos de SIDA se habían identificado en la región, de los cuales, 30,690 correspondían a pediátricos, con un total acumulado desde 1986 de 771,680 defunciones por VIH-SIDA.

EPIDEMIA DE VIH-SIDA EN AMERICA HASTA EL 2004

Personas que vivían con VIH.SIDA	que con	TOTAL	3 140 000
		América del Norte	1 000 000
		América Latina	1 700 000
		El Caribe	440 000
Nuevas Infecciones VIH	por	TOTAL	337 000
		América del Norte	44,000
		América Latina	240,000
		El Caribe	53,000
Defunciones SIDA	por	TOTAL	147,000
		América del Norte	16,000
		América Latina	95,000
		El Caribe	36,000
Prevalencia de VIH en adultos	de	América del Norte	0,6%
		América Latina	.6%
		El Caribe	2.3%

Información Obtenida del informe de ONUSIDA-junio 2005

Existen factores biológicos que pueden aumentar la dinámica de la epidemia, como sucede con la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, principalmente las ulcerativas, y la combinación de los factores biológicos con una diversidad de comportamientos, lo que da por resultado una expansión del VIH discriminatoria, que varía según las circunstancias locales, por lo tanto, no en todos los países de baja prevalencia se presentan epidemias similares, así como tampoco es fácil pronosticar el futuro en diferentes regiones (Shacker et al., 1996).

Los factores de riesgo predominantes continúan siendo el uso de drogas intravenosas y la realización de prácticas sexuales de riesgo sin protección.

La región más afectada en el mundo por el VIH sigue siendo África, donde la prevalencia ha continuado igual, pero no por mejoría en educación o en otros factores, sino por aumento en otras enfermedades de transmisión sexual, quedando el VIH coincidiendo con los niveles altos de estas otras infecciones.

En el Continente Americano, Brasil alberga la mayor proporción con VIH y al igual que en el resto de los países latinoamericanos, la transmisión sexual es responsable del 76% de los casos. En Alemania, Grecia y los Países Bajos la transmisión entre homosexuales sigue siendo la más importante. En E.U. y Canadá el uso de drogas estima el 25% de las nuevas infecciones, en cambio, Australia y Europa solo el 10%. Esto hasta cierto punto podría reflejar la economía de muchos de estos países, donde el uso de drogas esta relacionado a un mayor ingreso, en comparación con el riesgo de VIH por transmisión sexual, y también relacionado con la educación, lugar donde radican muchos de los problemas de esta pandemia.

Por tasa de prevalencia, México ocupa el lugar 77 a nivel mundial y el 23 en el Continente Americano, pero, de un total de 76,311, el 40% no se tuvo el factor de riesgo en la forma de transmisión, 24.4% de contacto heterosexual, 17.9% homosexual, 13% bisexual, 3% por transfusión, y el resto con menos del 1% como factor de riesgo conocido; el VIH/SIDA se ha convertido desde 1989 en una de las 10 primeras causas de muerte en hombres de 25-34 años en México.

Impacto económico.

El impacto a todos los niveles, se deja ver con el reporte de que en los países subsaharianos estiman que entre el 7 y el 15% de los niños han perdido uno o ambos padres por el VIH/SIDA, esto a nivel familiar; a nivel económico, en los países en desarrollo, se designa cierta cantidad de pesos por cada persona para su atención en salud, sin embargo con el inicio de esta enfermedad, esta cantidad aumentó, siendo hasta un 300% a lo largo de la vida de un paciente con VIH para tratar las enfermedades oportunistas más comunes, y para tratar las raras hasta otro 500 a 1000% más, situación que en un país como México, es difícil entender cómo su economía ha logrado no solo soportarlo, sino mejorar la atención en estos pacientes, significando un esfuerzo global(Magis-Rodriguez et al., 2005).

De ahí que en Septiembre del 2000 (Objetivos de Desarrollo del Milenio), representantes de 189 países, entre ellos 147 Jefes de Estado, se dieron cita en Nueva York en La Cumbre del Milenio para adoptar la Declaración del Milenio de las Naciones Unidas, donde se enunciaron los principios y valores que debían regir las relaciones internacionales en el siglo XXI y en todos los aspectos el VIH/SIDA tomó importancia, quedando como meta haber detenido y comenzado a reducir para el año 2015 la propagación del VIH SIDA, con disminución en la prevalencia entre los jóvenes de 15 a 24 años y el número de huérfanos por causa del VIH/SIDA.

Sin embargo, el mayor impacto del VIH/SIDA ha sido sobre los hogares, donde tanto durante la enfermedad de un miembro de la familia como después de su muerte altera toda la dinámica familiar, llevándolos a recurrir a una variedad de estrategias para enfrentar las consecuencias de la muerte de uno de ellos, llevando a la necesidad de recurrir a prestamos de familiares y de la comunidad local, así como organizaciones no gubernamentales, sin embargo los hogares más pobres, tienen altas dificultades para acceder al mercado crediticio; adicionalmente, una de las primeras respuestas de los hogares más pobres ante la muerte de un adulto joven es retirar a los niños de las escuelas, niños, que después de más de 20 años de esta pandemia, pues actualmente son los pilares de una nueva familia, llevando a la transmisión intergeneracional de la pobreza.

EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El VIH pertenece a la familia de los retrovirus(Retroviridae), los cuales son RNA, llamados así por poseer una enzima denominada transcriptasa reversa (TR), la cual es fundamental para completar su ciclo celular al crear ADN del RNA viral. Los cuatro retrovirus reconocidos humanos pertenecen a dos distintos grupos: los virus humanos linfotrópicos I (HTLV) y HTLV-II, y los virus de inmunodeficiencia humana, VIH-1 y VIH-2 que son virus citopáticos, éstos dos últimos, llamados lentivirus (Kasper e. al., 16th, 2005). El tipo 1 está diseminado en todo el mundo el tipo 2 restringido en África Occidental (Clavel et al., 1986).

El virión del VIH-1 es una estructura cubierta por una capa lipídica que contienen 72 glicoproteínas. Cada partícula viral del VIH-1 está compuesta de 2 copias idénticas de RNA de una sola cadena, la cual se encuentra empacada en una cubierta proteica o cápside (core) cuyas proteínas derivan del gen estructural gag. Dentro de la cápside encontramos todos los productos del gen estructural denominado pol, que se requiere para el ciclo vital del virus. La cápside está rodeada de una cubierta lipídica derivada de la membrana celular de la célula huésped infectada, cubierta en la que están las glicoproteínas de membrana gp 120 y gp41, que derivan del tercer gen estructural (Pérez y Soriano, 2005).

El VIH-1 es capaz de infectar diferentes células del cuerpo humano, sus blancos principales son los linfocitos T CD4 y los macrófagos, la entrada a estas células depende de la identificación de receptores específicos, entre los que destaca la molécula CD4 y los más recientemente descubiertos coreceptores como CCR5 y CXCR4, el primero en macrófagos y el segundo en linfocitos T CD8 (Soto, 2004). Una vez que se fusionan con el virus, se lleva a cabo la internalización, y posteriormente se realiza la transcripción reversa con la formación de ADN complementario del RNA viral.

La transcriptasa reversa (TR) también complementa esta cadena para crear un ADN de doble cadena, llamándose integración, donde se denomina provirus. La TR es uno de los blancos terapéuticos, siendo los análogos nucleósidos y no nucleósidos. La enzima TR comete errores o mutaciones, generando poblaciones virales cada vez más diferentes de la cepa predominante inicial, a la cual se denomina silvestre y a las diferentes variantes presentes en un individuo se les denomina cuasiespecies, pudiendo existir cientos de miles de variantes coexistentes en un solo organismo. El virus HIV posee una tasa de replicación viral sumamente elevada, esto, aunado al hecho de que carece de una actividad ya comentada de corrección de errores, origina una gran heterogenicidad,

las mutaciones se acumulan a lo largo del tiempo dando lugar a la generación de aislados virales con características biológicas alteradas, como infectividad, tropismo, capacidad de replicación viral o resistencia a fármacos antirretrovirales, entre otras (García-Vallejo y Domínguez, 2003).

Desde el punto de vista de farmacocinética, es importante conocer la relación que guarda la concentración mínima o valle de un fármaco, es decir, la concentración mínima del medicamento en cuestión al final del intervalo entre dosis y la concentración inhibidora 50, o sea, la concentración del fármaco necesaria para inhibir la replicación del 50% de la población viral.

El cociente inhibitorio o QI es la relación que guarda la concentración al 50% con la concentración mínima, que es un marcador indirecto de la potencia antiviral de los medicamentos que correlaciona la exposición a un medicamento con la susceptibilidad del virus al mismo por lo que, debido a la gran heterogeneidad de cuasiespecies presentes en un mismo paciente, el potencial inhibitorio 50 (Kemper et al., 2001), se compone de una gama de concentraciones que van de la cepa con mayor susceptibilidad al medicamento o tipo salvaje (wild type) hasta la variante más resistente, pudiendo oscilar desde una pequeña variación hasta una gran variación del mismo. (Kantor et al., 2004).

EL VIH EN LA ACTUALIDAD

A partir de la aparición del SIDA, el panorama de la enfermedad ha cambiado. Los avances de la inmunología, fisiopatología y biología molecular han permitido tener mayores conocimientos sobre la historia natural de la enfermedad.

El desarrollo de medicamentos para el control de la infección por VIH ha favorecido un cambio muy importante en la evolución de la enfermedad, mejorando la calidad de vida y supervivencia de las personas que reciben tratamiento, llegándose a considerar a la infección como una enfermedad crónica manejable.

El uso de terapia antirretroviral también ha evolucionado, utilizando previamente una sola droga (monoterapia) o biterapia, a la actual recomendación universal de utilizar tres medicamentos, que favorecen una mayor supresión del virus por un periodo de tiempo más largo, con lo que se obtiene una respuesta sostenida por más tiempo y una reconstitución inmunológica prolongada (Sierra y Franco, 2004).

Actualmente, se encuentran disponibles cuatro clases de agentes anti-VIH: Inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRAN), Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN), inhibidores de proteasa (IP) e inhibidores de la fusión, sin embargo, los tres primeros grupos son los disponibles a nivel mundial para tratamiento (Rhee e. al., 2006).

