

ARTÍCULO ORIGINAL

Resistencia antirretroviral primaria de HIV-1 en una institución de salud privada de Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Primary HIV-1 Antiretroviral Resistance in a Private Health Care Institution in the City of Buenos Aires, Argentina

Mecozzi, Rosario¹; Garbarello, María Florencia¹; Seoane, Facundo Nahuel¹; Rolan, Martín Andrés¹; Martinuzzo, Marta Elba¹; Medina, Marina Soledad¹.

¹Laboratorio Central, Departamento de Patología Clínica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Mecozzi, Rosario. Laboratorio Central, Departamento de Patología Clínica, Hospital Italiano de Buenos Aires, (C.P.1199). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; mecozzi.rosario@gmail.com

Resumen

Introducción: Las mutaciones se encuentran dentro de las principales causas de falla terapéutica en la infección por HIV-1. Las que están asociadas a resistencia al tratamiento antirretroviral (TARV) pueden aparecer como consecuencia de la presión farmacológica (secundaria) o por infección con virus resistentes (primaria). La prevalencia de resistencia primaria puede clasificarse como alta, moderada o baja según el porcentaje de presencia de mutaciones asociadas a resistencia en la población en estudio. **Objetivos:** Determinar la prevalencia de resistencia antirretroviral primaria (RAVP) para HIV-1 en nuestra institución y evaluar los perfiles de resistencia y mutaciones asociadas. **Materiales y métodos:** se analizaron retrospectivamente estudios genotípicos de resistencia al TARV para HIV-1 del período 2015 - 2022 que pertenecían a pacientes *naïve*. Las mutaciones se encontraban definidas según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (2015-2017) y de la Universidad de Stanford (2018-2022). **Resultados:** Se incluyeron 368 pacientes *naïve*. La RAVP total fue de 19,8%. La tasa de RAVP (mutaciones más frecuentes): a inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa, 15,6% (K103N); a inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa, 4,9% (M41L y M184V) y a inhibidores de proteasa, 4,1% (M46L, M46I, V82A, I54V y K43T). Un 21,9% de los pacientes presentó resistencia a más de un grupo farmacológico. **Conclusiones:** En nuestro país, la información sobre RAVP es limitada. Los niveles de RAVP registrados fueron elevados (19,8%). Los resultados obtenidos permitirían optimizar el TARV contribuyendo al desarrollo de nuevas guías clínicas.

Palabras clave: HIV-1, resistencia antirretroviral, pacientes *naïve*, tratamiento antirretroviral, perfiles de resistencia, mutaciones asociadas.

Abstract

Introduction: HIV genome mutations are the leading cause of therapeutic failure in HIV-1 infections. Mutations associated with resistance to the antiretroviral treatment are either a consequence of an infection with resistant viruses (primary resistance) or a consequence of pharmacological pressure (secondary resistance). Primary resistance prevalence can be classified as high, moderate or low according to the percentage of patients with resistance-associated mutations. **Objective:** The aim of this investigation was to study the prevalence of HIV-1 primary antiretroviral resistance (PAR) at our institution, and to evaluate the resistance profiles and the associated mutations. **Materials and methods:** HIV-1 genotypic resistance studies in naive patients from 2015-2022 were retrospectively analyzed. Mutations were defined according to the criteria of the World Health Organization (2015-2017) and Stanford University (2018-2022). **Results:** A total of 368 naive patients were included. Total PAR was 19.8%. The PAR rate (most frequent mutations) to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors was 15.6% (K103N), that to nucleoside reverse transcriptase inhibitors was 4.9% (M41L and M184V), and that to protease inhibitors was 4.1% (M46L, M46I, V82A, I54V and K43T). Besides, 21.9% of the patients presented resistance to more than one pharmacological group. **Conclusion:** PAR information in Argentina is limited. The PAR levels recorded were high (19.8%). These results could contribute to the development of new clinical guidelines, which would make antiretroviral treatment optimization possible.

Keywords: HIV-1, antiretroviral resistance, naive patients, antiretroviral treatment, resistance profiles, associated mutations.

Introducción

El HIV es el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Es un retrovirus humano que pertenece al género de los lentivirus; tiene la característica de infectar y replicarse en una amplia variedad de células humanas del sistema inmunológico dentro de las que se encuentran los linfocitos T CD4+, el sistema monocito/macrófago y las microglías del sistema nervioso central. Sin embargo, es la infección del linfocito T CD4 la que produce los efectos más nocivos en la respuesta inmunológica.¹

Hasta la fecha, se conocen dos tipos de HIV, de los cuales el HIV-1 es el más extendido en el mundo, mientras que el HIV-2 está más limitado a zonas de África occidental.²

