

Resistencia adquirida del VIH-1 en adultos atendidos en Unidades de Atención Integral de Guatemala

Acquired HIV-1 resistance in adults treated in Comprehensive Care Units in Guatemala

Jessenia Sabrina Navas Castillo ¹[0000-0003-3728-2702], Maria Cristina Quintana Galindo ²[0009-0001-3955-0144]
 Nydia Anaidé Orózco Morán ³[0009-0004-2684-0304], Aura Marina Méndez Andrade ⁴[0009-0006-4356-422X]
 Claudia Lorena Mazariegos López ⁵[0009-0000-8498-987X], Ana Lucía Gómez Alcázar ⁶[0009-0006-8098-5656]
 German Orlando Cuyuch Sontay ⁷[0009-0000-2426-7066], Gladys Del rosario Sajché Aguilar ⁸[0009-0002-9698-2768]
 Rodolfo Pinzón Meza ⁹[0009-0003-4785-2622], Ana Johanna Samayoá Bran ¹⁰[0000-0003-4405-0045]

^{1,2,3,9,10} Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt. Guatemala.

⁴Clínica de Atención Integral de VIH, Hospital Escuintla. Guatemala.

⁵Clínica de Atención Integral de VIH, Hospital Zacapa. Guatemala.

⁶Clínica de Atención Integral de VIH, Hospital Regional de Occidente. Guatemala.

⁷Clínica de Atención Integral de VIH, Hospital de Cobán, Alta Verapaz. Guatemala.

⁸Clínica de Atención Integral de VIH, Hospital Coatepeque. Guatemala.

¹ sabrinanavasc@gmail.com, ² cristi.quintanag@gmail.com, ³ nydiao44@gmail.com
⁴ marinaescuintla@yahoo.es, ⁵ drmazariegos@yahoo.com.mx, ⁶ aaejag@yahoo.com,
⁷ gocs2.7@gmail.com, ⁸ uaicoatepeque245@gmail.com, ⁹ rpinzonmeza@yahoo.com,
¹⁰ ajsbran@hotmail.com

Salud ConCiencia
ISSN: 2953-5247

Recibido: 2023-11-13

Revisado: 2023-11-22 al 2023-12-11

Corregido: 2023-12-19

Aceptado: 2023-12-26

Publicado: 2024-01-05



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.

The contents of this article are under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license. The authors retain the moral and patrimonial rights of their works.

Resumen

Introducción. El uso de los medicamentos para tratar el VIH-1 ha sido relacionado con la farmacoresistencia adquirida, que ha ido en incremento durante los últimos años. **Objetivo.** Describir el perfil de resistencia adquirida del VIH-1 en pacientes adultos, atendidos en 9 Unidades de Atención Integral del VIH de Guatemala. **Metodología.** Se analizó 61 registros de pacientes adultos VIH positivo, 41 en primer fallo y 20 en fallo múltiple, a quienes se solicitó la prueba de genotipo de enero del 2020 a junio del 2021. El análisis se realizó en el software DeepChek® v2.0, para la clasificación de la resistencia se siguió el algoritmo de Stanford HIVdb (v9.4 - 17/12/2022). **Resultados.** El 82.0% (IC 95% 70.0 - 90.6%) presentó resistencia a alguna familia de ARVs. La mayor resistencia por familia fue para los INNTR, principalmente EFV (94.4%) y NVP (97.2%) en pacientes con fallo a primer esquema y 92.9% para cada medicamento en pacientes con fallo a múltiples esquemas. Las mutaciones más frecuentes fueron M184V/I (54.0%, 24.0%) y K103N/S (58.0%, 22.0%) en fallo a primer esquema y fallo múltiple, respectivamente; y la I54V (6.0%) en pacientes con fallo múltiple. **Conclusión.** La elevada resistencia adquirida al VIH-1 en pacientes atendidos en distintas regiones del país, muestra la importancia de disponer/ampliar la cobertura a nivel nacional de pruebas de CV de VIH-1 para identificar tempranamente fallo a TAR y medicamentos óptimos para cambiar lo más pronto posible el esquema de ARVs en caso de fracaso confirmado del tratamiento. **Palabras clave:** VIH-1, antirretrovirales, resistencia secundaria, mutaciones

Abstract

Introduction. The use of medications to treat HIV-1 has been linked to acquired drug resistance, which has been increasing in recent years. **Objective.** Describe the levels acquired resistance of HIV-1 among adult patients, treated in 9 Comprehensive HIV Care Units in Guatemala. **Methodology.** A total of 61 records of HIV-positive adult patients were analyzed, 41 in first failure and 20 in multiple failure, all of them underwent genotype testing during January 2020 and June 2021. The analysis was performed in DeepChek® v2.0 software, and the Stanford HIVdb algorithm (v9.4 - 12/17/2022) was used to classify the resistance. **Results.** Overall resistance to any antiretroviral treatment (ART) family was 82.0% (95% CI 70.0 - 90.6%). Higher resistance to the NNRTIs family was observed, mainly EFV (94.4%) and NVP (97.2%) in in first failure patients and 92.9% for each medication in multiple failure patients.

The most frequently found mutations were M184V/I (54.0%, 24.0%) and K103N/S (58.0%, 22.0%) in first ART failure and multiple failure, respectively; and I54V (6.0%) in patients with multiple failure. **Conclusion.** The high acquired resistance to HIV-1 in patients treated in different regions of the country shows the importance of having/expanding national coverage of HIV-1 VL tests to early identify failure to ART and optimal medications to change soon possible ARV regimen in case of confirmed treatment failure.

Keywords: HIV-1, antiretrovirals, secondary resistance, mutations

Cómo citar:

Navas Castillo JS, Quintana Galindo MC, Orózco Morán NA, Méndez Andrade AM, Mazariegos López CL, Gómez Alcázar AL, et al. Resistencia adquirida del VIH-1 en adultos atendidos en Unidades de Atención Integral de Guatemala. *Salud ConCienc.* [Internet]. 2024;3(1):e94. <https://doi.org/10.55204/scc.v3i1.e94>

Navas Castillo, J. S., Quintana Galindo, M. C., Orózco Morán, N. A., Méndez Andrade, A. M., Mazariegos López, C. L., Gómez Alcázar, A. L., ... Samayoa Bran, A. J. (2024). Resistencia adquirida del VIH-1 en adultos atendidos en Unidades de Atención Integral de Guatemala. *Salud ConCiencia*, 3(1), e94. <https://doi.org/10.55204/scc.v3i1.e94>

1. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha registrado un incremento del uso de la terapia antirretroviral (TAR) alrededor del mundo, que ha permitido que millones de personas que viven con VIH hayan mejorado, brindándoles una mejor calidad de vida. En el año 2020, aproximadamente 27,5 millones de personas recibían TAR en todo el mundo, de un total de 37,7 millones de personas que vivían con el VIH. Sin embargo, el uso de los medicamentos para tratar el VIH-1 ha sido relacionado con la farmacoresistencia adquirida que ha ido en incremento durante los últimos años, por lo que se recomienda una vigilancia sistemática de la resistencia adquirida del VIH en distintas poblaciones que reciben TAR, identificando el fallo virológico a través de la carga viral (CV) del VIH-1⁽¹⁾ y realizando la prueba de genotipo para determinar los niveles de farmacoresistencia.