En 1996 cuando en el mundo se tuvo la disponibilidad de la T A R A A (terapia antirretroviral altamente activa) este acontecimiento representó la última esperanza para muchos miles de personas con esta enfermedad.

En comparación con el impacto del SIDA, los eventos adversos asociados al tratamiento, en la dimensión que eran conocidos en ese momento, se mostraban insignificantes, ante la posibilidad de prolongar la sobrevivencia, sin embargo, esta perspectiva ha cambiado.

Según el estudio HOPE (Palella et al., 2006), un estudio prospectivo observacional donde los pacientes fueron captados continuamente y seguidos desde 1993 en 12 clínicas de 10 ciudades de E. U, con más de 30000 personas-año, se analizaron datos de 6945 participantes, con tiempo de seguimiento de enero 1996 a diciembre 2004, y reportó que de 1996 a 2004, se identificaron 702 muertes, el índice disminuyó de 7.0 muertes por 100 personas-año en 1996 a 1.3 muertes por 100 personas-año en el 2004. La TARAA se utilizó en un 43% de los pacientes en 1996 y 82% en 2004.

Este reporte concluyó que las muertes en cualquier grupo disminuyeron y reveló un importante incremento de muertes no asociadas a VIH como bacteremia, sepsis, enfermedades gastrointestinales, enfermedades malignas o enfermedades renales, lo que nos hace pensar que las muertes en los pacientes con VIH en la era de la TARAA a logrado disminuir las muertes por VIH dejando un aumento en las causas no asociadas a VIH.

Falla al tratamiento.

Existen factores que influyen en que la respuesta a los medicamentos no sea la más adecuada (Cingolani et al., 2002), dentro de los que se encuentran:

- La condición clínica general.
- Adherencia a la terapia utilizada.
- Enfermedades concomitantes activas.
- Factores geográficos.

Todos estos factores aumentan el costo del tratamientos de rescate, progresión de la enfermedad, riesgo de transmisión de enfermedad a otras personas vulnerables, teniendo deterioro en la sobrevivida de las personas con VIH/SIDA que reciben tratamiento como lo señala Aberg et al (2004).

La posibilidad de éxito del tratamiento de rescate es inversamente proporcional al número de fracasos terapéuticos previos.

Después de un primer fracaso, pueden llegar a conseguir una carga viral indetectable hasta en un 70% de los pacientes. Sin embargo la probabilidad de éxito tras subsiguientes fracasos terapéuticos disminuye pronto hasta un 30% (Cingolani et al., 2002). En sujetos con experiencia de fracaso previo es comprensible que el objetivo de lograr una CV (carga viral) indetectable sea a menudo difícil, especialmente tras varios fracasos terapéuticos (Wegner et al., 2004).

A pesar de que los beneficios de la terapia antirretroviral continúan, la incidencia de falla al tratamiento esta aumentando (Novak et al., 2005).

La falla a tratamiento puede ser definida según las Guías para el Uso de Antirretrovirales (DHHS Guidelines for The Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 infected Adults and Adolescents, 2006) como una carga viral RNA/ml mayor de 400 copias después de 24 semanas de tratamiento con TARAA o más de 50 copias/ml después de 48 semanas de terapia.

El termino de tratamiento de rescate es aquel que se introduce después de al menos un fracaso terapéutico; persigue conseguir una máxima respuesta clínica, virológica, inmunológica y una calidad de vida optima.

Las guías de manejo de pacientes con VIH-SIDA dictan que lo mínimo que debe alcanzar una terapia de rescate sea:

- Disminución de la Carga viral más de 1 log en los primeros 6 meses de tratamiento.
- Elevación de la cifra de linfocitos CD4 mas de 50cel/ml en los primeros 6 meses de tratamiento.
- Mejoría en la calidad de vida percibida por el paciente.
- Reducción en la incidencia de infecciones oportunistas.

La falla al tratamiento antirretroviral se puede valorar en el paciente con la progresión de la enfermedad, deterioro de los linfocitos CD4 y aumento de la carga viral. Sin embargo ni la exploración física ni los marcadores bioquímicos permiten al especialista conocer a que medicamentos ha fallado la persona que los toma, por ende cual será su siguiente esquema terapéutico por lo que el cambio de tratamiento, tradicionalmente se ha realizado de forma empírica, basándose en estimaciones sobre la probabilidad de éxito en función de la historia farmacológica previa.

Durante los últimos años se han puesto a punto pruebas de resistencias y de medicación de niveles plasmáticos de algunos antirretrovirales, que pueden ser de gran ayuda a la hora de reconocer las causas del fracaso y diseñar una buena alternativa de rescate.

Resistencia.

La resistencia en sentido amplio se define como cualquier cambio que mejore la replicación del VIH en presencia de un inhibidor (García-Vallejo y Domínguez, 2003) y la barrera genética se refiere al número de mutaciones específicas necesarias para mostrar pérdida de la susceptibilidad a un fármaco determinado, de tal suerte que medicamentos con barrera genética elevada requieren el acumulo de varias mutaciones para traducir resistencia.

La pérdida de la susceptibilidad en estos casos se presenta en forma gradual donde se acumulan dichas mutaciones, en cambio, medicamentos con una barrera genética baja, requieren únicamente la presencia de una mutación específica para mostrar una pérdida completa de la susceptibilidad.

Se habla de resistencia primaria, cuando existen en virus de sujetos que no han recibido nunca antirretrovirales (naive). La tasa de transmisión de un virus resistente es un problema de salud pública que está aumentando en forma considerable. Resistencias secundarias, son aquellas que se seleccionan durante la toma de tratamiento antirretroviral (Torti et al., 2004), la transcriptasa reversa del VIH no tiene capacidad correctora de errores y genera cambios con una frecuencia de 1/10,000 nucleótidos transcritos, teniendo en cuenta que el genoma del VIH consta de 10 a la 4 pares de bases, y que en un solo día se generan hasta 10 a la 10 viriones, en sólo 24 horas, pudiendo surgir potencialmente todas las mutaciones de resistencia posibles en el genoma viral, si la presión farmacológica es insuficiente, la replicación de los virus con una mutación de resistencia a un fármaco desemboca en la selección del virus con resistencia a varios antirretrovirales.

Desde que Larder et al describieron en 1989 por primera vez una disminución en la susceptibilidad al AZT, en pacientes que habían seguido terapia prolongada con dicho tratamiento y posteriormente Nájera et al en 1994 demostraron la existencia de variantes virales con resistencias naturales, el asunto de las resistencias del VIH a los fármacos antirretrovirales se ha constituido en como uno de los problemas fundamentales de cara a un adecuado control de la epidemia, sobre todos en los países desarrollados cuyos enfermos tienen mas acceso a la terapia ATRAA.

La trascendencia clínica del fenómeno de la resistencia del VIH es innegable, ya que cada fracaso terapéutico por esta causa, limita las opciones posteriores de tratamiento, tanto en el numero de antirretrovirales que podemos utilizar como en la facilidad de la respuesta que obtendremos (García, 2002). La forma mas efectiva para medir la resistencia del virus hacia los medicamentos antirretrovirales y poder elegir cual tratamiento será el siguiente, puede ser a través de los estudios de genotipo (Baxter et al., 2000), mediante los cuales, se pueden conocer de manera más exacta las mutaciones que se han generado en el virus como resultado de la exposición a los fármacos, y así predecir y orientar al clínico sobre los posibles esquemas a utilizar en las personas con VIH/SIDA.

Mutaciones.

La mayoría de las mutaciones de resistencia son simples sustituciones de aminoácidos, pero otras se caracterizan por la inserción o delección de uno o más aminoácidos en la secuencia normal de la proteína (TR o proteasa). 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.

Los ITRAN necesitan ser fosforilados por las enzimas celulares y de esta forma compiten con los didesoxinucleósidos naturales en su incorporación para la síntesis de la nueva cadena de ADN proviral, provocando su terminación

anticipadamente. Existen dos mecanismos de resistencia para estos fármacos: el primero esta producido por mutaciones que aumentan el grado de retirada de los terminadores de cadena, permitiendo así que continúe la síntesis de la cadena ADN.

El segundo mecanismo esta mediado por mutaciones que permiten a la TR discriminar entre nucleósidos naturales y sintéticos, impidiendo la incorporación del inhibidor, actuando cada uno de ellos con combinaciones de mutaciones diferentes. Las mutaciones mas frecuentes que aparecen en muestras clínicas en tratamiento con ITRAN son aquéllas implicadas en la resistencia al AZT. Aparecen en 6 codones (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q/E).

Los INTRNN (no nucleósidos) se unen a un lugar próximo al centro catalítico de la enzima TR, inhibiendo la replicación del VIH. Una única mutación puede producir un alto nivel de resistencia a uno o más fármacos de esta familia. La resistencia aparece rápidamente cuando uno de los INTRNN es administrado en monoterapia, o si la supresión viral no es completa. La proteasa del VIH es un homodímero de 2 subunidades idénticas de 99 aminoácidos. Los IP compiten con el sustrato en la unión al centro activo de la enzima.

A pesar de su pequeño tamaño, al menos 42 mutaciones localizadas en 21 codones diferentes se han asociado con resistencia a los IP.

Existen dos mecanismos principales de resistencia a IP. El primero se debe a cambios producidos en el centro activo de la enzima, que originan cambios estructurales en su conformación tridimensional, que ocasionan una disminución de la afinidad por el sustrato artificial, de modo que la enzima se unirá preferentemente a la poliproteína viral. El otro mecanismo se debe a cambios en los puntos de corte de la proteasa (Shafer, 2002).