Estudios epidemiológicos realizados en los últimos años en Argentina muestran que la epidemia del HIV-1 presenta un comportamiento similar al de la mayoría de los países de la región, con baja prevalencia en la población general, pero con grupos de la población altamente afectados debido a diversos factores de vulnerabilidad. Según datos del año 2018, se estima que 139 mil personas se encuentran infectadas con este virus en Argentina, de las cuales el 17% desconoce su diagnóstico. Cada año se registran 5800 casos nuevos que presentan una razón hombre/mujer de 2,1:1 y una mediana de edad de 32 años para los hombres y 33 para las mujeres.²

La terapia antirretroviral de gran actividad (HAART), definida como “la combinación de al menos tres fármacos antirretrovirales con actividad contra el HIV”, es considerada uno de los avances médicos más importantes en los últimos 12 años.³

Dentro de la HAART, existen seis grandes grupos de antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV: inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR); inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR); inhibidores de proteasa (IP); inhibidores de fusión; antagonistas de CCR5 e inhibidores de integrasa.³

En los países desarrollados, se han logrado grandes progresos en el manejo de la infección por HIV con la aparición de la HAART, lo que se reflejó en una reducción notable de las tasas de morbilidad y mortalidad, y por lo tanto, en una mejor calidad de vida de los pacientes con HIV. Lamentablemente, una de las principales causas de fracaso en el tratamiento antirretroviral es la aparición de resistencias.⁴

El desarrollo de resistencia se asocia con mayor frecuencia al fracaso del tratamiento antirretroviral (TARV) impidiendo la supresión de la replicación viral y aumentando la mortalidad. La resistencia se considera secundaria (o adquirida) cuando la aparición de mutaciones ocurre bajo la presión de selección ejercida en el transcurso del tratamiento con drogas antirretrovirales, y primaria (o transmitida) cuando es debida a la presencia de mutaciones relevantes en un paciente que no ha sido expuesto a drogas previamente. La resistencia primaria se origina principalmente por transmisión de cepas resistentes de un paciente con resistencia secundaria a pacientes *naïve* de exposición a antirretrovirales.⁵

La prevalencia de resistencia antirretroviral primaria (RAVP) en una determinada población depende de numerosos factores, entre ellos, el grado de exposición a antirretrovirales de la misma familia, la prevalencia de resistencia secundaria en pacientes con conductas de riesgo y el grado de transmisión y estabilidad de las variantes resistentes.⁵

La estimación de frecuencia de RAVP puede variar entre estudios debido a diferencias en la población estudiada y la base de datos de mutaciones de referencia utilizada. Se considera que la prevalencia de resistencia primaria es alta cuando más del 15 % de las muestras estudiadas presentan mutaciones, moderada cuando este valor oscila entre 5-15 % y baja cuando es menor del 5 %. La realización del estudio genotípico de resistencia basal se recomienda cuando los niveles superan el 5 % en una determinada población.⁵

La prevalencia de resistencia antirretroviral transmitida en individuos de países de altos ingresos se encuentra en un rango de 7 % a 14 %.⁶ En países de medianos y bajos ingresos, a medida que aumenta la cobertura de tratamiento antirretroviral, se observan incrementos de los niveles de resistencia primaria de bajos a moderados. En nuestro país, la información sobre RAVP es limitada. Considerando que dicha resistencia se asocia con fracaso del tratamiento antirretroviral, es de interés la vigilancia epidemiológica de la misma en diferentes poblaciones (y con diferentes coberturas de salud) con el fin de optimizar la elección de los esquemas de tratamiento de primera línea.⁵

En Estados Unidos y Europa, se llevan a cabo de forma rutinaria testeos para evaluar la RAVP, sin embargo, en la mayoría de los países de recursos limitados, esto no sucede.⁷

Las mutaciones genéticas del virus del HIV que generan resistencia a drogas no solo limitan severamente las opciones de tratamiento para nuevos pacientes, sino que también aceleran el fracaso del tratamiento a causa de un uso inadecuado de recursos médicos. La evaluación rutinaria de la resistencia primaria es necesaria para determinar la aparición y propagación de las mutaciones genéticas que generan resistencia.⁷

El objetivo de este estudio fue estimar la frecuencia de resistencia antirretroviral primaria en pacientes de nuestra institución y evaluar los perfiles de resistencia y mutaciones asociadas, con el fin de proporcionar información sobre las pautas de la terapia para el HIV-1.