En Guatemala existen 16 clínicas de Atención Integral del VIH, dependientes del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala (MSPAS). Aunque existen directrices a nivel nacional sobre el abordaje multidisciplinario de las personas que viven con VIH, cada Unidad del interior del país se enfrenta a desafíos particulares en cuanto al recurso humano, abastecimiento de medicamentos y pruebas de laboratorio, incluyendo la prueba de CV del VIH-1. Algunas Unidades cuentan con equipo para la realización de la CV y otras deben referir las muestras de plasma para la cuantificación del ARN/mL. Sin embargo, en caso de fallo virológico confirmado, todas las Unidades deben referir las muestras para la realización de la prueba de genotipo de VIH-1 a una de las dos Unidades de Atención Integral de referencia del VIH ubicadas en el área metropolitana, toda vez estas cuenten con disponibilidad de pruebas, siendo una de ellas la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt.

El Informe Nacional de la Cascada del Continuo de Atención en VIH publicada en el año 2018, reportó el porcentaje de pacientes en TAR atendidos en distintas Unidades de Atención Integral del VIH del interior del país y que tenían CV > 1000 copias/mL, el cual se encontraba entre el 6% y 22%. Estos datos muestran el impacto del acceso a TAR, adherencia y cobertura de carga viral por clínica.⁽²⁾ Por otra parte, la primera encuesta nacional de farmacoresistencia realizada en Guatemala y que incluyó a 11 Unidades de Atención Integral del VIH, reportó una prevalencia de farmacoresistencia del 84.2% (IC 95% 60.4 - 96.6%) en personas con 12 meses (± 3) de TAR y CV ≥ 1000 copias/mL (n = 19) y prevalencia de

75.6% (IC 95% 59.7 - 87.6%) (n = 41) en personas con TAR durante al menos 48 meses y CV \geq 1000 copias/mL. ⁽³⁾ Lo anterior, evidencia la necesidad de disponer de medicamentos óptimos para tratar el VIH de forma continua, aumentar el acceso y el uso de las pruebas de CV de VIH-1 para identificar fallo a TAR y cambiar lo más pronto posible el esquema de ARVs en caso de fracaso confirmado del tratamiento. ⁽¹⁾

En el año 2018, la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”, retomó la realización de la prueba de genotipo del VIH-1 con el apoyo del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, a través del Hospital Roosevelt, dando inicio a la búsqueda activa de la resistencia adquirida a ARVs en adultos con fallo virológico atendidos en la propia Unidad; fue hasta el año 2020 que se tuvo disponibilidad de pruebas para aceptar la referencia de muestras provenientes de Unidades de Atención Integral del VIH del interior del país, recurso con el que contó durante dos años consecutivos.

Clasificación del fallo en relación al tratamiento antirretroviral. Los pacientes con fallo virológico se agrupan en primer fallo y fallo múltiple, siendo los primeros aquellos que han fallado al primer esquema de TAR, mientras que los pacientes de fallo múltiple han fallado a más de una familia de ARVs. ⁽⁴⁾ Cabe mencionar que, aunque en el año 2019 inició en el país la implementación de forma paulatina de 2 INTR + 1 INSTI como opción preferente de primer esquema de TAR, durante los años que contempla la presente investigación los pacientes tenía esquemas basados en 2 INTR + 1 INNTR (generalmente TDF/FTC/EFV o AZT/3TC+EFV) el cual actualmente se contempla como un esquema alternativo; mientras que, el esquema de los pacientes en fallo múltiple incluía dos INTR + un IP (en su mayoría AZT/3TC/LPV/r); además, en algunos pacientes con fallo documentado a los IP éste se sustituyó por un inhibidor de la integrasa (INSTI). El objetivo de la presente investigación fue describir el perfil de resistencia adquirida del VIH-1 en pacientes adultos, referidos de Unidades de Atención Integral del VIH de Guatemala.

2. METODOLOGÍA O MATERIALES Y MÉTODOS

Población y muestra

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal que incluyó registros de 41 pacientes adultos VIH positivo que se encontraban en primer fallo y 20 en fallo múltiple, procedentes de las Unidades de Atención Integral del VIH de los departamentos de Guatemala: Clínica de Atención Integral, Hospital Regional de Occidente; Clínica de Atención Integral, Hospital Escuintla; Clínica de Atención Integral, Hospital Zacapa; Clínica de Atención Integral, Hospital Jalapa; Clínica de Atención Integral, Hospital Retalhuleu; Clínica de Atención Integral, Hospital Cobán; Clínica de Atención Integral, Hospital San Benito, Petén; Clínica de Atención Integral, Hospital Malacatán y Clínica de Atención Integral, Hospital Coatepeque; a quienes se les solicitó la realización de prueba de genotipo de VIH-1 durante el período de enero del 2020 a junio del 2021. El método de muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos.

Determinación de fallo virológico

El fallo virológico fue definido como la cuantificación de dos cargas virales $>$ 1000 copias/mL en plasma, en un periodo de 4 a 12 semanas de diferencia entre ellas, en presencia de terapia antirretroviral y

con la última determinación realizada en no más de 4 semanas a partir de la solicitud del genotipo de VIH-1. Se caracterizó como pacientes en primer fallo a los adultos VIH positivo que se encontraban en terapia antirretroviral de primera línea y fallaron a dicho esquema y como fallo múltiple a los pacientes que tuvieron fallo a más de un esquema antirretroviral.