Torti et al (2004) en un estudio de resistencia, obtuvo como resultado que de 61 pacientes, todos tenían por lo menos un cambio de aminoácido, y 83% mostraban 1 mutación asociada a resistencia, siendo de 9.8% a ITRAN, 8.2% a ITRNN y 65% IP. Las mutaciones en la posición 11,35 y 45 en el

gen de la proteasa fueron encontrados de prevalencia comparable con los pacientes que ya han recibido tratamiento, con resistencia por lo menos a dos IP. Mientras que las mutaciones en la posición 72 y 89 fueron encontradas en prevalencia comparable a los que son tratados con por lo menos 4 IP. Con el fin de continuar con la evaluación de la prevalencia de estas mutaciones, Weinstock et al (2004) en un estudio multicéntrico, de 1997 al 2001, incluyó a 1311 pacientes, con 1082 muestras para detección de mutaciones, y encontró una prevalencia de 8,3% de mutaciones asociadas a disminución en la susceptibilidad en el gen de la proteasa, 77% ITRAN y 1.7% a los ITRNN.

Este estudio reportó la mutación K103N que da resistencia a toda la clase de ITRNN y ha mostrado que persiste por muchos años (Novak et al., 2005) a diferencia de la mutación en el gen de la proteasa D30N, que puede dar resistencia a nelfinavir pero puede llegar a utilizarse saquinavir-ritonavir (Tebas et. al., 1999). Siete pacientes tuvieron la 108I que no da resistencia a ITRNN y es indicativo de presión selectiva con éstos y puede servir como marcador de algo importante: mutaciones archivadas, y de ahí, que pacientes sean resistentes a fármacos que no se utilizan en las regiones estudiadas. (Laurent et al., 2006).

Wensing et al (2005) también reportó la prevalencia de mutaciones en Europa. Sin embargo, obtuvo resultados de pacientes crónicamente enfermos, es decir, con tiempo de la infección mayor a un año. El porcentaje de pacientes con 1 o mas mutaciones relacionadas a resistencia de 1996-2002 fue de 10.4% en los de infección reciente 13.5% en comparación con el 8.7% crónicos y 8.7% de los que no sabían el tiempo de su infección. Otro estudio multicentrico reportó en el Reino Unido que de 2357 personas estudiadas en un lapso de febrero 2000 a mayo 2003, un total de 14.2% de pacientes con mutaciones asociadas a resistencia a algún fármaco antirretroviral (UK Group on Transmitted HIV Drug Resistance, 2005).

En México existen pocos reportes de resistencia a fármacos antirretrovirales en pacientes naive, sin embargo Escoto-Delgadillo et al (2005) logró reportar un 16% de resistencia po lo menos a un fármaco antirretroviral.

Estudios de resistencia a fármacos antirretrovirales.

Numerosos estudios retrospectivos realizados a lo largo de los años han demostrado la correlación entre la presencia de mutaciones y el fracaso terapéutico.

Los resultados de estos estudios avalan la realización de dichas pruebas para la selección del tratamiento mas eficaz en los pacientes previamente tratados en los cuales no se han obtenido respuesta virológica completa.

Los estudios de resistencia son útiles en guiar las decisiones para los pacientes con falla al tratamiento y han sido estudiados por Durant et al(1999), Vray et al(2003) y Wegner et al(2004) entre otros.

El estudio ARGENTA (Cingolani et al., 2002), fue realizado entre abril de 1999 y febrero del 2000, evaluaron 174 sujetos que tenían niveles de HIV RNA mayores de 2000 copias/ ml. Después de ser tratados por más de 2 meses, con una media de 24 meses, usando 2 regimenenes previos con TARAA, los pacientes fueron aleatorizados para estudios de genotipo y en otro grupo, pacientes con cambio de esquema basados solo en el juicio clinico. Como conclusión se tuvo que 27% de los pacientes en el grupo de genotipo y 12% de los pacientes con juicio clínico lograron HIV-1RNA menores de 500 copias a los 3 meses, y a los 6 meses 21% VS 17% .

El estudio HAVANA (Tural et al., 2002), fue contemporáneo al ARGENTA y evaluó 326 pacientes con carga viral mayor de 1000 copias por ml. Los pacientes fueron aleatorizados antes de la modificación de la terapia, en dos ocasiones, la primera para realización de estudio de genotipo, de nuevo, y en segunda ocasión, para recibir tratamiento guiado por experto y no experto. La eficacia fue evaluada con menos de 50 copias/ml a la semana 24, esto, mas acorde con las ultimas

guías de falla al tratamiento, y obtuvieron un 48.5% Vs 36.2% en la primera aleatorización, sin embargo el análisis multivariado mostró que los pacientes tuvieron mas probabilidad de tener menos de 400 copias a la semana 24 en el estudio con genotipo.

En base al nivel de evidencia conocido, se emitieron las Guías de VIH ya comentadas (DHHS Guidelines for The Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 infected Adults and Adolescents, 2006) para así definir en que situaciones y con que nivel de recomendación y evidencia:

- Las pruebas de resistencia no se recomiendan en pacientes con menos de 1000 copias/ml ya que es innecesario.
- En infección aguda el nivel de recomendación es BIII.
- En pacientes con infección crónica es también recomendación BIII.

El uso de estudios de resistencia antes del inicio de terapia en pacientes con infección crónica es menos sostenida, ya que el índice de mutaciones de resistencia transmitidas no ha sido completamente delineada, pero la mutaciones son mas estables bajo presión de medicamentos, y es posible detectar resistencia asociada a mutaciones que fueron transmitidas años después de la infección, como lo señalan Novak et al (2005) y Little et al (2002). Sin embargo a pesar de que no se encuentra ampliamente justificado el realizar estudios antes del tratamiento en pacientes crónicamente enfermos (Pillay et al., 2006), el costo beneficio sugiere que la población se beneficia ampliamente (Sax et al., 2005).

Tipos de técnicas para estudios de resistencia.

El beneficio de utilizar resultados de las pruebas de resistencia para diseñar el mejor rescate es la mejor indicación para realizar estudios de resistencia, pero no la única (Mintsuya, 2006).

Las resistencias pueden estudiarse desde un punto de vista genotípico (Wensing et al., 2001) o bien fenotípico (Cohen et al., 2002).

En cualquier caso, la ausencia de resistencias, genotípicas o fenotípicas, no debe ser entendida como una garantía de respuesta terapéutica (Weidle et al., 2000), ya que poblaciones virales minoritarias pueden no ser detectadas mediante las técnicas actualmente disponibles además, no hay que olvidar que las resistencias solo son una de las razones del fracaso terapéutico, pero hay otras. De todos modos, para lo que más sirven los resultados de las pruebas de resistencias es para evitar aquellos fármacos frente a los que hay resistencia probada, ello reduce costos, y evita una exposición innecesaria a efectos secundarios (Patick et al., 1998).

Pruebas genotípicas.

Las pruebas genotípicas se basan en el análisis del genoma y por tanto detectan la presencia de mutaciones. En función del principio en que se basen, el número de mutaciones detectables es distinto, las técnicas que utilizan la secuenciación detectan todas las mutaciones presentes en las regiones del genoma del VIH que codifican para la retrotranscriptasa y para la proteasa. Cuando el fundamento de la técnica es la hibridación, solo se detecta determinado número de mutaciones de significación conocida.

El beneficio de consultar a un especialista en resistencia a medicamentos antirretrovirales ha sido demostrado ya ampliamente, lo que también debe tomarse en cuenta al momento de pensar en solicitar este tipo de pruebas, es decir, una vez teniendo el resultado, tener una interpretación adecuada del mismo (Snoeck et al., 2005), además deberá tomarse en cuenta el método de análisis de las mismas ya que no todas catalogan el nivel de resistencia de la misma forma, y no todas las mutaciones adquieren un valor de resistencia similar, se habla de más sensibilidad con la lista de la Sociedad Internacional de SIDA (www.iasusa.org) evaluado por Tural et al(2002). Existen tres pruebas genotípicas comerciales, la secuenciación directa de ARN retroviral y dos técnicas basadas en la hibridación (LiPA y GeneChip).

Secuenciación.- El principio general de esta técnica consiste en la obtención de moléculas de ADN un nucleótido más largo que la precedente y su posterior separación.

Para secuencia del VIH se pueden adoptar dos estrategias: la secuenciación del genoma proviral integrado en los linfocitos, que ya está como ADN, o la realización de una retrotranscripción previa de ARN viral plasmático, para obtener una colección de cADN retrovirales. Se secuencian solo las secuencias de las subpoblaciones virales mayoritarias.

LiPA. El fundamento de esta técnica es una hibridación reversa post-PCR y reporta mutaciones conocidas que confieren resistencia a los fármacos antirretrovirales.

VIH GeneChip (affimetrix). A pesar de que el fundamento de esta técnica es una hibridación, el resultado final es la secuenciación del material amplificado a partir de la muestra.

Pruebas fenotípicas.

Las pruebas fenotípicas consisten en un sistema de replicación in Vitro que enfrenta al virus con diferentes concentraciones de fármacos antirretrovirales. El grado de inhibición del crecimiento se establece por comparación con una cepa de referencia.

Limitaciones.

Una precaución importante para tener en cuenta a la hora de tomar las muestras para determinar resistencia, es asegurar que en ese momento el paciente continúa con el tratamiento que supuestamente ha fracasado.

Dentro de las limitaciones que en general presentan estas técnicas, independientemente del principio en que se basen, esta la proporción mínima que debe representar una subpoblación determinada con respecto al global de la muestra. A pesar de que varía en fundamentación de la sensibilidad de la

técnica, se puede decir que se necesita una proporción del 20% para que esta subpoblación este representada en el conjunto y por tanto sea detectable (Snoeck, 2005). Además, se requiere un umbral de carga viral mínimo para garantizar la obtención de resultados fiables (Martinez-Picado et al., 2000).

Como ya se ha dicho, ambos tipos de técnicas de determinación de resistencias poseen ventajas y desventajas, y como lo señaló Ravela et al (2003) y Gallego et al(2004), hay cambios dependiendo del algoritmo que se utilice. A pesar de lo anterior, se dice que las pruebas genotípicas son más sensibles en detectar resistencia a fármacos antirretrovirales mientras que las fenotípicas pueden aportar un valor cualitativo a la resistencia ya detectada (Gallart et al., 2005).

Sin embargo el utilizar sus resultados para predecir la respuesta a los fármacos puede resultar un poco prematuro por varios factores: presencia de mezclas de subpoblaciones no determinadas, conocimiento incompleto de las mutaciones que confieren resistencia, interacción de diferentes mutaciones, resistencias cruzadas (Winters et al., 1998) y respuesta variable a los fármacos en función de los pacientes (Meynard et al., 2001).