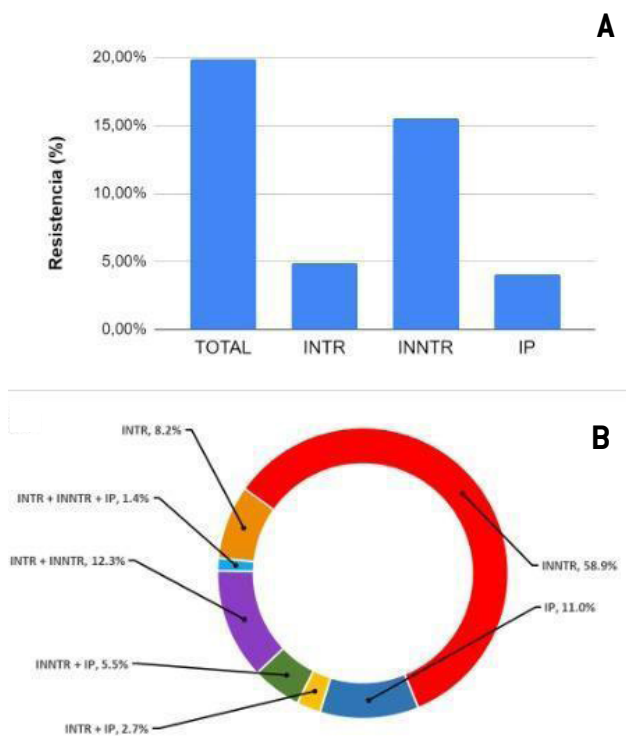
Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo en una institución de salud privada de CABA. Se analizaron estudios de resistencia genotípica a drogas antirretrovirales para el tratamiento de HIV-1 comprendidos entre 2015 y 2022.

Los criterios de inclusión fueron ser pacientes con infección por HIV confirmada cuyo estudio genotípico de resistencia se hubiera realizado previamente a la exposición a drogas antirretrovirales (pacientes *naïve*). Los criterios de exclusión fueron ser pacientes que: hubieran recibido trata-

Figura 1. Prevalencia y distribución de resistencia antirretroviral primaria.



► A) Prevalencia de RAVP global e individualizada por grupo farmacológico; B) Distribución de RAVP; RAVP, resistencia antirretroviral primaria; INTR, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa; IP, inhibidores de proteasa.

miento previo; hubieran sido derivados de otras instituciones; no hubieran presentado datos suficientes para poder evaluar la administración previa de terapia antirretroviral en los registros clínicos informatizados; hubieran presentado problemas en la toma o procesamiento de la muestra.

La caracterización de la exposición o no del paciente a tratamiento previo se realizó por medio de los registros clínicos informatizados de la institución.

Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) del Hospital Italiano de Buenos Aires y autorizado por la Dirección Médica de dicha institución (Protocolo CEPI N° 6667 / Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires (PRIISA BA) N° 9254).

Toma de las muestras y determinación de mutaciones asociadas a resistencia al TARV

Se recolectaron 10 ml de sangre periférica con anticoagulante EDTA al 10 %. Las muestras se centrifugaron a 2500 revoluciones por minuto (rpm) durante 10 minutos para separar el plasma, el cual fue almacenado en freezer a -70°C hasta su procesamiento.

Para el estudio genotípico, se extrajo el ARN viral a partir de 1 ml de muestra de plasma con EDTA mediante el empleo

de MagNA Pure Compact RNA Isolation Kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), según las especificaciones del fabricante. El ARN extraído fue conservado a -70°C hasta la amplificación.

A partir de los ácidos nucleicos extraídos, se procedió a realizar la transcripción reversa, seguida de la primera reacción de la PCR anidada con los cebadores específicos HI Fext-1 y HI Rext-1 (diseñados por el Servicio de Biología Molecular del Laboratorio Central del HIBA) mediante una mezcla de enzimas capaces de llevar a cabo ambos procesos en una misma reacción (Qiagen® One step RT-PCR Kit, Qiagen®, Hilden, Alemania). La secuencia y localización del sitio de hibridación de los cebadores utilizados en la primera reacción es la siguiente: HI Fext-1: 5'- CCT AGR AAA AAG GGC TGT TGG AAA TGT G -3' y HI Rext-1: 5'- TCT GTT AAT TGT TTT ACA TCA TTA GTG TGG GCA -3'.

Luego, se realizó una segunda reacción de amplificación con los cebadores internos HI Fint-1 y HI Rint-1 (diseñados por el Servicio de Biología Molecular del Laboratorio Central del HIBA), cuya secuencia es la siguiente: HI Fint-1: 5'- AGA CAG GCT AAT TTT TTA GGG AAA RT -3' y HI Rint-1: 5'- TGG CTC TTG ATA AAT TTG ATA TGT CCA -3'.

El tamaño esperado del producto de PCR es de 1514 pares de bases (pb) y abarca el extremo 3' del gen gag, la región viral codificante completa de la proteasa viral y las primeras 345 pb del gen de la transcriptasa reversa.