Prueba de carga viral

El resultado de las determinaciones de carga viral del VIH-1 fue transcrito de la hoja de solicitud de la prueba de genotipo de VIH-1. Algunas Unidades de Atención Integral del VIH realizaron la prueba en un equipo GeneXpert® propio y otras a través de laboratorios de referencia, donde se realiza la medición en el sistema cobas® 4800.

Genotipificación del VIH-1

Las muestras de plasma para el estudio de genotipo de VIH-1 fueron extraídas separadas y almacenadas en las respectivas Unidades de Atención Integral del VIH de los departamentos, siguiendo el protocolo de cada Unidad; posteriormente se refirieron a la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt para la secuenciación de ácidos nucleicos de la transcriptasa reversa (TR) y la proteasa (PR) del VIH-1 en el sistema MiniSeq™ - Illumina, utilizando el software DeepChek® v2.0. Para la clasificación de la resistencia se siguió el algoritmo de HIV Drug Resistance Database (HIVdb) Stanford University v9.4 (17/12/2022) (<https://hivdb.stanford.edu/>), utilizando tanto la puntuación como la interpretación del mismo. Los niveles de resistencia se agruparon en 3 categorías para cada medicamento: Posible/bajo nivel de resistencia que corresponde a Stanford score (SS) de 10-29, nivel intermedio de resistencia a SS de 30-59 y alto nivel de resistencia a $SS \geq 60$. Se analizó únicamente las mutaciones internacionalmente reconocidas, en la región PR sólo se incluyó a las mutaciones mayores. ^(5,6) Los subtipos del VIH se identificaron en 57 secuencias FASTA de las regiones PR/TR del gen *pol*, a través de la herramienta de subtipificación REGA HIV-1 v3.0. ⁽⁷⁾

Instrumento de recolección de datos

La base de datos fue analizada en una hoja electrónica de Excel Office versión 2019 que se originó a partir de las variables registradas en la base de datos de la sección de secuenciación del área de Biología Molecular del Laboratorio de la Unidad, la cual fue filtrada para contar únicamente con los datos correspondientes a los pacientes adultos VIH-1 positivo con fallo virológico provenientes de Unidades de Atención Integral del VIH de los departamentos, a quienes se les solicitó la prueba de genotipo de VIH-1. Se añadieron campos para la tabulación de variables no contempladas en la base de datos inicial, correspondientes a la carga viral de VIH-1, subtipo de VIH, niveles de resistencia y mutaciones.

Procedimiento de la recolección de datos

Seguidamente a la adecuación de la base de datos, la información fue transcrita en el orden preestablecido de los campos. El valor de carga viral de VIH-1 se obtuvo del formulario de solicitud de la prueba de genotipo; de la base de datos de la sección de secuenciación se obtuvo las variables sexo, edad

y departamento de residencia, así como la variable tipo de fallo. Los perfiles de resistencia y mutaciones fueron transcritos de la base de datos Stanford (v9.4 - 17/12/2022) y el subtipo fue registrado desde la herramienta REGA HIV-1 v3.0.

Análisis de datos

Se realizó a través del software estadístico de distribución libre Jamovi versión 2.3.21. La distribución de las variables categóricas se presenta en frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas en mediana y rango intercuartílico. Para determinar asociaciones se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas y Chi-2 para variables categóricas, con un nivel de significancia de 0.05. Se realizó análisis de riesgo para variables dicotómicas. La prevalencia de resistencia se presenta en intervalos de confianza de 95%. Los perfiles de resistencia del VIH-1, las mutaciones se presentan en porcentajes.

Limitaciones

La disponibilidad de pruebas para la realización de genotipo del VIH-1 fue interrumpida durante a partir de abril del año 2021, por lo que no fue posible determinar la prevalencia de farmacoresistencia por año.

Aspectos éticos

Durante el estudio no hubo intervención a pacientes debido que los datos fueron tomados de la base de datos y de los informes de genotipo de VIH-1 obtenidos por la sección de secuenciación del área de Biología Molecular del Laboratorio de la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”, Hospital Roosevelt, por lo que, la solicitud de consentimiento informado para participantes tampoco aplicó, ya que el genotipo fue solicitado como parte de las pruebas de monitoreo de la respuesta al tratamiento antirretroviral y los resultados fueron entregados en su momento para el respectivo abordaje clínico y farmacológico de cada paciente. La confidencialidad de cada paciente fue resguardada durante todo el desarrollo del estudio, no tomando en cuenta datos de identificación. El protocolo fue revisado y aprobado por las autoridades correspondientes de la Unidad y por el Departamento de Docencia e Investigación del mismo hospital.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resultados

En los 61 casos analizados predominó el sexo masculino con 62.3%. La mediana de edad al momento de realizar la prueba de genotipo fue de 33 (RIC 28, 41). Los departamentos de residencia de los pacientes con mayor número de muestras para la prueba de genotipo del VIH-1 fueron San Marcos y Escuintla con 19.7% y 18.0%, respectivamente. La mediana de carga viral de VIH-1 al momento del genotipo fue de 4.7 log copias/mL (RIC 4.3, 5.1), la mediana en primer fallo fue 4.8 log copias/mL (RIC 4.4, 5.2) y en fallo múltiple 4.4 log copias/mL (RIC 4.1, 5.1). El 77.2% (44/57) de las secuencias FASTA de VIH-1 recuperadas corresponde al subtipo B; el 22.8% de los subtipos no B incluye al subtipo B-like [10.5% (6/57)], recombinante B D [5.2% (3/57)], recombinante 39 BF B, [3.5% (2/57)], subtipo B potencialmente recombinante [1.8% (1/57)] y subtipo D [1.8% (1/57)].

El 82.0% (IC 95% 70.0 - 90.6%) presentó resistencia a alguna de las familias de ARVs estudiadas. La resistencia a los INTR fue de 65.6% (IC 95% 52.3 - 77.3%), para los INNTR 80.3% (IC 95% 68.2 - 89.4%) y para los IP 8.2% (IC 95% 2.7 - 18.1%). Se identificaron 40 casos de resistencia múltiple, equivalentes al 65.6%, distribuidos en 57.4% a los INTR + INNTR, 1.6% a los INNTR + IP y 6.6% a las tres familias. Durante el período que incluye el análisis, dos de las pacientes se encontraban embarazadas, una de ellas presentó resistencia únicamente a la familia de los INNTR, residente de Zacapa y la otra paciente residente de San Marcos, presentó resistencia múltiple a los INTR + INNTR; ambas con más de un año en TAR de primera línea.