III. METODOLOGIA

El estudio fue realizado en Querétaro, México en el periodo comprendido del 1. de enero a Diciembre del 2006.

Metodología.- Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal observacional. A los pacientes de la consulta de VIH del Hospital General de Querétaro se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, se excluyeron a los pacientes con no adherencia reportado por el médico tratante. A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y con posterior consentimiento informado se les citó a toma de laboratorio como mínimo durante la siguiente semana posterior a la detección de la falla al tratamiento. La toma y registro de muestras se realizó según lo marcan las diferentes pruebas comerciales utilizándose de forma indistinta LiPA_{tm} o GeneChipTM. Las muestras fueron enviadas al día siguiente posterior a la toma de muestra tal como lo marcan dichas pruebas comerciales, al lugar de procesamiento. El resultado fue reportado a las 3 semanas en promedio posterior al envío de la muestra. Se recibió en un sobre cerrado dirigido al encargado del programa de VIH del Hospital en el cual se refirieron las mutaciones presentadas en cada paciente. El mismo día de la recepción de resultados, se comentó cada resultado con el médico tratante de los pacientes. Posterior a esto, se analizaron las mutaciones nuevamente y se analizaron según las tablas de mutaciones y resistencias de la IAS. Se analizó el tratamiento al cuál falló el paciente, los tratamientos previos, la carga viral al momento de falla, las mutaciones presentadas y las diferentes asociaciones con detección de mutaciones tipo TAMS (Thymidine-Associated mutations M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K219E/Q) y PAMS. Posteriormente se realizó una base de datos en SPSS de donde se lograron los reportes de resultados.

Pacientes.- se analizaron a los pacientes con diagnóstico de VIH, diagnosticado por ELISA y con prueba confirmatoria Wester-Blot y bajo tratamiento antirretroviral de la Clínica de VIH del Hospital General de Querétaro con edad igual o mayor a 18 años, de ambos sexos.

Los criterios de inclusión fueron a.- pacientes que presentaron falla al tratamiento, lo cual fue definida en base a las Guías (DHHS Guidelines for The Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 infected Adults and Adolescents 2006) como niveles de RNA HIV mayor de 400 copias/ml a la semana 24 de tratamiento antirretroviral, b.- pacientes de igual o mayor de 18 años, c.- pacientes que no hubieran suspendido el tratamiento antirretroviral dentro de las 4 semanas previas a la toma de muestra para el estudio de genotipo. Se excluyeron a los pacientes con historia de eventos adversos a fármacos antirretrovirales, pobre adherencia o abuso de drogas reportado por el médico tratante y, a los pacientes con enfermedades oportunista, excluyéndose también a las pacientes embarazadas.

Análisis Estadístico.- El análisis estadístico se llevó a cabo con el medio electrónico y hoja de cálculo SPSS, y se reportó con medidas de frecuencias, tasa, proporción y porcentaje; medidas de tendencia central (media y moda), medidas de dispersión; rango y desviación estándar.

IV. RESULTADOS Y DISCUSION

De los pacientes bajo vigilancia en el Hospital General de Querétaro de la unidad de VIH, un 73% estaban con tratamiento (cuadro y figura no. 1), de los cuáles, un 34% presentaron falla al tratamiento (cuadro y figura no 2). El 45% de los pacientes estuvieron entre 31 y 40 años de edad, con una media de 37.2 años (rango de 28-55 años) (cuadro y figura no. 3). Veintidós pacientes, cumplieron criterios de inclusión, 19 fueron hombres y 3 mujeres (cuadro y figura no. 4). En el momento del estudio, la media de copias del VIH-RNA fue de 58,872 (rango 10,900 a más de 100,000 copias/mL) y una media de CD4 de 143 células/microlitro (rango de 3-395 células/microlitro).

En este estudio, se encontró una frecuencia de resistencia a fármacos antirretrovirales de 13.6% (cuadro y figura no. 5).

De los participantes, 20 pacientes (90%) mostraron resistencia por lo menos una mutación asociada a resistencia a fármacos antirretrovirales. De éstos, en 6 de los 20 pacientes (30%) se encontraron mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa exclusivamente, que confieren resistencia y, de este grupo, 1 paciente mostró resistencia sólo a ITRNN y 5 a ITRAN, no se encontró resistencia exclusiva a IP. Nueve pacientes mostraron resistencia a ITRAN e IP (45%), y 5 a los tres grupos de fármacos (25%) (Cuadro y figura no. 6).

GEN DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

Todos los pacientes (20) mostraron mutaciones asociadas a resistencia en el gen de la transcriptasa reversa. De las mutaciones que confieren resistencia en este gen, para ITRAN se encontró la M41L (55%), D67N (55%) K70R (50%), T215F/Y (75%), M184V(55%), K219E/Q (40%) L74V (15%) y la T69N (10%). (Figura no. 8).

De los 20 pacientes que presentaron mutaciones asociadas a resistencia, el 85% (17 pacientes de los 20) mostró por lo menos una TAM (mutaciones timidinas asociadas), de los cuáles, 5%(1 paciente) mostraron sólo una TAM, 15%(3)

presentó 2 TAMS, 65%(13) 3 o más TAMS, esto último asociado a resistencia a ddI(grafico 8).

Trece pacientes presentaron dos o más TAMS sin la 210W (asociado a resistencia a AZTy d4T), 11 tuvieron mas de 2 TAMS más la T215F/Y (asociado a resistencia a ABV), 9 pacientes presentaron mas de una junto con la T15F/Y y la M184V (también asociado a resistencia a ABV). 5 tuvieron mas de 2 y la M41L o L210W lo cual se ha reportado asociado a resistencia a TFV.

De los 6 pacientes que mostraron resistencia a ITRNN las mutaciones encontradas frecuentes fueron la L100I y la K103N en 3 pacientes(15%) y la Y188L en 2 (10%). Se encontró la A98G en un paciente (5%) (gráfico 8).

GEN DE LA PROTEASA

De los 20 pacientes con resistencia, 14 mostraron mutaciones que confieren resistencia a inhibidores de proteasa (63%). De estos 14 pacientes, las mutaciones mas frecuentes fueron en los codones I54V (30%), V82A/F/S/T (20%) D30N(20%), L90M (40%), A71I/T/V), (65%) L10I/F (50%), L63P(70%) M46I (35%), V3I (20%), R277K (28%) V77I (25%), de las cuales, las primeras cuatro, por sí solas confieren resistencia a fármacos inhibidores de proteasa(gráfico 8). De los 14 pacientes con resistencia a inhibidores de proteasa, 10 pacientes mostraron por lo menos una mutación UPAM, de los cuales 1 paciente la presentó en el codón L33F, 4 en el V82A, 7 en el L90M y ninguno en el I84V. Ningún paciente completó 3 o más UPAMS (cuadro y grafico 9).

3 pacientes presentaron la M46I junto con la V82A/F/S/T lo que confiere resistencia a fAPV, IDV, NFV, RTV y SQV , 6 en la 30, 46, 82, 84. 90 (resistencia a LPV).

RESISTENCIA A FARMACOS

El cuadro y figura no. 10 presenta los pacientes que presentaron resistencia a fármacos antirretrovirales, con especificación de los pacientes que presentaron mutaciones asociadas a resistencia al fármaco cuando si lo tomaban y comparando con los pacientes que presentaron dichas mutaciones sin toma del fármaco especificado. El fármaco con mayor frecuencia de resistencia fue zidovudina (60%), siguiendo ddI y 3TC con un

40% cada uno. Llama la atención que un 60% de los pacientes presentaron resistencia a ABV sin estar bajo éste tratamiento así como a NFV también en un 60%.

**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES EN
PACIENTES CON VIH/SIDA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL
HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DEL 1. DE ENERO AL 31 DE
DICIEMBRE DEL 2006**

Cuadro no. 1

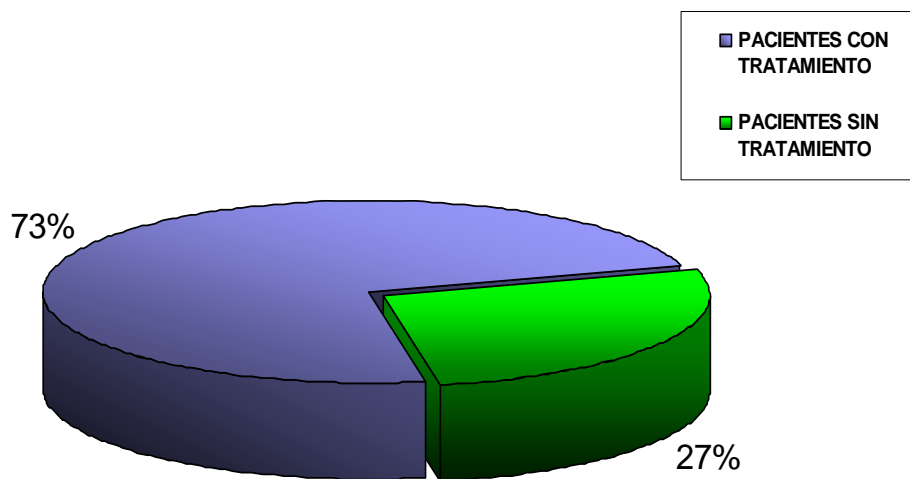
PACIENTES CON VIH EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO

PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO	%	NO. DE PACIENTES
PACIENTE CON VIH EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	73	146
PACIENTES TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	SIN 27	53

Fuente. El expediente clínico.