Los productos de amplificación se visualizaron con luz ultravioleta luego de una corrida electroforética en gel de agarosa al 2,0%, y fueron purificados mediante el empleo del equipo comercial ExoSAP-IT® (Applied Biosystems, Foster City, Estados Unidos), según especificaciones del fabricante. Finalmente, los productos obtenidos tras la amplificación de ácidos nucleicos se sometieron a una secuenciación nucleotídica bidireccional mediante el empleo del secuenciador automático ABI 3500 (Applied Biosystems, Foster City, Estados Unidos) disponible en el Laboratorio de Secuenciación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

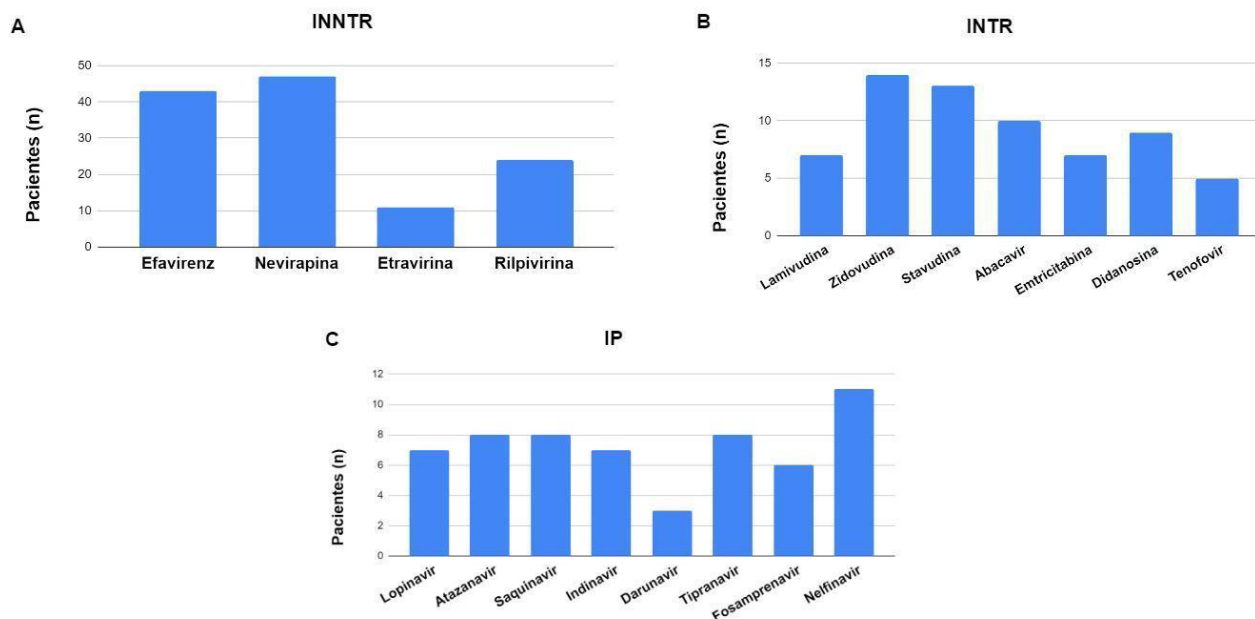
Las secuencias se analizaron utilizando el *software* Chromas PRO para la visualización y determinación de la calidad de las mismas. Una vez analizadas las secuencias se compararon con la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (estudios realizados desde 2015 a 2017) o con la base de datos de la Universidad de Stanford (estudios realizados desde 2018 a 2022) para determinar si las variantes de secuencia halladas en las muestras coincidían con variantes reportadas como causantes de resistencia natural a la HAART.

Los datos de perfiles de resistencia y mutaciones asociadas se analizaron confeccionando una base de datos, utilizando Oracle Express 12 y consultando la misma mediante Oracle Developer versión 19.2.1.247.

Resultados

Se incluyeron 368 estudios de pacientes *naive*, de los cuales el 14,9% correspondía a mujeres (de entre 18 y 69 años

Figura 2. Perfil de resistencia antirretroviral primaria en pacientes: inhibidores de retrotranscriptasa e inhibidores de proteasa.



► A) Pacientes que presentan RAVP a los distintos fármacos que componen el grupo de los INNTR; B) Pacientes que presentan RAVP a los distintos fármacos que componen el grupo de los INTR; C) Pacientes que presentan RAVP a los distintos fármacos que componen el grupo de los IP, RAVP, resistencia antirretroviral primaria; INNTR, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa; INTR, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa; IP, inhibidores de proteasa.

de edad) y el 85,1 %, a hombres (de entre 16 y 73 años de edad). Del total de pacientes incluidos, 73 (19,8 %) presentaron resistencia a al menos uno de los grupos de antirretrovirales evaluados (Figura 1A). Del total de pacientes, 18 (4,9 %) presentaron resistencia a INTR, 57 (15,5 %) presentaron resistencia a INNTR y 15 (4,1 %) pacientes, a IP. No se evaluaron resistencias a los inhibidores de integrasa por no contar con estudios genotípicos que permitieran detectarlas.