No se encontró relación estadísticamente significativa en la distribución de medias de la edad, ni de la carga viral de VIH-1, entre los grupos de primer fallo y fallo múltiple; tampoco hubo evidencia de asociación significativa entre la presencia de resistencia con el sexo, ni con la residencia. El riesgo de resistencia a alguna familia de ARVs fue mayor en pacientes con CV > 50.000 copias/mL [OR 1.9 (IC 95% 0.5 – 7.3%)].

Tabla 1. Características de individuos con tratamiento antirretroviral a quienes se realizó genotipo de VIH-1, provenientes de 9 Unidades de Atención Integral del VIH de Guatemala

Variables	Total		Sin resistencia		Resistencia a una familia		Resistencia múltiple	
Individuos [n (%)]	61	(100.0)	11	(18.0)	10	(16.4)	40	(65.6)
Año de prueba [n (%)]								
2020	46	(75.4)	6	(54.5)	8	(80.0)	32	(80.0)
2021	15	(24.6)	5	(45.5)	2	(20.0)	8	(20.0)
Sexo [n (%)]								
Femenino	23	(37.7)	6	(54.5)	8	(80.0)	9	(22.5)
Masculino	38	(62.3)	5	(45.5)	2	(20.0)	31	(77.5)
Edad [años; mediana (RIC)]*	33	(28, 41)	33	(29, 42)	31	(29, 38)	34.5	(28, 45.3)
Carga viral de VIH-1 [log copias/mL; mediana (RIC)]*	4.7	(4.3, 5.1)	4.5	(4.2, 5.0)	5	(4.5, 5.2)	4.9	(4.3, 5.2)
Residencia [n (%)]								
San Marcos	12	(19.7)	2	(18.2)	4	(40.0)	6	(15.0)
Escuintla	11	(18.0)	2	(18.2)	0	(0.0)	9	(22.5)
Otros**	38	(62.3)	7	(63.6)	6	(60.0)	25	(62.5)
Tipo de fallo [n (%)]								
Primer fallo	41	(67.2)	7	(63.6)	8	(80.0)	26	(65.0)
Fallo múltiple	20	(32.8)	4	(36.4)	2	(20.0)	14	(35.0)

*Rango intercuartílico.

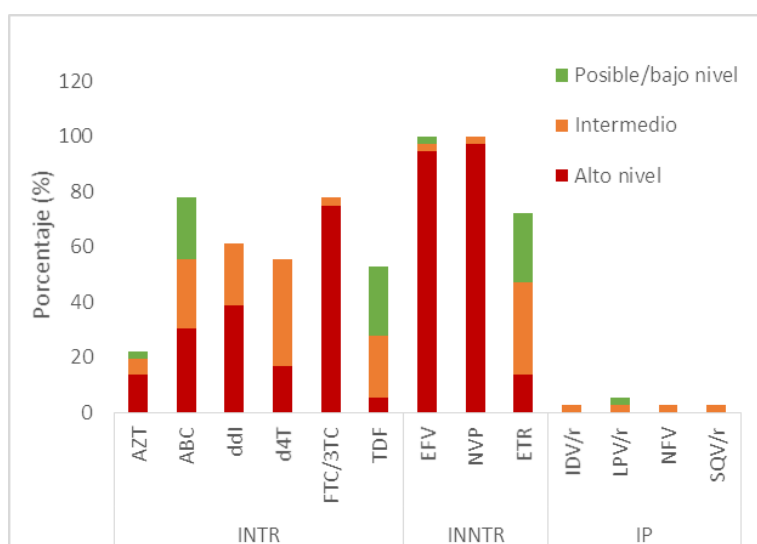
**Alta Verapaz, Baja Verapaz, Chimaltenango, Chiquimula, Cobán, Guatemala, Huehuetenango, Jalapa, Petén, Quetzaltenango, Quiché, Retalhuleu, Sacatepéquez, Sololá, Zacapa

El 75.4% (46/61) de los casos incluidos corresponde al año 2020 y el 24.6% (15/61) al año 2021. La mayor resistencia a una familia de ARVs fue de 10 casos que representa el 16.4%, del cual 14.7% presentó resistencia individual a los INNTR, que corresponde a 9 casos, de los cuales 8 se atendieron en el año 2020, 7 eran de sexo femenino y 4 eran residentes del departamento de San Marcos. Respecto al 65% de resistencia identificada a múltiples familias de ARVs, se encontró 57.4% de resistencia a los INTR + INNTR, que equivale a 35 casos, de los cuales 29 fueron identificados en el año 2020, el mismo número era de sexo masculino y 9 eran residentes de Escuintla. Hubo 4 casos de resistencia múltiple a las 3 familias de ARVs estudiadas, 3 identificados en el año 2020, de sexo femenino y 2 residían en San Marcos.

El 40.0% (4/10) de pacientes que indicaron residir en San Marcos presentaron el mayor porcentaje de resistencia a una familia de ARVs, todos a los INNTR; en tanto que el 15.0% (6/40) de residentes de ese mismo departamento presentó resistencia a más de una familia, al igual que 22.5% (9/40) de residentes de Escuintla, mayoritariamente a la combinación de INNTR + INNTR en 11.4% (4/35) y 25.7% (9/35) en cada departamento, respectivamente.

Se incluyó 41 (67.2%) casos que se encontraban en primer fallo y 20 (32.8%) en fallo múltiple. El mayor número de casos de resistencia por familia, así como resistencia múltiple se identificó en el grupo de fallo a primer esquema de ARVs, con 8, 23 y 3 para los INNTR, la combinación INTR + INNTR y resistencia a las tres familias, respectivamente.

Figura 1. Niveles de resistencia adquirida por familia de fármacos antirretrovirales en individuos con fallo a primer esquema (n=36), provenientes de 9 Unidades de Atención Integral del VIH de Guatemala



La resistencia de posible/bajo nivel corresponde a SS de 10-29, nivel intermedio de resistencia a SS de 30-59 y alto nivel de resistencia a $SS \geq 60$.

