



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**PERFIL GENÓMICO DE RESISTENCIA A MEDICAMENTOS
ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS
DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA/SÍNDROME DE
INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA CON FALLA VIROLÓGICA EN
UN HOSPITAL DE NIVEL III - LIMA, PERÚ; 2017 - 2023**

GENOMIC PROFILE OF RESISTANCE TO ANTIRETROVIRAL DRUGS IN
PATIENTS INFECTED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY
VIRUS/ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME WITH
VIROLOGICAL FAILURE IN A LEVEL III HOSPITAL - LIMA,
PERU; 2017 – 2023

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

AUTORES

Sebastian Raymundo Manuel Romero Palomino

Luz Mariana Ortiz Villegas

ASESORA

Frine Samalvides Cuba

Lima - Perú
2024

JURADO

Presidente: Dr. Juan Ignacio Echevarria Zarate
Vocal: Dra. Elsa Violeta Gonzalez Lagos
Secretario: Dr. Eddie Alessandro Angles Yanqui

Fecha de Sustentación: 22 de marzo del 2024

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TESIS

ASESOR

Dra. Frine Samalvides Cuba

Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas

ORCID: 0000 – 0001 – 6782 - 2488

DEDICATORIA

El presente trabajo se lo dedicamos a nuestros familiares, en especial a nuestros padres por el apoyo incondicional y guía en este largo camino.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos especialmente a nuestra asesora, la Dra. Frine Samalvides Cuba, por todas sus enseñanzas y apoyarnos continuamente. Además, agradecemos al Hospital Nacional Cayetano Heredia por facilitarnos el desarrollo del presente estudio.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo fue autofinanciado.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

PERFIL GENÓMICO DE RESISTENCIA A MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA/SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA CON FALLA VIROLÓGICA EN UN HOSPITAL DE NIVEL III - LIMA, PERÚ; 2017 - 2023

GENOMIC PROFILE OF RESISTANCE TO ANTIRETROVIRAL DRUGS IN PATIENTS INFECTED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS/ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME WITH VIROLOGICAL FAILURE IN A LEVEL III HOSPITAL - LIMA, PERÚ; 2017 – 2023

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES

Sebastian Raymundo Manuel Romero Palomino

Luz Mariana Ortiz Villegas

ASESORA

Frine Samalvides Cuba

Lima - Perú
2024

PERFIL GENÓMICO DE RESISTENCIA A MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA/SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA CON FALLA VIROLÓGICA EN UN HOSP

ORIGINALITY REPORT

23%	22%	5%	4%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	repositorio.upch.edu.pe Internet Source	5%
2	hdl.handle.net Internet Source	1%
3	iris.paho.org Internet Source	1%
4	www.researchgate.net Internet Source	1%
5	1library.co Internet Source	1%
6	www.slideshare.net Internet Source	1%
7	issuu.com Internet Source	1%
8	idoc.pub Internet Source	

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
I. Introducción	1
II. Objetivos	9
III. Materiales y métodos	10
IV. Resultados	17
V. Discusión	22
VI. Conclusiones	29
VII. Referencias bibliográficas	30
VIII. Tablas, gráficos y figuras	36

RESUMEN

Antecedentes: La resistencia a antirretrovirales es un problema global en ascenso, identificar los genes de resistencia en pacientes con infección por el VIH/SIDA que desarrollan falla virológica posibilita un manejo adecuado. **Objetivos:** Determinar el perfil genómico de resistencia a antirretrovirales en pacientes con VIH/SIDA y falla virológica así como explorar factores demográficos y clínicos asociados, en un hospital de nivel III-1, Lima-Perú. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo con análisis de base de datos secundaria; se incluyeron a todos los pacientes con infección por el VIH/SIDA y falla virológica con resultado de prueba de genotipificación. Las mutaciones de resistencia, así como los factores epidemiológicos y clínicos fueron recopilados en una base de datos de Microsoft Excel y analizados utilizando el Odds Ratio y su respectivo IC95%. **Resultados:** Se identificaron 71 pacientes con diagnóstico de falla virológica con resultado de prueba de genotipificación, la media de edad fue de 41.47 ± 10 años, el 70.72% eran varones y el 56.76% eran heterosexuales. La mediana de Carga Viral y de CD4 fueron de 69 350 copias/mL y 243 cel/mm³ respectivamente. Los genes de resistencia a INTR estuvieron presentes en un 82.1%, y las mutaciones para los INNTR en el 76.1%. El 74.32% (n=55) de los pacientes presentaban genes de resistencia a 2 familias de antirretrovirales. **Conclusiones:** Los pacientes fueron principalmente varones de 20-30 años, heterosexuales. La mediana de carga viral fue: 69350 copias/mL y de CD4: 243 cel/mm³. Se asociaron la edad >25, género masculino y >5 parejas sexuales con resistencia. Las mutaciones más comunes fueron: M184V y K103N.