De los 73 pacientes con resistencia *naive*, 21,9 % presentaron resistencia a más de un grupo farmacológico evaluado. La distribución de las resistencias obtenidas por grupo farmacológico se muestra en la Figura 1B. La distribución obtenida para INNTR se muestra en la Figura 2A. Las mutaciones más frecuentemente halladas para resistencia a INNTR fueron K103N (31,3 %), V106I (8,3 %) y E138A (4,2). La totalidad y frecuencia de las mutaciones asociadas a disminución de la sensibilidad para este grupo farmacológico se encuentran en la Figura 3A.

En cuanto a los fármacos de primera generación del grupo de los INNTR, 43 pacientes presentaron resistencia a efavirenz, de los cuales el 100 % presentó resistencia de forma conjunta con nevirapina. Todos los pacientes mostraron al menos una mutación descrita como asociada a resistencia en bloque; las más frecuentes fueron K103N, Y181C y P225H.

En relación con los fármacos de segunda generación de este grupo, se contabilizaron 11 pacientes con resistencia a etravirina, de los cuales 10 presentaron resistencia con-

junto con rilpivirina. Todos los pacientes presentaron al menos una mutación descrita como asociada a resistencia en bloque, de las cuales las más frecuentes fueron Y181C y K101E.

En aquellos pacientes que presentaron resistencia a INNTR de primera generación, el 91,5 % desarrolló resistencia en bloque, mientras que en el caso de los fármacos de segunda generación la resistencia en bloque hallada fue de un 40,0 %.

Se encontraron 9 pacientes (15,8 %) con resistencia a todos los fármacos que integran el grupo farmacológico de los INNTR. Ocho pacientes presentaron 1 única mutación que generaba resistencia en bloque a los 4 fármacos, aunque para todos ellos no fue la misma. Las mutaciones halladas en este grupo de pacientes con resistencia a multidroga fueron las 4 ya mencionadas: Y181V, L100I, K101E e Y181C. Un paciente presentó las mutaciones E138K y V179VD, las cuales, en combinación, otorgan resistencia a efavirenz, nevirapina, etravirina y rilpivirina.

La resistencia hallada para los fármacos del grupo de los INTR se muestra en la Figura 2B. Cabe resaltar que, de 18 pacientes que presentaron resistencia a INTR, solo 5 (27,8 %) de ellos presentaron resistencia a tenofovir.

Las mutaciones más frecuentes halladas para resistencia a INTR fueron M41L (20,8 %), M184V (20,8 %) y T215E (16,7 %). La totalidad y frecuencia de las mutaciones asociadas a resistencia de este grupo se encuentran en la Figura 3B. De los 18 pacientes que presentaron resistencia a INTR, 2 de

ellos mostraron resistencia a multidrogas. Uno de ellos presentó 2 mutaciones asociadas a timidina de tipo 1 (M41L y T215Y) junto con la mutación M184V y el otro paciente presentó la mutación Q151M. La frecuencia hallada para esta última mutación fue de un 0,3% en la población evaluada.

En cuanto a los fármacos de primera generación de este grupo, 14 pacientes presentaron resistencia a zidovudina, de los cuales el 92,9 % evidenció resistencia de forma conjunta con estavudina. La mayoría de los pacientes presentaron alguna mutación que genera resistencia en bloque, siendo la más prevalente la M41L, mientras que otros presentaron mutaciones que no generan resistencia en bloque. En estos casos, la disminución de la susceptibilidad a ambas drogas mencionadas estaba dada por combinación de mutaciones que, individualmente, confieren resistencia a solo una de las dos drogas.

La distribución de la resistencia hallada para cada fármaco de la familia IP se muestra en la Figura 2C, mientras que las mutaciones principales y accesorias asociadas a la resistencia se muestra en las Figuras 3C y 3D.