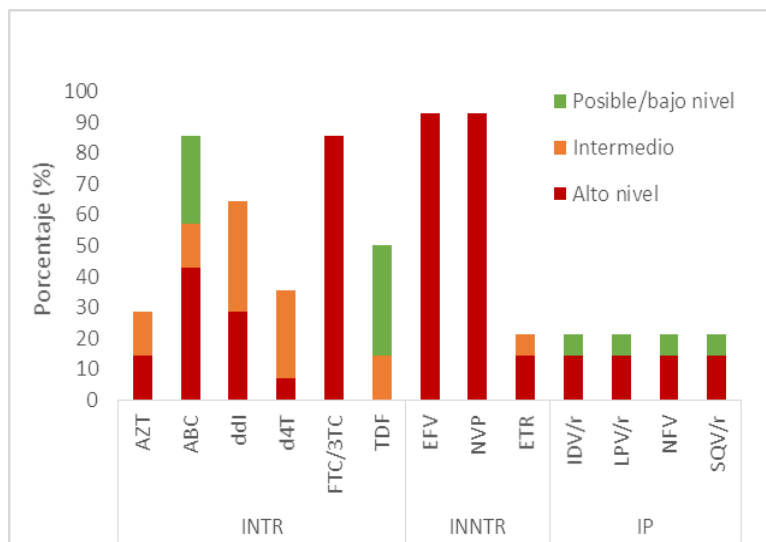
Nota. AZT: zidovudina, ABC: abacavir, ddi: didanosina, d4T: estavudina, FTC/3TC:

emtricitabina/lamivudina, TDF: tenofovir, EFV: efavirenz, NVP: nevirapina, ETR: etravirina, IDV/r:

indinavir con ritonavir, LPV/r: lopinavir con ritonavir, NFV: nelfinavir, SQV/r: saquinavir con ritonavir.

En pacientes con fallo a primer esquema, se observó mayor resistencia para la familia de INNTR, con 94.4% y 97.2% en EFV y NVP, seguida por la familia de los INTR con 75.0% de resistencia a FTC/3TC, 30.6% a ABC y 38.9% a ddi. La resistencia a los IP fue menor al 5% en cada ARV, no hubo alto nivel de resistencia en esta familia.

Figura 2. Niveles de resistencia adquirida por familia de fármacos antirretrovirales en individuos con fallo a múltiples esquemas (n=14), provenientes de 9 Unidades de Atención Integral del VIH de Guatemala



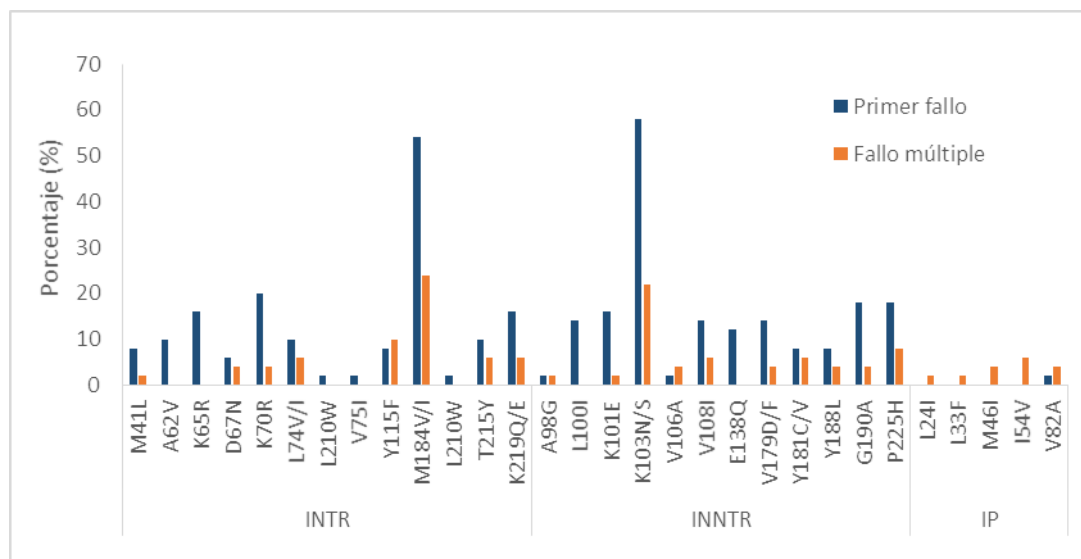
La resistencia de posible/bajo nivel corresponde a SS de 10-29, nivel intermedio de resistencia a SS de 30-59 y alto nivel de resistencia a $SS \geq 60$.

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

La mayor resistencia en pacientes con fallo a más de un esquema de ARVs se encontró en la familia de los INNTR, con resistencia de 92.9% para EFV y NVP. De la familia de los INTR, FTC/3TC presentaron 85.7% de resistencia, ABC 42.9% y ddi un 28.6%. El porcentaje de resistencia a los IP fue de 14.3% para cada ARV.

Se identificó a 12 pacientes con TAMs, de los cuales 8 se encontraban en fallo a primer esquema y 4 en fallo múltiple; la mayor acumulación de TAMs se observó en pacientes con fallo al primer esquema. Se identificó a un paciente de cada grupo de fallo con la combinación M41L+T215Y, a un paciente en primer fallo con la combinación M41L+L210W+T215Y y otro del mismo grupo de fallo con las TAMs M41L+K70R+T215F+K219E/Q; en tanto que, dos pacientes en fallo múltiple presentaron resistencia combinada a K70R+K219E y uno a la combinación D67N+K70R+T215F.

Figura 3. Mutaciones de resistencia detectadas en las regiones de la transcriptasa reversa y proteasa en individuos con primer fallo y fallo múltiple (n=50), provenientes de 9 Unidades de Atención Integral del VIH de Guatemala



Las mutaciones más frecuentes encontradas en la región de la transcriptasa reversa (TR) que confieren resistencia a los INTR e INNTR, fueron M184V/I (54.0%, 24.0%) y K103N/S (58.0%, 22.0%) en fallo a primer esquema y fallo múltiple, respectivamente. Las principales mutaciones primarias asociadas a resistencia en la región de la proteasa (PR) encontradas fueron V82A en 2.0% y 4.0%, en cada tipo de fallo, respectivamente; y la I54V (6.0%) en los pacientes con fallo múltiple.

Adicionalmente, durante el período que contempla el estudio fueron referidas 4 muestras de pacientes atendidos en Unidades de Atención Integral de VIH de Cobán, Escuintla y Quetzaltenango para la realización de prueba de resistencia a INSTI, quienes no forman parte de los 61 casos analizados para las regiones RT y PR en esta cohorte, pero tenían un genotipo previo que evidenció resistencia a las familias de INTR, INNTR e IP bajo el cual se indicó INSTI; los dos pacientes de Escuintla presentaron fallo a esta familia, ambos con antecedente documentado de uso de raltegravir (RAL). En el primer paciente se encontró resistencia a RAL y elvitegravir (EVG), con presencia de la mutación N155H; el segundo paciente presentó resistencia a RAL, EVG, dolutegravir (DTG) y bicitegravir (BIC), con presencia de las mutaciones E138K, G140A y Q148R.