Palabras clave: VIH, SIDA, resistencia antirretroviral, falla virológica.

ABSTRACT

Background: Antiretroviral resistance is a rising global issue. Identifying resistance genes in HIV/AIDS patients who develop Virological Failure enables appropriate management. **Objective:** To determine the genomic profile of antiretroviral resistance in HIV/AIDS patients with virological failure and explore associated demographic and clinical factors in a level III-1 hospital in Lima, Peru.

Materials and methods: Observational, retrospective, and descriptive study with secondary database analysis; all HIV/AIDS patients with virological failure and genotyping test results were included. Resistance mutations, along with explored epidemiological and clinical factors, were collected in an Excel database and analyzed using Odds Ratio and respective 95% CI. **Results:** 71 patients with virological failure and genotyping test results were identified; mean age was 41.47

\pm 10 years, 70.72% were males, and 56.76% were heterosexuals. Median Viral Load and CD4 count were 69,350 copies/mL and 243 cells/mm³, respectively.

INTR resistance genes were present in 82.1%, and NNTR mutations in 76.1%. 74.32% (n=55) of patients exhibited resistance mutations to 2 antiretroviral families.

Conclusions: The patients were mainly males aged 20-30, heterosexual. The median viral load was 69350 copies/mL, and CD4 count was 243 cells/mm³.

Age >25, male gender, and >5 sexual partners were associated with resistance. The most common mutations were M184V and K103N.

Keywords: HIV, AIDS, Antiretroviral resistance, virological failure.

1. INTRODUCCIÓN

Desde sus inicios en la década de los 80, la pandemia del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se ha convertido en un relevante desafío para la Salud Pública tanto a escala global como nacional, persistiendo hasta la actualidad. El VIH pertenece a la familia de los retrovirus; existen dos tipos, el VIH tipo 1 que es el más virulento y expandido alrededor del mundo; y el VIH tipo 2, diferente en cuanto a estructura genómica, antigenicidad y se limita sobre todo a África occidental (1)(2). Desde el inicio de la pandemia, aproximadamente 85.6 millones de personas (64.8 a 113 millones) han sido infectadas con el VIH y se estima que alrededor de 40.4 millones de personas (32.9 a 51.3 millones) han fallecido por enfermedades relacionadas al VIH/SIDA (3). A nivel mundial en el 2022, según el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (por sus siglas en inglés United Nations Acquired Immunodeficiency Syndrome-UNAIDS), 39 millones de personas (33.1 a 45.7 millones) vivían infectadas con el VIH; además, la incidencia de nuevas infecciones por año fue entre 1 a 1.7 millones de personas (3). En América Latina, 2.2 millones de personas (2 - 2.5 millones) viven infectadas con el VIH; desde el 2010 hubo un incremento del 8% en nuevas infecciones por el VIH y una disminución del 32% en la mortalidad por enfermedades relacionadas al SIDA (4). En el caso del Perú, según el reporte de la Situación Epidemiológica del VIH-SIDA del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC - Perú), desde el año 2014 al 2022 se ha reportado 71.165 casos de personas infectadas por el VIH y 13.446 en estadio SIDA (5). Para el año 2022, se estima

que 105 795 personas (IC 95% 85 560 – 129 059) vivían con la infección por VIH (6). En el año 2020, la UNAIDS plantea el objetivo: “95-95-95”, consiste en que el 95% de personas infectadas con el VIH conozcan su diagnóstico, el 95% de personas con el diagnóstico reciban un tratamiento antirretroviral y el 95% de las personas en tratamiento tenga supresión viral para el año 2025 (7).

Las vías de transmisión del virus son la sexual, parenteral y perinatal (1). Luego del ingreso del virus a la sangre, la replicación viral en los linfocitos T CD4+ activados es rápida, generando un aumento de la carga viral en sangre; en este momento los pacientes pueden cursar asintomáticos o presentar el Síndrome Retroviral Agudo, que se define como la presencia de mayor o igual a 3 signos o síntomas en los que se incluyen: fiebre, cefalea, adenopatías, mialgias, artralgias, fatiga, faringitis, úlcera genital u oral, anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, diarrea, odinofagia, erupción cutánea, candidiasis vaginal u oral o síntomas neurológicos (8)(9). Esta primera fase aguda se continúa de una fase crónica, con una reducción progresiva en el número de linfocitos T CD4 producto de la replicación viral, aproximadamente entre 50 a 100 cel/uL por año. La fase crónica puede o no estar asociada con el desarrollo del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (1)(2), el cual se caracteriza por una disminución severa de la inmunidad mediada por células y vuelve a la persona susceptible a diferentes infecciones oportunistas y complicaciones. Este síndrome se define con un conteo de células T CD4+ <200 cel/uL o la presencia de condiciones definidoras de SIDA (10), enfermedades que se presentan en un estado de inmunosupresión severo, tales como infecciones bacterianas, fúngicas, virales, parasitarias, neoplasias malignas y afecciones generalizadas., como lo son *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*,