.Figura no. 1

**PACIENTES CON VIH EN EL HOSPITAL GENERAL
DE QUERETARO**



Fuente. Expediente Clínico

**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES EN
PACIENTES CON VIH/SIDA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL
HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DEL 1. DE ENERO AL 31 DE
DICIEMBRE DEL 2006**

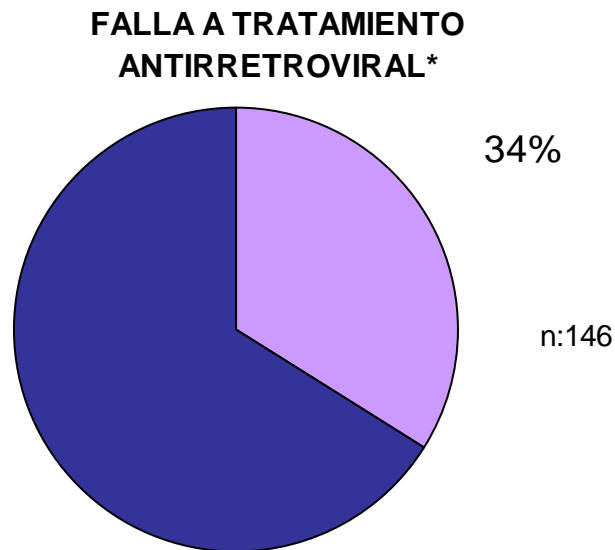
Cuadro no. 2

FALLA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

PACIENTES	%
SIN FALLA A TRATAMIENTO	66
CON FALLA A TRATAMIENTO	34

Fuente. El expediente clínico.

Figura No. 2



Fuente. Expediente Clínico.

*Falla al tratamiento definida como carga viral RNA/mL mayor de 400 copias después de 24 semanas de tratamiento según las Guidelines for The Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 infected Adults and Adolescents, 2006.

**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES EN
PACIENTES CON VIH/SIDA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL
HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DEL 1. DE ENERO AL 31 DE
DICIEMBRE DEL 2006**

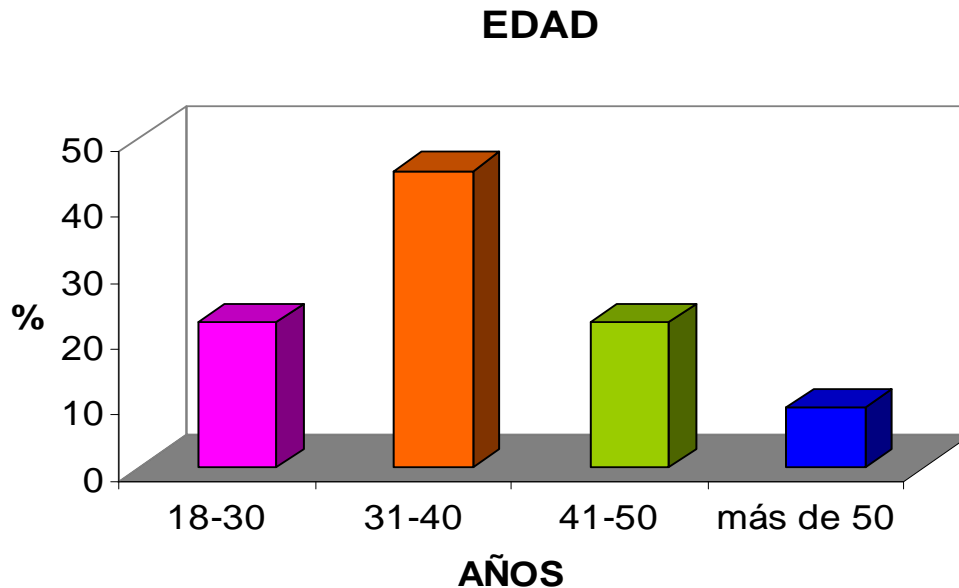
Cuadro no. 3

FRECUENCIA DE RESISTENCIA POR GRUPO DE EDAD

GPO. DE EDAD(AÑOS)	FRECUENCIA	%
18-30	5	22.7
31-40	10	45.4
41-50	5	22.7
MAS DE 50	2	9.0
TOTAL	22	100

Fuente. El expediente clínico.

Figura no. 3



Fuente. El Expediente Clínico y hoja de recolección de datos.

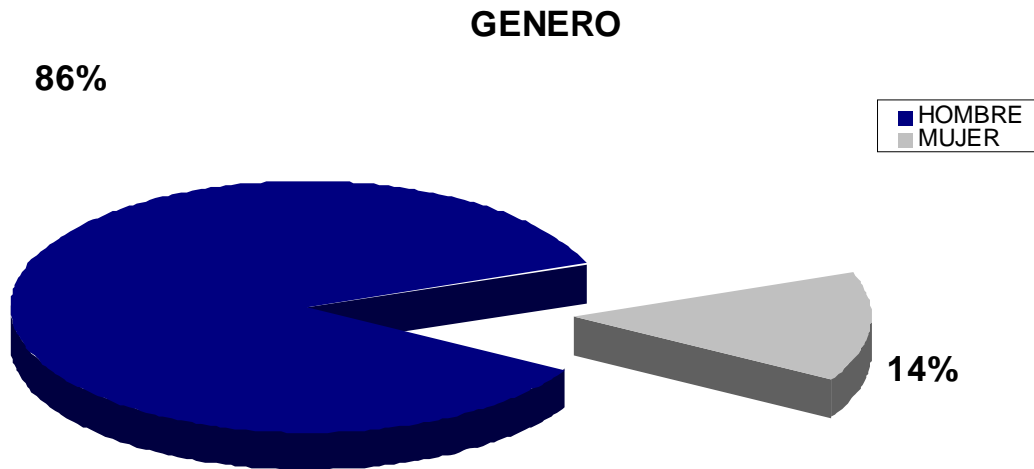
**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES EN
PACIENTES CON VIH/SIDA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL
HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DEL 1. DE ENERO AL 31 DE
DICIEMBRE DEL 2006**

Cuadro no. 4

GENERO DE PACIENTES		
GENERO	FRECUENCIA	%
FEMENINO	3	86
MASCULINO	19	14
TOTAL	22	100

Fuente. El expediente clínico.

Figura no. 4



Fuente. Expediente clínico y hoja de recolección de datos.

**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES EN
PACIENTES CON VIH/SIDA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL
HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DEL 1. DE ENERO AL 31 DE
DICIEMBRE DEL 2006**

Cuadro no. 5

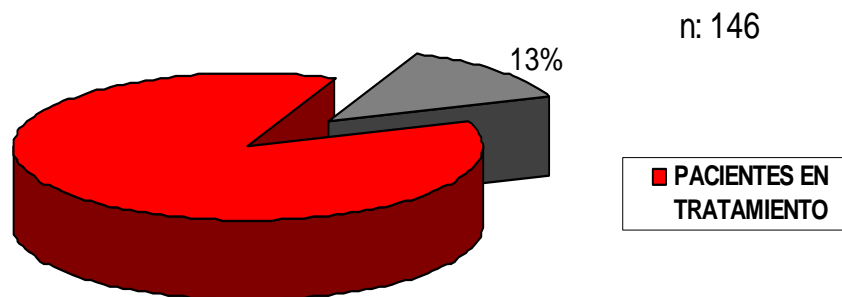
FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES

PACIENTES	%
SIN RESISTENCIA	86.4
CON RESISTENCIA	13.6
TOTAL	100

Fuente. El expediente clínico.

Figura no. 5

**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS
ANTIRRETROVIRALES**



Fuente. Expediente Clínico.

**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES EN
PACIENTES CON VIH/SIDA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL
HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DEL 1. DE ENERO AL 31 DE
DICIEMBRE DEL 2006**

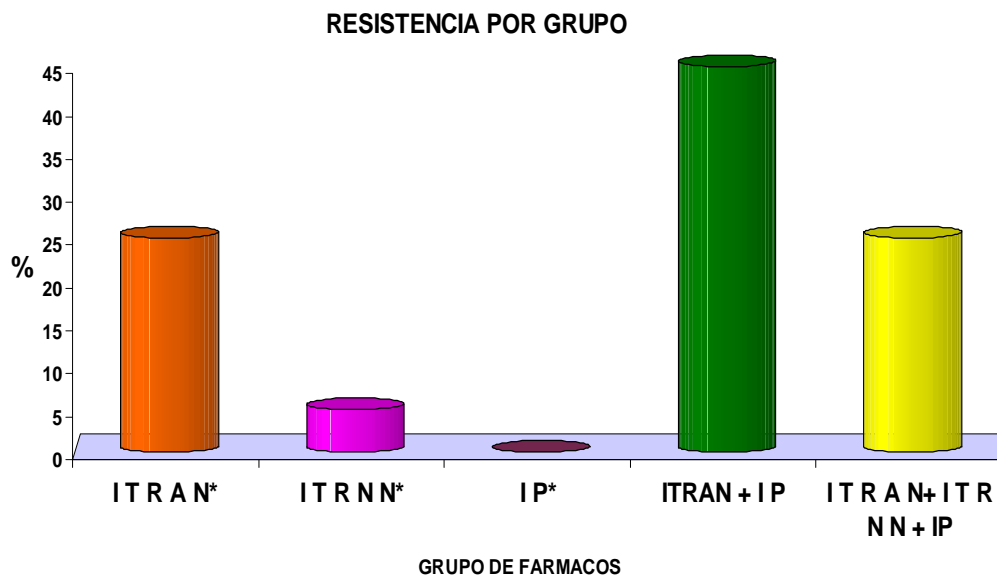
Cuadro no. 6

RESISTENCIA POR GRUPO DE FARMACOS ANTIRRETROVIRALES

GPO.	FRECUENCIA	%
ITRAN*	5	25
ITRNN*	1	5
IP*	0	0
ITRAN+IP	9	45
ITRAN+INTNN+IP	5	25
TOTAL	20	100

Fuente. El expediente clínico.