Discusión

Al igual que en otros estudios realizados en el país y a nivel institucional, predominó el sexo masculino (tabla 1); la mediana de edad reportada por otros autores se encuentra dentro del rango obtenido en el presente estudio, ^(3,8,9) por lo que la tendencia en estas características se mantiene constante. Respecto a los departamentos de residencia de los pacientes de quienes se refirió el mayor número de muestras, es importante mencionar que el 19.7% eran residentes de San Marcos que recibían atención en la Unidad de Malacatán y 18.0% de Escuintla que si eran atendidos en la Unidad ubicada en ese departamento, la razón es que se espera que los pacientes acudan a la Unidad más cercana, aunque también pueden decidir ser atendidos donde les convenga, por razones laborales o personales, por los que algunos optan por recibir el servicio en Unidades geográficamente alejadas de su residencia.

El fallo virológico se identifica a través de la carga viral del VIH-1, cuyo valor orienta la intervención para la realización de la prueba de resistencia. En el presente estudio, el riesgo de desarrollar

resistencia a alguna familia de ARVs fue 1.9 mayor en presencia de CV > 50.000 copias/mL, lo que pone de manifiesto que su determinación de forma periódica basada en la norma nacional, es indispensable para el abordaje oportuno de estos pacientes. Además, se ha descrito la asociación de esos valores con el tipo de fallo, así como a las mutaciones asociadas por familia de ARVs. ⁽⁸⁾

El subtipo B fue más frecuente, tal como se ha demostrado en estudios realizados en el país y en la región, a diferencia de los subtipos no B, los cuales se identificaron en diferentes tipos y proporciones ^(10,11) por lo que es importante realizar la identificación en futuros estudios para observar cambios y tendencias que puedan orientar a la comprensión de su asociación a formas de transmisión, así como apoyar el conocimiento para ampliar la variedad de pruebas de detección.

La resistencia general a alguna familia de ARVs en este estudio fue de 82.0% (IC 95% 70.0 - 90.6%), dato comparable al 84.2% (IC 95% 60.4 - 96.6%) de prevalencia de resistencia adquirida a los 12 (± 3) meses de TAR y 75.6% (IC 95% 59.7 - 87.6%) para quienes habían recibido TAR al menos durante 48 meses, según lo reportado a nivel de país en la primera encuesta nacional de farmacoresistencia ⁽³⁾ y mayor a 76% (73/96) ⁽⁸⁾ así como al 68% (17/25) ⁽⁹⁾ reportado en años previos a nivel institucional.

De manera esperada y en comparación con lo reportado previamente en el país, ^(3,8,9) el patrón de resistencia adquirida está en los INNRT principalmente en NVP (97.2%, 92.9%) y EFV (94.4%, 92.9%) en fallo a primer esquema de TAR y fallo múltiple (figura 1), congruente con el esquema de primera línea que se usaba históricamente y durante el periodo de este estudio, que incluía 2 INRT + 1 INNRT que podía ser NVP o EFV y aunque en pacientes con fallo terapéutico se sustituía el INNTR por un IP, las mutaciones de la primera familia continuaron expresándose en los pacientes con fallo múltiple e incluso viéndose más afectados, posiblemente por los largos períodos de exposición a estos medicamentos por falta de opciones terapéuticas en el pasado. Cabe mencionar que actualmente con la incorporación de los INSTI en el primer esquema, la norma nacional considera a AZT como parte del esquema alternativo para pacientes que inician TAR. ⁽⁴⁾

El grupo de primer fallo expresó resistencia a ETR (13.9%) (figura 2) a pesar de ser un medicamento restringido únicamente a esquemas de segunda línea en el país, esto puede deberse a que la resistencia cruzada de EFV y NVP pueden afectar a otros ARVs de la familia de los INNTR. ^(6,12) Por otra parte, ETR (14.3%) se observa con una resistencia un poco mayor en el grupo de fallo a más de un esquema de ARV, pero no en un porcentaje tan elevado como EFV y NVP, posiblemente por el uso limitado a esquemas de segunda línea y a que es un ARV con una mejor barrera genética. ⁽¹³⁾

Respecto a los INTR, hubo mayor resistencia a FTC/3TC (75.0%, 85.7%) en pacientes en primer fallo y fallo múltiple, respectivamente; el aumento de resistencia a estos medicamentos en pacientes del segundo grupo de fallo puede deberse a la prolongada exposición a estos medicamentos en presencia de fallo virológico, que conllevó a la acumulación de mutaciones. Adicionalmente, se identificó la mayor acumulación de TAMs en pacientes con fallo al primer esquema, asociada principalmente a AZT y d4T que afectan la eficacia de toda la familia de INTR; ^(14,15) estos ARVs, especialmente AZT, utilizados en

esquemas de primera línea, permanecían en uso cuando no se contaba con opciones accesibles para su sustitución en caso de fallo terapéutico; AZT se utilizaba con frecuencia en segunda línea asociado a IP. ⁽⁴⁾ A mayor tiempo de exposición a la familia de los INTR en fallo virológico, específicamente AZT y d4T, mayor desarrollo de TAMs, ⁽¹⁶⁾ lo que concuerda con el hallazgo; a pesar de ello, la baja frecuencia de TAMs identificada en cada grupo de fallo podría sugerir mejoras en la identificación temprana del fallo virológico y un seguimiento global adecuado.

Dentro de la cohorte incluida se encontraba una embarazada que mostró resistencia individual para la familia de INTR y otra con resistencia múltiple a los INTR + INNTR. En Argentina se reportó 50% (12/24) de resistencia asociada a los INTR y 45.8% (11/24) a los INNTR en gestantes con TAR, ⁽¹⁷⁾ lo que muestra la importancia de realizar una búsqueda activa de farmacoresistencia al VIH-1 en este grupo en Guatemala, para realizar un cambio en la combinación de ARVs que lleve a la pronta supresión virológica y que oriente el abordaje del neonato expuesto con la finalidad de evitar la transmisión vertical. Cabe mencionar que aunque en la norma nacional se contemplaban los IP como la mejor alternativa para las embarazadas, ⁽¹⁸⁾ actualmente sustituidos por los INSTI, ⁽⁴⁾ las pacientes se encontraban en TAR por más de un año, lo que sugiere que desarrollaron resistencia previa al embarazo, aunado a que en el interior del país no siempre se contaba con acceso inmediato a los IP para la sustitución de los INNTR en las gestantes; además, es importante hacer énfasis en la resistencia encontrada a la familia de los INTR en una gestante, que constituye el eje central del TAR y que en caso de imposibilitarse su uso por presencia de mutaciones asociadas, podría restringir las opciones terapéuticas y en consecuencia aumentar el riesgo de transmisión de farmacoresistencia.