Citomegalovirus, *Cryptosporidium*, Sarcoma de Kaposi, entre otras (11). En promedio, la progresión desde el contagio hasta el estadio SIDA demora entre 8 a 10 años (1); sin embargo, un escaso porcentaje pueden presentarse con una progresión muy rápida o progresión lenta llamada controladores de élite (12).

La aparición del Tratamiento Antirretroviral (TARV) ha cambiado el curso natural de la enfermedad; el objetivo primario del TARV es reducir la morbi-mortalidad, dado que reprime la replicación viral y mantiene el nivel de CV en sangre por debajo del límite de detección, con lo cual aumenta el número de linfocitos T CD4, reduciendo el riesgo de infecciones oportunistas, complicaciones y progresión a estadio SIDA; así mismo, se ha evidenciado que el TARV reduce la carga viral en secreciones genitales, reduciendo el riesgo de transmisión por vía sexual y perinatal (13)(14). Según el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, se estima que aproximadamente el 76% (65-89%) de pacientes con infección por VIH a nivel mundial reciben TARV (3). En cuanto a América Latina se estima que el 72% (64-80%) de pacientes con infección por el VIH contaban con cobertura antirretroviral para el año 2022 (4). En nuestro país, se estima que aproximadamente el 84% de los pacientes infectados por el VIH se encuentran en tratamiento antirretroviral (15). Los medicamentos antirretrovirales actúan inactivando distintos procesos en la replicación del virus o la unión de este a sus células diana; existen 6 tipos de fármacos antirretrovirales aprobados para su uso en la práctica clínica: inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa (INNTR), inhibidores de integrasa (II), inhibidores de proteasa (IP), inhibidores de cápside e inhibidores de CCR5 (16). El estándar de los esquemas actuales se basa en el tratamiento triple

combinado, en el cual se utilicen al menos dos familias distintas de fármacos antirretrovirales (1)(2). Desde el año 2018 la Organización Mundial de la Salud, la Sociedad Europea de Manejo Clínico del SIDA y el Departamento de Salud y Servicios Humanos, recomiendan el uso de esquemas de primera línea basados en la asociación de un inhibidor de integrasa con dos inhibidores de transcriptasa reversa (17). En el año 2004, se aprobó la primera Norma Técnica de Tratamiento Antirretroviral en Adultos en el territorio peruano, la cual señalaba como esquema de primera línea la combinación Zidovudina / Lamivudina / Nevirapina, los dos primeros INTRs y el tercero un INNTR (18); para el año 2014, según la Norma Técnica N-097 del Ministerio de Salud (MINSA) el esquema de tratamiento antirretroviral estaba conformado por Tenofovir / Emtricitabina / Efavirenz; utilizando aún dos INTR y un INNTR (19); este esquema continuó en la Norma Técnica N-097 del año 2018 (20); sin embargo, a partir de la Norma Técnica de Salud N-169-2020 del MINSA, el esquema actual de primera línea es la dosis fija combinada de un inhibidor de integrasa más dos INTR (Dolutegravir / Tenofovir / Lamivudina) (21). La adherencia al tratamiento juega un rol primordial en el control de la pandemia de la infección por el VIH. Según la Norma Técnica, se considera que un paciente es adherente al tratamiento cuando toma de forma adecuada los medicamentos antirretrovirales, es decir, a la hora exacta indicada por el personal de salud; mientras que se considera abandono del tratamiento cuando el paciente no acude por más de 30 días a recibir tratamiento. Una adherencia efectiva al tratamiento antirretroviral conlleva a la reducción de la carga viral en el plasma, conocida como supresión virológica. De acuerdo con el Departamento de Salud de Estados Unidos sobre el Uso de Antirretrovirales en Adultos y Adolescentes con

VIH, la supresión virológica se define cuando la cantidad de RNA viral en la muestra es inferior al límite de detección de la prueba, generalmente establecido en < 200 copias/mL (22). Por otro lado, las Normas Técnicas del 2018 y del 2020 definen como falla virológica cuando después de 6 meses posterior al inicio de TARV no se suprime el nivel de carga viral por debajo de 1000 copias/ml (resistencia transmitida) o cuando un paciente previamente indetectable presenta niveles de carga viral >1000 copias/ml en 2 medidas con intervalo de 6 a 8 semanas (resistencia adquirida) (21)(20). SayedAlinaghi et.al realizaron una Revisión Paraguas para determinar los factores asociados al desarrollo de falla virológica, encontrando que una pobre adherencia, niveles bajos de CD4, carga viral elevada al inicio del TARV y la presencia de coinfecciones son los factores más reportados (13).