Figura No. 6

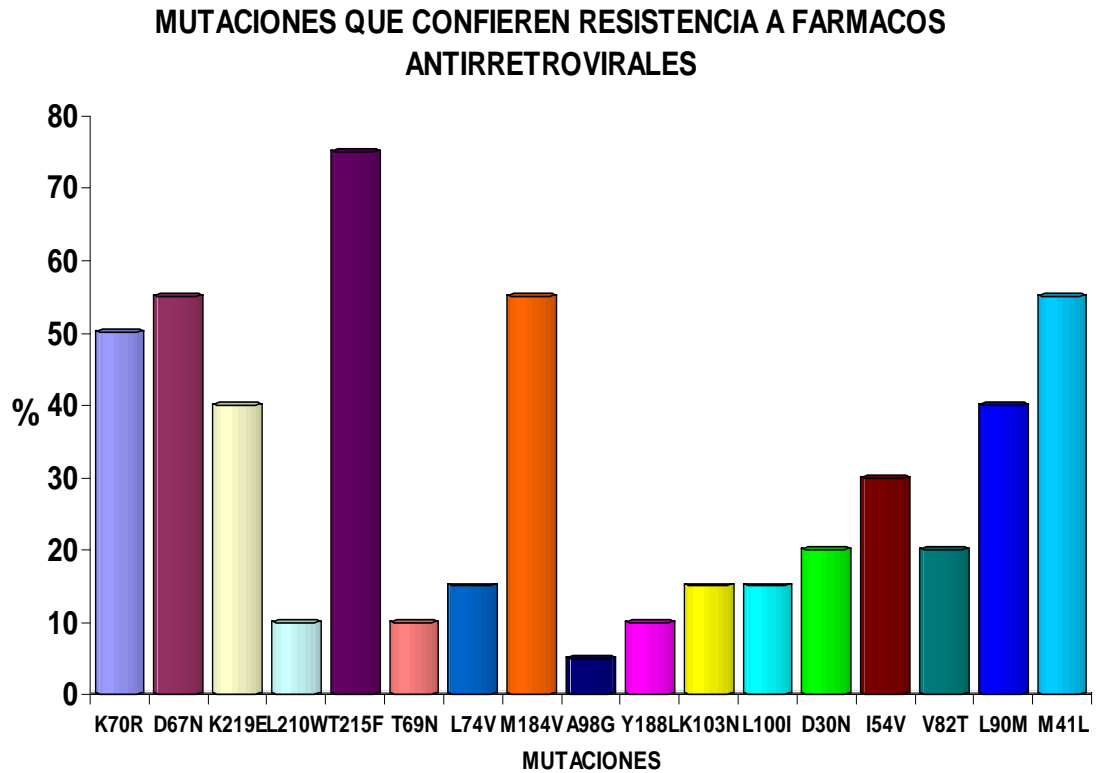


ITRAN: Inhibidores de Transcriptasa Reversa Análogos Nucleósidos. ITRNN inhibidores de Transcriptasa Reversa No Nucleósidos, IP:inhibidores de proteasa.

Fuente. El Expediente clínico.

**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES EN
 PACIENTES CON VIH/SIDA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL
 HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DEL 1. DE ENERO AL 31 DE
 DICIEMBRE DEL 2006**

Figura no. 7



Fuente. El Expediente Clínico y hoja de recolección de datos.

**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES EN
PACIENTES CON VIH/SIDA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN
EL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DEL 1. DE ENERO AL 31 DE
DICIEMBRE DEL 2006**

Cuadro no. 7

FRECUENCIA DE TAMS *

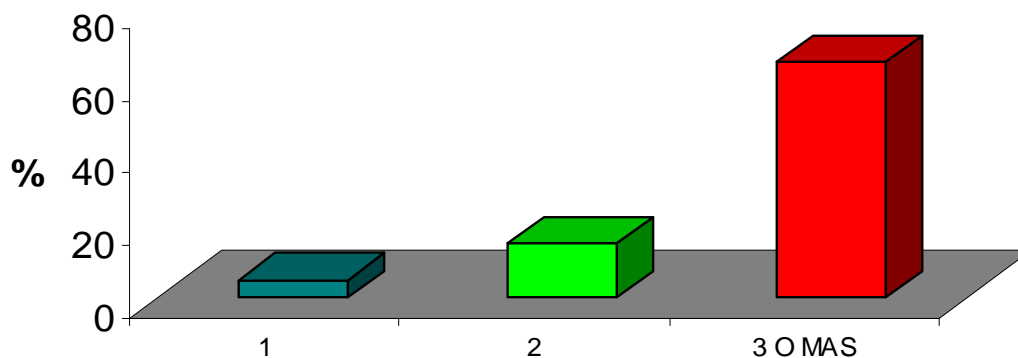
GPO.	FRECUENCIA	%
1 TAM	1	5
2 TAMS	3	15
3 O MAS TAMS	13	65

*TAMS: Thymidine-Associated mutations. M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K219E/Q

Fuente. El expediente Clínico

Figura no. 8

FRECUENCIA DE TAMS*



*TAMS: Thymidine-Associated mutations. M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K219E/Q

Fuente. El Expediente Clínico.

**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES EN
PACIENTES CON VIH/SIDA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL
HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DEL 1. DE ENERO AL 31 DE
DICIEMBRE DEL 2006**

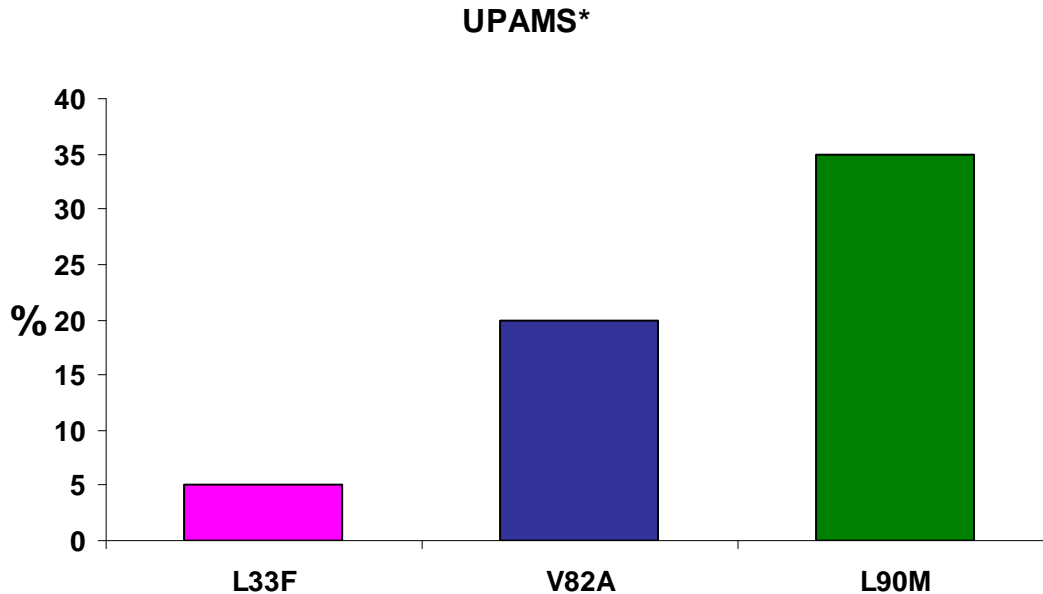
Cuadro no. 8

FRECUENCIA DE UPAMS*		
UPAM	FREUCENCIA	%
L33F	1	5
V82A	4	20
L90M	7	35

*UPAM univesal protease associated mutations

Fuente. Expediente clínico y hoja de recolección de datos.

Figura no. 9



Fuente. Expediente Clínico y hoja de recolección de datos.

*UPAMS. Ningún paciente presentó la I84V.

**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES EN
PACIENTES CON VIH/SIDA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL
HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DEL 1. DE ENERO AL 31 DE
DICIEMBRE DEL 2006**

Cuadro no. 9

RESISTENCIA A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES

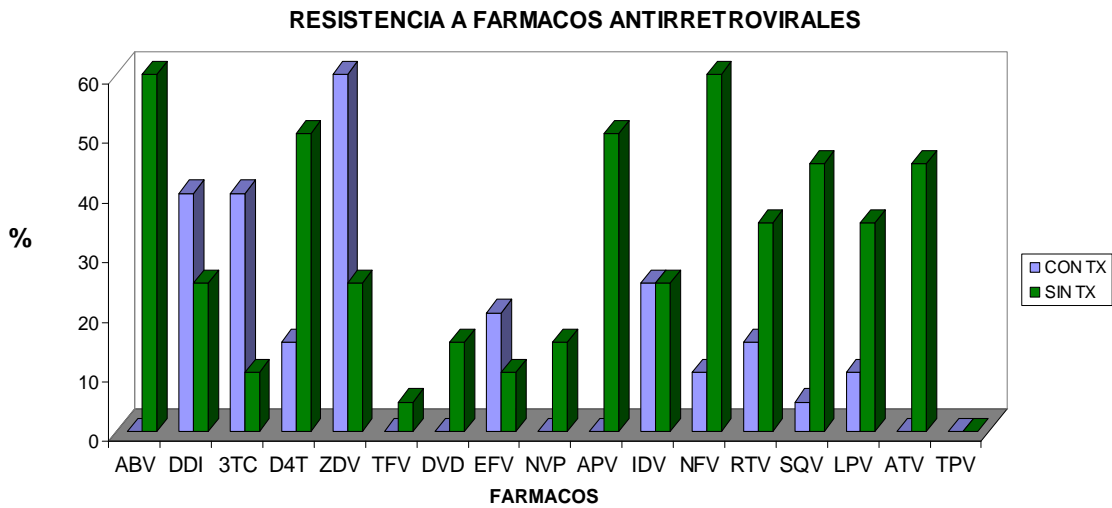
FARMACO	PACIENTES CON TX	PACIENTES CON RESISTENCIA	RESISTENCIA CON EL TX	%	% SIN TX
ABV	0	12	0	0	60
DDI	9	13	8	40	25
3TC	13	10	8	40	10
D4T	3	13	3	15	50
AZT	14	17	12	60	25
TFV	0	5	0	0	5
DVD	0	3	0	0	15
EFV	6	6	4	20	10
NVP	0	3	0	0	15
APV	0	10	0	0	50
IDV	8	10	5	25	25
NFV	4	14	2	10	60
RTV	5	10	3	15	35
SQV	1	10	1	5	45
LPV	3	7	2	10	35
ATV	0	9	0	0	45
TPV	0	0	0	0	0

ABC abacavir, ATV atazanavir, AZT zidovudina, APV amprevavir, DDI didanosina, D4T stavudina, DVD ,EFV efavirenz, IDV indinavir, LPV lopinavir, NFV nelfinavir, NVP nevirapina, RTV ritonavir, TFV tenofovir, TPV topinavir, SQV saquinavir. 3TC lamivudina.