Discusión

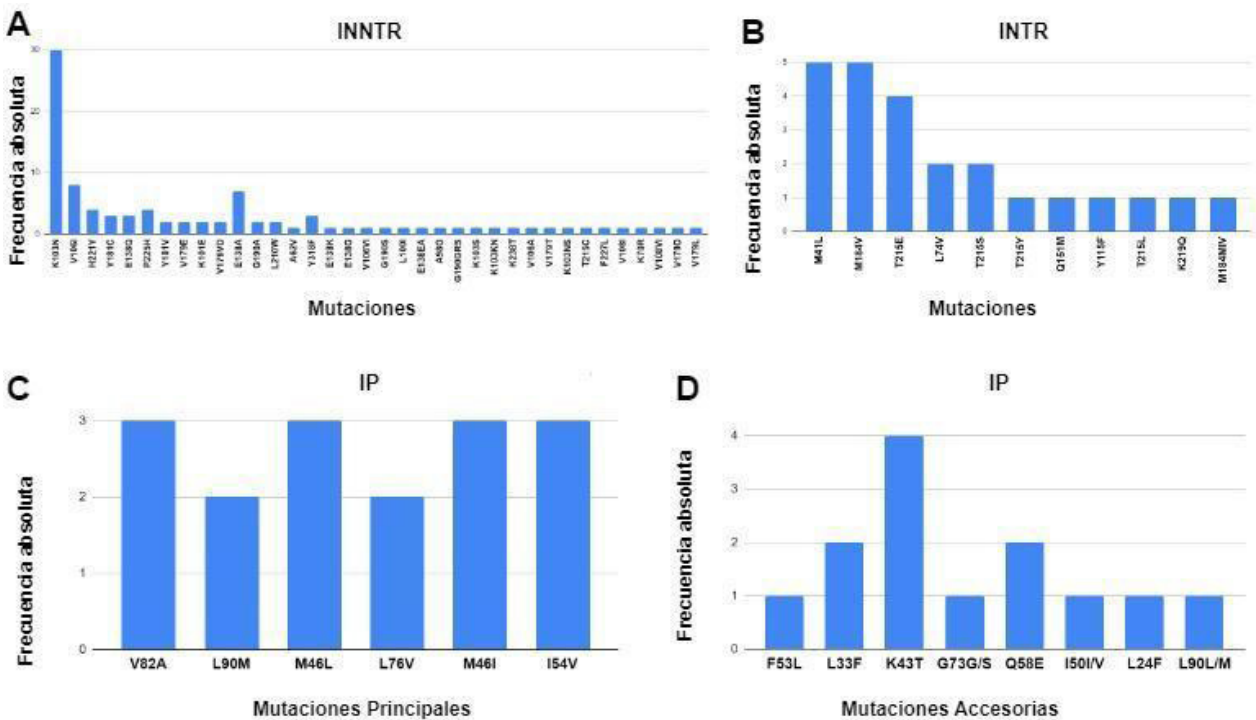
Es muy importante poder realizar un reporte epidemiológico actualizado que permita conocer los niveles de RAVP en la región, dado que posibilita evaluar pautas terapéuticas.

En el presente estudio, del total de pacientes incluidos, 19,8 % presentó resistencia primaria a alguno de los grupos farmacológicos evaluados. Según estos resultados, los niveles de resistencia primaria son considerados elevados en nuestra población, según los criterios de la OMS, lo que refuerza la conveniencia de solicitar el test de resistencia genotípico al inicio del tratamiento antirretroviral.

En la búsqueda bibliográfica realizada no se encontraron estudios regionales actualizados, con población comparable a la de este estudio, que posibiliten cotejar los niveles obtenidos de RAVP total e individual para cada uno de los grupos farmacológicos evaluados. En un estudio de Cecchini y col. realizado con datos de 91 pacientes de un centro privado de Ciudad Autónoma de Buenos Aires en el período de 2011 a 2013, se comunicó un porcentaje de RAVP de 12, 1%, lo cual corresponde a un nivel de resistencia moderada, según los criterios de las OMS.⁵

El estudio de McClung y col., publicado por la Universidad de Oxford en el año 2021 incluyó a 747 pacientes de 28 jurisdicciones de Estados Unidos con diagnóstico reciente de HIV entre 2014 y 2018 y reveló un porcentaje de RAVP de 18,9; lo cual corresponde a un nivel de resistencia elevado.⁸ Hace más de diez años, los estudios revelaban que la prevalencia de RAVP registrada en países desarrollados era mayor que en países en vías de desarrollo.⁹ Sin embargo,

Figura 3. Frecuencia absoluta de mutaciones asociadas a la resistencia a inhibidores de retrotranscriptasa e inhibidores de proteasa.



► A) Frecuencia absoluta de mutaciones asociadas a resistencia a INNTR; B) Frecuencia absoluta de mutaciones asociadas a resistencia en INTR; C) Frecuencia absoluta de mutaciones principales asociadas a resistencia en IP; D) Frecuencia absoluta de mutaciones accesorias asociadas a resistencia en IP; INNTR, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa; INTR, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa; IP, inhibidores de proteasa.

los resultados obtenidos en este estudio revelan niveles de resistencia semejantes a los hallados en un país desarrollado. Esto podría ser explicado por el aumento en el acceso al TARV, con un consecuente incremento de los niveles de RAVP en nuestra región.

En este estudio, el grupo farmacológico que presentó mayores niveles de RAVP fue el de los INNTR, lo cual puede justificarse con base en la baja barrera genética de este grupo. El grupo farmacológico con menores niveles de resistencia primaria obtenida fue el de los IP, cuya barrera genética es más elevada que la de los INNTR y los INTR.¹⁰

A pesar de que la barrera genética para INTR e INNTR es baja, los niveles de resistencia para el primer grupo farmacológico fueron muy inferiores a los de los registrados para el segundo grupo.