Para los INNTR, la mutación más frecuente fue la K103N/S (58.0%, 22.0%) en primer fallo y fallo múltiple (figura 3), respectivamente, confiere resistencia a NVP y EFV, medicamentos de baja barrera genética, lo que concuerda con la elevada resistencia encontrada a estos medicamentos en este estudio y que es comparable con lo descrito previamente en el país. ^(3,8,9) En los INTR, tuvo mayor representación la M184V/I (49.1%, 16.3%) que otorga resistencia a FTC y 3TC, es importante tener en consideración que la presencia de esa mutación no es impedimento para continuar con el uso de 3TC debido a que M184V aumenta la susceptibilidad de AZT. TDF y retrasa la aparición de TAMs, teniendo la ventaja de disminuir el fitness viral, ^(12,14) por lo que es una mutación que se observa con frecuencia ya que 3TC es un ARV que se usa tanto en esquemas de primera línea como en terapias de segunda línea.

En referencia a los IP, su uso estaba dirigido a embarazadas, inicialmente NFV, posteriormente ingresó LPV/r al país para ser parte del esquema de TAR en embarazadas, en caso de intolerancia algún ARV de los INTR y pacientes en segunda línea, razón por la que se observa resistencia de bajo nivel e intermedia a los IP en pacientes en TAR de primera línea (2.8%) y resistencia elevada (14.3%) en el grupo de fallo múltiple. Adicionalmente, previo a la disposición socializada en el 2019, todos los pacientes en fallo virológico debían ser trasladados a Unidades de Atención Integral de VIH de referencia, para continuar con el monitoreo de la infección que incluía cambios de esquema que contemplaban IP o INSTI; disposición

que cambió en la última actualización, en la que se contempló la descentralización de TAR, sugiriendo que para casos complejos, se debe consultar a expertos en VIH de las unidades de referencia nacional. ⁽⁴⁾

Así, atendiendo a la directriz de la normativa nacional, durante el período que contempla el estudio fueron referidas 4 muestras de pacientes atendidos en Cobán, Quetzaltenango y Escuintla para la realización de prueba de resistencia a INSTI. El hecho de que estos pacientes que no forman parte de los 61 casos analizados para las regiones RT y PR en esta cohorte, pero tenían un genotipo previo bajo el cual se indicó INSTI y que en un paciente fuera identificada resistencia elevada a RAL y EVG en presencia una sola mutación y que el otro paciente presentara resistencia elevada a los cuatro ARVs de esta familia que se han utilizado en el país, pone en evidencia el impacto de la reacción cruzada provocada por las mutaciones presentes en esta familia de ARVs ⁽⁶⁾ y consecuentemente, la reducción en las opciones terapéuticas disponibles en el país.

La tendencia farmacológica actual a nivel nacional se inclina por la inclusión de los INSTI, en sustitución de los INNTR en los esquemas de primera línea de TAR y en sustitución de los IP en esquemas de segunda línea; sin embargo, es importante tener en consideración que a pesar de que el uso de INNTR se contemplan en la norma nacional vigente, en el país aún hay pacientes que utilizan IP y que los INTR continúan como parte central del TAR, aunado al antecedente de uso y resistencia de los INSTI en algunos pacientes.

Por otra parte, en el presente estudio, pacientes residentes de San Marcos y Escuintla mostraron niveles de resistencia más elevados a la familia individual de los INNTR, al igual que a la combinación de INTR + INNTR. El Informe Nacional de la Cascada del Continuo de Atención en VIH, socializada en el año 2018, reportó de forma general, que entre el 6% y 22% de pacientes en TAR atendidos en 11 Unidades de Atención Integral del VIH del país tenía CV > 1000 copias/mL y específicamente el 15% (122/823) de quienes recibían atención en la Unidad de Escuintla. La Unidad de San Marcos no fue evaluada. Lo anterior denota la importancia de identificar geográficamente los lugares donde se encuentra la farmacoresistencia más elevada, lo cual se relaciona con el acceso y cobertura de cargas virales del VIH-1 para identificar el fallo virológico lo más pronto posible, el abordaje integral de las situaciones que puedan contribuir a que el paciente esté en fallo, ⁽¹⁹⁾ desde la perspectiva clínico/farmacológica y social/conductual, ⁽²⁰⁾ así como la disponibilidad de ARVs óptimos para elegir la mejor combinación con el objetivo de lograr la supresión virológica.

4. CONCLUSIÓN

En conclusión, la elevada resistencia adquirida al VIH-1 en pacientes atendidos en distintas regiones del país, muestra la importancia de disponer/ampliar la cobertura a nivel nacional de pruebas de CV de VIH-1 para identificar tempranamente fallo a TAR y medicamentos óptimos para modificar lo más pronto posible el esquema de ARVs en caso de fracaso confirmado del tratamiento; además de realizar la vigilancia periódica de la farmacoresistencia del VIH-1 en pacientes que reciben TAR, para identificar patrones de

resistencia a nivel poblacional, lo que permitirá hacer intervenciones costo efectivas, a la vez que contribuirá a evitar la transmisión de cepas de VIH-1 resistentes como un impacto positivo en salud pública.

AGRADECIMIENTO

A cada uno de los equipos de las Unidades de Atención Integral del VIH del país, especialmente a Dra. Claudia Ninette Medrano Chiquitó, Dra. María de Lourdes Fong Araujo, Dr. Eduardo Celada y Carmen Sofía Alvarado León por su contribución y apoyo durante el desarrollo de esta investigación.

FINANCIACIÓN

La presente investigación no tuvo financiación.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los investigadores declaran no tener conflicto de interés y tampoco presiones sobre los resultados del estudio.