Fuente. Expediente clínico y hoja de recolección de datos.

**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS ANTIRRETROVIRALES EN
PACIENTES CON VIH/SIDA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL
HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DEL 1. DE ENERO AL 31 DE
DICIEMBRE DEL 2006**

Figura no. 10



Fuente. Expediente clínico y hoja de recolección de datos.

El propósito de este estudio fue conocer la frecuencia de resistencia a fármacos antirretrovirales y documentar las mutaciones que se presenta.

En México existen estudios de mutaciones y genotipo en pacientes en los que se va a iniciar el tratamiento, sin embargo no hay reportes similares en pacientes que han fallado al tratamiento.

Un factor importante al intentar comparar los resultados de éste trabajo con otros realizados es la definición utilizada de falla al tratamiento. La falta de uniformidad en la definición marca una diferencia importante por la ya mencionada presión selectiva de los fármacos, y el fenómeno de resistencias cruzadas. La definición de falla a tratamiento en éste trabajo fue la que marcan las Guías de Manejo de Pacientes con VIH (DHHS, 2006) que consiste en un conteo de VIH mayor de 400copias/ml a las 24 semanas de tratamiento antirretroviral. Notable diferencia hay de ésta definición con el estudio ARGENTA (Cingolani et al.,2002) que define falla a los 2 meses de tratamiento antirretroviral lo que puede verse reflejado en la carga viral tan alta reportada en éste último estudio, siendo la carga viral un factor pronóstico de menor respuesta a fármacos antirretrovirales.

La falla al tratamiento en el presente trabajo fue de 34% que se encuentra entre el 48% reportado por Baxter etl al., (2002) y ARGENTA (27-45%).

El reporte de frecuencia de resistencia en el estudio de Laurent et al., (2006) fue de 16.4% del total de población estudiada, sin embargo en éste estudio incluyó a todos los pacientes que se diagnosticaron con VIH, sin criterios de inclusión o exclusión, o el tipo de terapia antirretroviral. Baxter etl al., (2002) en cambio, reportó un 93.5% de frecuencia de mutaciones asociadas a resistencia que es comparable con el 90% en este estudio y con el 88% del ARGENTA.

El reporte de mutaciones resulta difícil en los estudios con una gran cantidad de pacientes y la evaluación de las resistencias varía de un estudio a otro, quedando por interpretar algunas mutaciones si confieren o no resistencia. En este estudio la mutación mas frecuente fue la T215Y/F con un 75% similar a Baxter de 61%, pero en éste ultimo estudio la mutación más común fue la I84V con un 81% al igual que para Laurent et al., (2006). El hecho de que la I84V haya sido la mutación más común en estos dos últimos estudios puede ser explicado por le hecho de que en

le estudio de Laurent et al.,(2006) un 71% tomaban lamivudina que fueron los mismos que resultaron con dicha mutación, a diferencia del presente que solo un 40% la tomaban. El estudio Baxter reportó 40% de uso de lamivudina sin embargo combinada con zidovudina o stavudina sumaron un 94%, situación que también explica la presencia de la I84V. Un hecho importante es que existen pocos estudios que reportan TAMS (Thymidine-Associated mutations), un hecho de llamar la atención pues la presencia de ellas marca una disminución importante de posibilidades terapéuticas e incluso con 3 o mas TAMS las posibilidades de utilizar cualquier otro ITRAN son pocas.

El estudio HAVANA, ARGENTA o el de Baxter no reportan las asociaciones de mutaciones, quedando sin reportarse la D67N para Meynard o L210W pues solo en asociación dan resistencia. Sin embargo quedaría a juicio de un experto el dejar fuera la D67N o K70R ya que se ha reportado como posible resistencia a stavudina al igual que a abacavir, como ejemplo.

Con respecto a los fármacos a los que fueron resistentes los pacientes estudiados, varía también de un estudio a otro, ya que no en todos hay uniformidad terapéutica el reporte de mutaciones y resistencias tampoco es similar resultando que los fármacos a los que fueron resistentes este directamente relacionado con los fármacos que se utilizaron y con las definiciones para las mutaciones.

V. CONCLUSIONES

En el presente estudio la frecuencia de falla a tratamiento antirretroviral es similar al reportado en otros países, sin embargo, los estudios de genotipo marcan una diferencia notable en la detección de resistencia a fármacos. El conocer las mutaciones que dan resistencia otorgan información que de otra forma no es posible conocer, es decir, es con los estudios de genotipo que podemos saber en primer lugar si efectivamente el paciente tiene falla por resistencia a fármacos antirretrovirales, en segundo lugar, es imprescindible hoy en día el conocer a qué fármaco(s) es resistente el paciente, para disminuir costos, efectos adversos y retraso en una terapia de rescate. Un hecho es que la resistencia se está presentando principalmente a los inhibidores de Transcriptasa reversa análogos nucleósidos (ITRAN) siendo éstos uno de los pilares de tratamiento, pero, el estudio de genotipo nos ayuda a conocer de éste grupo las posibilidades de secuenciación. Se encontraron pocos casos de resistencia a inhibidores de Transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) lo que sugiere que es una opción terapéutica factible. La frecuencia de mutaciones en el gen de la Proteasa muestra una baja frecuencia lo que no nos impide el uso de otros fármacos de este grupo. El conocimiento del estado genotípico de los pacientes permite el manejo terapéutico personalizado que asegura un mayor éxito en el tratamiento del VIH/SIDA incrementando aún más la expectativa y calidad de vida de los pacientes.

LITERATURA CITADA

- Asamblea General de las Naciones Unidas, Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM). Informe sobre la salud en el mundo 2003.cap.2:29-45
- Aberg Judith A. Gallant, Joel E. Anderson, Jean. Oleske, James M. Libman, Howard. Currier, Judith S. Stone, Valerie E. Kaplan, Jonathan E. 2004.Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.Clinical Infectus Diseases, 39;5:609-29.
- Baxter John D, Douglas L. Mayers, Deborah N. Wentworth, James D. Nealon, Marie L. Hoover, Mark A. Winters, Sharon B. Mannheimer, Melanie A. Thompson, Donald I. Abrahams, Barbara J. Brizz, John P. A. Loannidis, Thomas C. Merigan, 2000. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. AIDS, 14;9:F83-93.
- Cingolani Antonella, Andrea Antinori, Maria Gabriella Rizzo, Rita Murri, Adriana Ammassari, Francesco Baldini, Simona Di Giambenedetto, Roberto Cauda y Andrea De Luca. 2002. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). AIDS, 16;3:369-79.
- Clavel F. Guetard, D. Brun-Vezinet, F. Chamaret, S. Rey, M A. Santos-Ferreira, M O. Laurent, A G. Dauguet, C. Katlama, C. Rouzioux, C. 1986, Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science, 233;4761:343-346.
- Cohen Calvin J., Susan Hunt, Michael Sension, Charles Farthing, Marcus Conant, Susan Jacobson, Jeffrey Nadler, Werner Verbiest, Kurt Hertogs, Michael Ames, Alex R. Rinehart, Niel M Graham. 2002. A randomized trial

- assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy VIRA 3001. *AIDS*,16;4:579-88.
- Deeks J. L. 1999. HIV RNA and CD4 cell count response inhibitor therapy in an urban AIDS Clinic: response to both initial and salvage therapy, *AIDS*, 13;6:F35-F44.
- DHHS Panel on antiretroviral Guidelines for Adults and adolescents. A working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC), 2006. Guidelines for The Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 infected Adults and Adolescents mayo 4.
- Durant John.1999. Drug resistance genotyping in HIV-1 therapy: The VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*, 353;9171:2195-9.
- Escoto-Delgadillo M., E. Vázquez-Valls, M Ramírez-Rodríguez, A. Corona-Nakamura, G. Amaya-Tapia, N. Quintero-Pérez, A. Panderó-Cerda y BM Torres-Mendoza. 2005. Drug-resistance mutations in antirretroviral-naive patients with established HIV-1 infection in Mexico. *HIV Medicine* 6:403-409.
- Gallant Joel E. 2005. Antiretroviral Drug Resistance and Resistance Testing, *Topics in HIV Medicine*,13;5:138-142.
- Gallego L T. y M. J Ramirez. 2004. Correlation between rules-based interpretation and virtual phenotype interpretation of HIV-1genotypes for predicting drug resistance in HIV infected individuals. *J Virol Methods* 121;1:115-8.
- García Guerrero Julio, 2002. Resistencias de VIH a los fármacos antirretrovirales: evolución y perspectivas de futuro, *Enf Emerg* 4;2:57-58.
- García-Vallejo Felipe, Martha C. Domínguez, M.Sc. 2003. La genotipificación y fenotipificación de la resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) a los fármacos antirretrovirales 34;3:143-154.
- Kantor Rami, W. Jeffrey Fessel, Andrew R. Zolopa, Dennis Israelski, Nancy Shulman, Jose G. Montoya, Michael Harbour, Jonathan M. Schapiro y Robert W. Shafer. 2004. Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy *AIDS*, 18:1503-1511.