En el estudio de McClung y col., el grupo farmacológico que presentó mayores niveles de resistencia antirretroviral primaria fue el de los INNTR (12,0%), mientras que los niveles de resistencia para los INTR e IP fueron inferiores (6,9% y 4,2%, respectivamente).⁸ En un metaanálisis de Guo y col., que incluyó literatura publicada entre 2008 y 2021, el grupo farmacológico que presentó mayores niveles de RAVP también fue el de los INNTR (5,7%), mientras que los niveles de resistencia para los INTR e IP también fueron menores (3,4% y 3,3%, respectivamente).⁷

Las mutaciones asociadas a resistencia para INTR, especialmente aquellas que reducen el *fitness* viral (como la M184V), tienden a desaparecer gradualmente. En un estudio de cohortes realizado en el marco de la Federación Suiza de SIDA, se halló que las variantes minoritarias que poseían la mutación M184V se encontraban en un 2,5% para pacientes con infección crónica y en un 8,2% en pacientes con infección aguda y/o reciente.¹¹ El método de secuenciación por Sanger empleado en este estudio no detecta aquellas variantes presentes en menos de un 20,0% de la población viral, con lo cual, los niveles de resistencia a INTR, podrían encontrarse subestimados. Esta información se considera sumamente relevante, ya que los consensos actuales de HAART en nuestro país recomiendan el uso de dos INTR asociados a otro inhibidor de alta barrera genética, lo cual podría llevar al fracaso terapéutico, si las variantes minoritarias no son detectadas.¹²

En este estudio se empleó la base de datos de la OMS para la evaluación de las secuencias genotípicas entre 2015 y 2017 y la base de datos de la Universidad de Stanford para la evaluación de las secuencias genotípicas entre 2018 y 2022. Previo al empleo de la base de datos de la Universidad de Stanford, se realizó un estudio de correlación donde se compararon las dos bases de datos con el fin de evaluar las discrepancias entre ellas. El resultado de la evaluación arrojó un 98,2% de concordancia clínica con lo cual se considera que el empleo de las dos bases de datos es apto para el análisis de las secuencias genotípicas. Por otro lado, es importante mencionar que las bases de datos se actualizan constantemente, lo cual se considera una li-

mitación en estudios de tipo retrospectivo.

En este estudio, hallamos un 21,9% de pacientes que presentaron resistencia a más de un grupo, siendo la resistencia conjunta a INNTR e INTR la más prevalente.

El grupo de drogas que evidenció mayor disminución de la susceptibilidad fue el de los INNTR. Nevirapina fue la droga que mostró niveles más elevados de resistencia, mayoritariamente combinada con resistencia a efavirenz, debido a la presencia de mutaciones que confieren resistencia en grupo, siendo las más prevalente la K103N. Por otro lado, un 15,8% de los pacientes con mutaciones asociadas a resistencia a INNTR presentó disminución de la susceptibilidad a todas las drogas evaluadas de este grupo farmacológico. Es importante mencionar que la mutación K103N no fue hallada en ninguno de estos 9 pacientes, a pesar de haber sido la mutación más frecuente en pacientes de nuestra población con resistencia al grupo de los INNTR.

En el caso de los INTR, el 77,8% de los pacientes presentó resistencia a la zidovudina, la droga con mayores niveles de resistencia en este grupo farmacológico, seguida por la estavudina, la cual presentó resistencia en el 72,2% de los pacientes. Lo anterior resulta esperable teniendo en cuenta que la zidovudina fue una de las drogas más ampliamente empleadas en nuestro país en los esquemas de tratamiento de primera línea hace más de diez años.¹³ El empleo de zidovudina induce mutaciones (como la M41L) que provocan la pérdida de susceptibilidad a otros fármacos.¹⁰ Teniendo en cuenta que, en nuestra población, la mutación M41L es una de las principales mutaciones asociadas a pérdida de la susceptibilidad a INTR, resulta esperable que los niveles de resistencia para estavudina sean similares a los hallados para zidovudina.

El análisis de mutaciones mostró que siete pacientes poseían mutaciones asociadas a timidina (TAM). Cinco pacientes presentaron la mutación M41L (tipo TAM1), un paciente presentó la mutación T215Y (tipo TAM1) y uno, la mutación K70R (tipo TAM2). Por otro lado, dos pacientes presentaron mutaciones que pueden generar multiresistencia. Uno de ellos presentó la mutación K219Q y el otro, la Q151M. En este último caso, el paciente también presentaba una mutación de tipo TAM 1 con lo cual tenía susceptibilidad disminuida a todas las drogas del grupo.

La RAVP a tenofovir fue muy baja (1,4%) en la población evaluada, por lo que se destaca esta droga como alternativa dentro del grupo de los INTR. Por otro lado, resulta interesante resaltar que ninguno de los pacientes con resistencia a tenofovir presentó la mutación K65R.

En el caso de los IP, el fármaco que presentó mayores niveles de resistencia fue el nelfinavir. La disminución de la susceptibilidad a esta droga puede darse por acumulación de mutaciones o por la sola presencia de la mutación D30N, por lo que los niveles de resistencia suelen ser mayores con respecto a las otras drogas que conforman el grupo.¹⁴ Sin embargo, en este estudio, ninguno de los pacientes con resistencia a nelfinavir presentó dicha mutación.