CONTRIBUCIÓN DE LA AUTORÍA

	Navas, J.S.	Quintana, M.C. Orózcó, N.A.	Méndez, A.M. Mazariegos, C.L. Gómez, A.L.	Cuyuch, G.O. Sajché, G. Del R.	Pinzón, R. Samayoa, A. J.
Participar activamente en:					
Conceptualización	X				
Análisis formal	X	X	X	X	X
Adquisición de fondos					
Investigación	X	X	X	X	X
Metodología	X	X	X	X	X
Administración del proyecto	X				
Recursos	X	X	X	X	X
Redacción –borrador original	X	X	X	X	X
Redacción –revisión y edición	X	X			
La discusión de los resultados	X	X	X	X	X
Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.	X	X	X	X	X

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud [OMS]. 2021. *Farmacorresistencia del VIH*. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance> Consultado: diciembre 2022.
2. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Informe Nacional de la Cascada del Continuo de Atención en VIH. 2018. Guatemala. PDF.
3. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Informe final: Encuesta de resistencia del VIH a los medicamentos antirretrovirales, Guatemala 2015-2016. 2017. Guatemala. Disponible en: <https://www.sica.int/download/?111654>
4. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guía de uso de los Antirretrovirales en personas con VIH y su aplicación profiláctica. 2019. Guatemala. PDF.
5. HIV Drug Resistance Database (HIVdb) Stanford University. Disponible en: <https://hivdb.stanford.edu/> Consultado: mayo 2023.
6. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, Charpentier C, Günthard HF, Paredes R, Shafer RW, Richman DD. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*. 2022 Oct;30(4):559-574. PMID: 36375130; PMCID: PMC9681141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9681141/>
7. REGA HIV-1 Subtyping Tool - Version 3.0. Disponible en: <http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool> Consultado: julio 2023.
8. Mendizábal-Burastero R, Girón-Callejas AC, Rodas-Cruz JA, Pinzón R, Romero ML, Borror E. M, et al. Perfil de resistencia del VIH-1 a anti-retrovirales en pacientes con fallo virológico: Hospital Roosevelt-

- Guatemala 2008-2012. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2013 Dic [citado 2023 May 12]; 30(6): 630-637. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000600010&lng=es. doi: 10.4067/S0716-10182013000600010. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182013000600010&script=sci_abstract
9. Samayoa B, Moller A, Medina N, Arathoon E, Lau-Bonilla D. Evaluación de resistencia genotípica del VIH-1 en pacientes con fallo virológico de Guatemala. *Ciencia Tecnol Salud* [Internet]. 2014 [citado 2023 May 12]; 1(1): 5–12. Disponible en: <https://revistas.usac.edu.gt/index.php/cytes/article/view/11>
 10. Avila-Ríos S, García-Morales C, Garrido-Rodríguez D, Tapia-Trejo D, Girón-Callejas AC, Mendizábal-Burastero R, Escobar-Urías IY, García-González BL, Navas-Castillo S, Pinzón-Meza R, Mejía-Villatoro CR, Reyes-Terán G. HIV-1 drug resistance surveillance in antiretroviral treatment-naive individuals from a reference hospital in Guatemala, 2010-2013. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015 Apr;31(4):401-11. doi: 10.1089/aid.2014.0057. Epub 2014 Oct 27. PMID: 25347163. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25347163/>
 11. González-González M, Correa-Sierra C, Hermida-Álava K, Machado-Díaz A, Gómez-Andrade LF, Castillo-Segovia M, et al. Análisis genético de las mutaciones presentes en las poblaciones virales en pacientes con infección por VIH-1 en Ecuador. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2018 [citado 2023 May 23]; 35(1): 49-61. doi: 10.4067/s0716-10182018000100049. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182018000100049&script=sci_arttext
 12. Afani S A, Gallardo O AM. Resistencia a la terapia antiretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2011 Oct [citado 2023 Oct 04]; 28(5): 461-469. doi:10.4067/S0716-10182011000600011. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000600011
 13. Llibre JM, Santos JR, Clotet B. Etravirina: barrera genética y desarrollo de resistencias [Etravirine: genetic barrier and resistance development]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Dec;27 Suppl 2:32-9. Spanish. doi: 10.1016/S0213-005X(09)73217-3. PMID: 20116626. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X09732173>
 14. Vanegas-Otálvaro D, Acevedo-Sáenz L, Díaz-Castrillón FJ, Velilla-Hernández PA. Resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas. *CES Med.* [Internet]. 2014 Jan [citado 2023 Oct 04]; 28(1): 91-106. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052014000100008
 15. Sluis-Cremer N, Wainberg MA, Schinazi RF. Resistance to reverse transcriptase inhibitors used in the treatment and prevention of HIV-1 infection. *Future Microbiol.* 2015;10(11):1773-82. doi: 10.2217/fmb.15.106. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26517190; PMCID: PMC4813512. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4813512/>
 16. Grupo de estudio del SIDA-SEIMIC (GeSIDA). Documento sobre la utilidad clínica de las resistencias a antirretrovirales. 2018. Grupo de Educación en SIDA (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Julio 2018. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/03/14_DOCUMENTO SOBRE UTILIDAD CLINICA RESISTENCIAS A ANTIRRETROVIRALES.pdf
 17. Zapiola I, Cecchini D, Fernández GS, Martínez M, Rodríguez C, Bouzas MB. Resistencia de HIV-1 a drogas antirretrovirales en gestantes del área metropolitana de Buenos Aires. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2016 Dic [citado 2023 Oct 06]; 76(6): 349-354. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802016000600005&lng=es.
 18. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Departamento de Regulación de los Programas de Atención a las Personas. Programa Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y sida. 2013. Guía de Tratamiento Antirretroviral y de Infecciones Oportunistas en Guatemala 2013. Disponible en: <https://www.mcr-comisca.org/guatemala/767-guia-de-tratamiento-antirretroviral-y-de-infecciones-oportunistas-en-guatemala-2013/file>
 19. Agudelo-Rojas LM, Coral-Orbes MV, Galindo-Orrego X, Mueses-Marín HF, Galindo-Quintero J. Resistencia a la terapia antirretroviral (TAR) en pacientes VIH/SIDA en fracaso terapéutico. *Acta Med Colomb* [Internet]. 2019 Dec [cited 2023 Oct 02]; 44(4): 3-10. Disponible en: <http://www.actamedicolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/1546/628>
 20. Gómez C, Madrigal-Cadavid J, Giraldo PA, Abad JM, Serna JA, Segura Á, et al. Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp.* [Internet]. 2022 Oct [citado 2023 Oct 02]; 46(5): 282-289. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432022000500002&lng=es.