- Kasper M.I, Shulkey R.M. 2005. Principales of Internal Medicine, 16th Edition, Mc Graw Gill, parte 6 sección 14:1076-1104.
- Kemper Carol A., Mallory D. Witt., Phillip H.Keiser., Michael P Dube, Donald N. Forthal, Matthew Leibowitz, D. Scott Smith, Andrew Rigby, Nicholas S. Hellmann, Yolanda S. Lie, John Leedom, Douglas Richman, J. Allen McCutchan, Richard Haubrich. 2001. Sequencing of protease inhibitor therapy: insights from an analysis of HIV phenotypic resistance in patients failing protease inhibitors AIDS, 15;5:609-615.
- Larder BA, Darby G. Richman DD. 1989. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy, Science, 243;4899:1731-1734.
- Laurent Christian, Charles Kouanfack, Luarence Vergne, Michele tardy, Leopold Zeking, Nathalie Noms, Christelle Butel, Anke Bourgeois, eitel Mpoudi-Ngole, Sinata Koulla-Shiro, Martine Peeters y Eric Delaporte. 2006. Antiretroviral Drug Resitance and Routine Therapy, Cameroon, Emerging Infectious Diseases Vol. 12 No. 6: 1001-1004.
- Little SJ, Holte S, Roty JP, Daar ES, Markowitz M, Colier AC. 2002. Antiretroviral drug resistance among patients recently infected with HIV. N Engl J Med, 347(6):385-94.
- Magis-Rodriguez Carlos, MSP, María del Pilar Rivera-Reyes, M en DEP, Ricardo Gasca-Pineda, M en ES, Juan Pablo Gutiérrez, M en ES. 2005. El gasto en la atención y la prevención del VIH/SIDA en México: tendencia y estimaciones 1997-2002 Salud Publica México, 47:361- 368.
- Martínez-Picado J. MP DePasquale, N. Katsonis, G. J. Hanna, J. Wond, D.Finzi, E. Rosenberg, H. F. Guinhard, L. Sutton, A. Savara, C. J. Petropoulos, N. Hellmann, B.D. Walker, D.D. Richman, R. Siliciano y R.T. D. Aquila. 2000. Antirretroviral resistance during successful therapy of HIV type 1 Infection, 97;20:10948-109553.
- Meynard Jean-Luc, Muriel Vray, Laurendce Morand-Joubert, Esther Race, Diane Descamps, Gilles Peytavin, Sophie Matheron, Calire Lamotte, Sonia Guiramand, Dominique Costagliola, Francoise Brun-Vezinet, Francois

- Clavel y Pierre-Marie Girard. 2002. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS*, 16;5:727-36.
- Minstuya I. L. 2006, HIV-1 Drug Resistance Genotype Results in Patients With Plasma Samples With HIV-1 RNA Levels Less Than 75Copies/mL *J Acquir Immune Defic Syndr*, 43:56-59.
- Najera I. Richman DD. Olivares I. Rojas JM, Peinado MA. Perucho M. Najera R, Lopez-Galindez C. 1994. Natural occurrence of drug resistance mutations in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 isolates. *10;11:1479-1488*.
- Novak Richard, LI Chen. 2005. Prevalence of Antiretroviral Drug Resistance Mutations in Chronically HIV-Infected, Treatment-Naïve Patients: Implications for Routine Resistance Screening before Initiation of Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 403:468-74.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS) Unidad de VIH/SIDA/ITS. 2005. Vigilancia del Sida en las Américas, boletín de la Unidad de VIH-SIDA e ITS, 4.
- Palella Frank J. Palella, Jr. MD, Rose K. Baker, MA, Anne C. Moorman, BSN, MPH, Joan S. Chmiel, PhD, Kathleen C. Wood, BSN, John T. Brooks, MD, Scott D. Holmberg, MD. 2006. Mortality in the Highly Active Atiretroviral Therapy Era Changing Causes of Death and Disease in the HIV Outpatient Study *J Acquir Immune Defic Syndr*. 43;1:27-34.
- Patick A.K. M. Duran, Y. Cao, D. Shugarts, M. R. Keller, E. Mazabel, M. Knowles, S. Champan, D.R. Kuritzkes y M. Markowitz. 1998. Genotypic and Phenotypic Characterization of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Variants Isolated from Patients Treated With the Protease Inhibitor Nelfinavir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42;10: 2637-2644.
- Pérez y Soriano. 2005. Manual para la Atención del Paciente con VIH/SIDA, Publicaciones Permanyer, cap. 2:17-38.

- Pillay D., Bhaskaran K., Jurriaans S.2006. The impact of transmitted drug resistance on the natural history of HIV infection and response to first-line therapy. *AIDS*, 20;1:21-8.
- Ravela Jaideep, Bradley J. Betts, Françoise Brun-Vezinet, Anne-Meike Bañadme, Diane Descamps, Kristel Van Laethem, Kate Smith, Jonathan M. Schapiro, Dean L. Winslow,2003. Caroline Reid y Robert W. Shafer. HIV-1 Protease and Reverse Transcriptase Mutation Patterns Responsible for Discordances Between Genotypic Drug Resistance Interpretation Algorithms. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* . 33;1:8-14.
- Rhee Soo-Yon Rhee, Jonathan Taylor, Gauhar Wadhera, Asa Ben-Hur, Douglas L. Brutlag, and Robert W. Shafer.2006. Genotypic predictors of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance, *PNAS*,103;46:17355-17360.
- Sax PE, Islam R, Walensky RP.2005. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV- infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis*, . 41(9):1316-24.
- Shafer Robert W.2002. Genotypic Testing for Human Immunodeficiency Virus Type 1 Drug Resistance, *Clinical Microbiology Reviews*,15;2:247-277
- Sierra Madero Juan G y Denise Franco San Sebastián.2004. Tratamiento antiviral en el manejo de la infección por VIH. En dónde estamos y hacia donde vamos? *Revista de Investigación Clínica* ,56;2:222-231.
- Shacker Timothy, Ann C. Collier, James Hughes, Theresa Shea, Lawrence Corey.1996. Clinical and Epidemiologic Features of Primary HIV Infection, *Annals Of Internal Medicine*, 125;4:257-264
- Snoeck Joke, Rami Kantor, Robert W. Shafer, Kristel Van Laethem, Koen Deforche, Ana Patricia Carvalho, Brian Wynhoven, Marcelo A. Soares, Patricia Cane,John Clarke,Candice Pillay, Sunee Sirivichayakul, Koya Ariyoshi, Africa Holguin, Hagit Rudich, Rosangela Rodrigues, Maria Belen Bouzas, Françoise Brun-Vezinet, Caroline Reid,Pedro Cahn, Luis Fernando Brigido, Zehava Grossman, Vincent Soriano, Wataru Sugiura,

- Praphan Phanuphak, Lynn Morris, Jonathan Weber, Deenan Pillay, Amilcar Tanuri, Richard P. Harrigan, Ricardo Camacho, Jonathan M. Schapiro, David Katzenstein, and Anne-Mieke Vandamme. 2005. Discordances between Interpretation Algorithms for Genotypic Resistance to Protease and Reverse Transcriptase Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Are Subtype Dependent, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50;2:694-701.
- Soto Luis Enrique. 2004. Mecanismos Patogénicos de la Infección por VIH, *Revista de Investigación Clínica*, 54;2:143-152.
- Tebas Pablo, Amy K, Patick, Ellen M. Kane, Michael K. Klebert, Janet H. Simpson, Alejo Erice, William G. Powderly y Keith Henry. 1999. Virologic responses to a ritonavir/saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir AIDS. 13;2: F 23-28.
- Torti C. L. Bono, F. Gargiulo, M.C. Uccelli, E. Quiros-Roldan, A. Patroni, G. Parainfo, V. Tirelli, N. Manca, M.A. De Francesco, F. Perandin y G. Carosi. 2004. Prevalence of Drug resistance and newly recognized treatment-related substitutions in the HIV-1 reverse transcriptase and protease genes from HIV- positive patients naïve for anti-retrovirals, *Clin Microbiol Infect* 10:826-830.
- Tural Cristina, Lidia Ruiz, Christopher Holtzer, Jonathan Schapiro, Pompeyo Viciano, Juan González, Pere Domingo, Charles Boucher, C. Rey-Joly, Bonaventura Clotel. 2002. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS*, 16;2:209-18.
- UK group on Transmitted HIV Drug Resistance. 2005. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicenter observational study. *BMJ*, 331;7529:1368.
- Vray Muriel, Jean-Luc Meynard, Cecile Dalban, Laurence Morand-Joubert, Francois Clavel, Françoise Brun-Vezinet, Gilles Peytavin, Dominique Costagliola y Pierre-Marie Girard. 2003. Predictors of the virological response to a change in the antiretroviral treatment regimen in HIV-1-infected patients enrolling a randomized trial comparing

- enotyping, phenotyping and standard of care (Narval trial, ANRS088). *Antivir Ther*, 8;5:427-34.
- Wegner Scott A., Mark R. Wallace, Naomi E. Aronson, Sybil A. Tasker, David L. Blazes, Cindy Tamminga, Susan Fraser, Matthew J. Dolan Kevin T. Stephan, Nelson L. Michael, Linda L. Jagodzinski, Maryanne T. Vahey, Joyece L. Gilcrest, LaRee tracy, Mark J. Milazzo, Daniel J. Murphy, Paula McKenna, Kurt Hertogs, Alex Rinehart, Brendan Larder y Deborah L. Birx.2004. Long-Term Efficacy of Routine Access to Antirretroviral-Resistance Testing in HIV Type 1-Infected Patients: Results of the Clinical Efficacy of Resistance Testing Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 38:723-730.
- Weidle Paul. J., Kenneth A. Lichtensteinc, Anne C. Moormana, Jennifer C. Von Bargena, Kenneth S. Greenbergc, Frank J. Palella Jrd and Scott D. Holmberg.2000. Factors associated with the successful modification of antiretroviral therapy AIDS, 14;5:491-497.
- Weinstock Hillard S., Irum Zaidi, Walid Heneine, Diane Bennett, J. Gerardo Garcia-Lerma, John M. Douglas Jr., Marlene La Lota, Gordon Dickinson, Sandra Schwarcz, Lucia Torian, Deborah Wndell, Sindy Paul Gerald A. Goza, Juan Ruiz, Brian Boyett y Jonathan E. Kaplan.2004. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naive HIV-1-infected persons in 10 US cities. *J Infect Dis*.189;12:2174-80.
- Wensing Annemarie M. J. David A. van de Vijer, Giocchino Angarano, Birigitta Asjo, Claudia Balotta, Enzo Boeri, Ricardo Camacho, Maire-Laure Cahix, Dominique Costagliola. 2005. Prevalence of drug-resistant HIV-1 Variants in Untreated Individuals in Europe: Implications for Clinical Management. *J Infect Dis*, 192;6:958-66
- Winters Mark A., Jonathan M. Schapiro, Jody Lawrence y Thomas C. Merigan.1998.Human Immunodeficiency Virus type 1 Protease Genotypes and In Vitro Protease Inhibitor Susceptibilities of Isoates from Individuals Who were Switched to Other Protease Inhibitors after Long-Term Saquinavir Treatment *J virol*,72;6: 5503-5306.

www.iasusa.org.