La droga con menores niveles de RAVP dentro del grupo fue darunavir, lo cual resulta lógico, ya que es el fármaco con mayor barrera genética dentro del grupo.¹⁵

En una encuesta realizada al Servicio de Infectología de nuestra institución, identificamos los fármacos analizados en este estudio, que son habitualmente empleados como terapia de primera línea, los cuales corresponden a lamivudina, tenofovir, emtricitabina y darunavir. Dentro del grupo de pacientes incluidos en este estudio, un 3,5 % presentó RAVP a alguno de estos fármacos, lo cual corresponde a un nivel de resistencia bajo. Debido a lo anterior, consideramos que las guías de práctica clínica empleadas actualmente en nuestra institución son adecuadas para los niveles de resistencia que se registraron.

Finalmente, este estudio ha permitido conocer el perfil de RAVP en pacientes *naive* en nuestra institución identificando las mutaciones más frecuentes y su probable impacto en la aparición de resistencia. Estos resultados permitirían optimizar y contribuir al desarrollo de futuras nuevas guías clínicas para el HAART en nuestro establecimiento.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer ningún conflicto de interés.

Referencias Bibliográficas

- Fanale-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(1):5–6. doi: 10.1590/s0021-25712010000100002
- Boletín sobre el VIH, sida e ITS en Argentina N° 36, 2019. Dirección de SIDA, ETS, Hepatitis y TBC. Ministerio de Salud de la Nación. [Internet]. [Consultado abr 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-el-vih-sida-e-its-en-la-argentina-ndeg-36>
- Ryom L, Boesecke C, Bracchi M, Ambrosioni J, Pozniak A, Arribas J, et al. Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0. *HIV Med*. 2018;19(5):309–15. doi: 10.1111/hiv.12600
- Yerly S, Calmy A. Time to overcome pretreatment HIV drug resistance. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):239–40. doi: 10.1016/s1473-3099(17)30709-0
- Cecchini D, Castillo S, Vecchio C, Sandoval C, Cabral L, Rodríguez Iantorno P, et al. Primary HIV resistance in Buenos Aires metropolitan area. *Medicina (B Aires)*. 2015;75(3):163–8.
- Lodi S, Günthard HF, Gill J, Phillips AN, Dunn D, Vu Q, et al. Effectiveness of transmitted drug resistance testing before initiation of antiretroviral therapy in HIV-positive individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82(3):314–20. doi: 10.1097/QAI.0000000000002135
- Guo C, Wu Y, Zhang Y, Liu X, Li A, Gao M, et al. Transmitted drug resistance in antiretroviral therapy-naïve persons with acute/early/primary HIV infection: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:718763. doi: 10.3389/fphar.2021.718763
- McClung RP, Oster AM, Ocfemia MCB, Saduvala N, Heneine W, Johnson JA, et al. Transmitted drug resistance among human immunodeficiency virus (HIV)-1 diagnoses in the United States, 2014-2018. *Clin Infect Dis*. 2022;74(6):1055–62. doi: 10.1093/cid/ciab583
- Jordan MR, Bennett DE, Wainberg MA, Havlir D, Hammer S, Yang C, et al. Update on World Health Organization HIV drug resistance prevention and assessment strategy: 2004-2011. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 4(suppl 4):S245-9. doi: 10.1093/cid/cis206
- Afani S Alejandro, Gallardo O Ana M. Resistencia a la terapia antirretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev. chil. infectol*. 2011;28(5): 461-469. doi: 10.4067/S0716-10182011000600011
- Ambrosioni J, Sued O, Nicolas D, Parera M, López-Diéguez M, Romero A, et al. Trends in transmission of Drug Resistance and prevalence of non-B subtypes in patients with acute or recent HIV-1 infection in Barcelona in the last 16 years (1997-2012). *PLoS One*. 2015;10(6):e0125837. doi: 10.1371/journal.pone.0125837
- Sociedad Argentina de Infectología. Actualización 2021 del VII Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. [Internet]. [Consultado feb 2023]. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1512-actualizacion-2021-del-vii-consenso-argentino-de-terapia-antirretroviral>.
- Bissio E. Análisis de la utilización de fármacos antirretrovirales en el ámbito público en Argentina. *Actualizaciones en SIDA*. 2011;19(72):52-64.
- Afani S A, Orellana R L, Duarte J P, Acevedo M W, Morales B O, Wolff R M, et al. Resistance to anti-retroviral therapy in Chilean patients with HIV-1 from 2002 to 2005. *Rev Med Chil*. 2007;135(10):1237–44. doi: S0034-98872007001000002
- Libre JM. Desarrollo de darunavir en todo el espectro de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36:3–9. doi: 10.1016/s0213-005x(18)30391-4



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional. Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.