La resistencia a ARVs es causada por mutaciones en la secuencia genómica del VIH, que se traduce en cambios estructurales de los objetivos de los ARVs, reduciendo su eficacia parcial o totalmente (23); se ha descrito el desarrollo de resistencia a todos los ARVs, incluidos los más actuales. Actualmente se divide la presencia de resistencia en transmitida o adquirida; se cataloga como resistencia transmitida o primaria a aquella presente en pacientes que no han recibido TARV previamente, pues la cepa de virus infectante ya posee mutaciones que confieren resistencia; por otro lado, la resistencia adquirida o secundaria es aquella que surge en pacientes con exposición previa a TARV, es decir, se desarrolla bajo presión selectiva de los TARV (21)(23)(24). La adherencia juega un rol crucial, puesto que el abandono del tratamiento predispone al desarrollo de resistencia farmacológica en cepas del virus y puede generar falla virológica (25). Un factor importante para

el desarrollo de resistencia es la alta tasa de mutaciones espontáneas por error en la transcriptasa reversa (3×10^{-5}) que genera una alta variabilidad genética (23). El número de mutaciones necesarias para el desarrollo de resistencia se define como “barrera genética”, y resulta diferente para cada fármaco; así tenemos fármacos que tienen una alta barrera genética como la mayoría de IP, que requieren un gran número de mutaciones, mientras que fármacos como Efavirenz o Lamivudina requieren de una sola mutación, es decir, tienen una baja barrera genética (23)(26). A grandes rasgos, existen dos métodos para determinar la presencia de resistencia: examen genotípico y fenotípico. Los exámenes fenotípicos evalúan la replicación *in vitro* del virus bajo distintas concentraciones de fármacos antirretrovirales; la concentración inhibitoria de la replicación viral en un 50% (IC50%) se compara con medidas de referencia para cada medicamento (22). Existen exámenes fenotípicos automatizados que brindan resultados en 2 semanas; sin embargo, son costosos y sus resultados no son específicos para determinar falla virológica (22). Por otro lado, los exámenes moleculares se basan en la amplificación de secuencias genéticas específicas utilizando el método de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), como el gen *pol* (22). Estas pruebas requieren una Carga Viral de al menos 500 - 1000 copias/mL. Respecto a la parte operacional, según la Norma Técnica del MINSA, se solicita la prueba de Genotipificación cuando el paciente se encuentra en TARV y se evidencia fracaso virológico, los genes que se identifican en esta prueba abarcan la resistencia contra los INTR, INNTR, IP e II (21). Este examen se realiza en el Instituto Nacional de Salud, empleando el método de Sanger para el secuenciamiento y la detección de dideoxinucleótidos y su interpretación se realiza con el “HIV Drug Resistance Database - Drug Resistance Summary” de la

Universidad de Stanford (27). La nomenclatura de las mutaciones depende del aminoácido reemplazado en un determinado codón; así la mutación M184V representa que el aminoácido Metionina (M) del codón 184 fue reemplazado en este caso por Valina (V) (23)(28). Cabe mencionar que en escenarios donde la carga viral se encuentra en un rango de 500 a 1000 copias/mL, según la directiva nacional se solicita el genotipo proviral; mientras que en casos con carga viral entre 200 a 500 copias, el Comité de Expertos en Atención Integral del Adulto Infechado por el VIH evalúa la conducta a seguir (21).

La resistencia a antirretrovirales es un problema de salud pública en ascenso (25), por lo cual la Red de Resistencia a Medicamentos contra el VIH de la OMS (por sus siglas en inglés HIV Drug Resistance Network-HIV ResNet), en la última revisión del 2021 recomienda una vigilancia activa a través de la búsqueda laboratorial e investigación (26). En nuestro país, Yabar et.al realizaron un estudio descriptivo transversal para determinar la prevalencia de resistencia transmitida en pacientes con VIH durante los años 2014 - 2015, con una población de 135 pacientes; encontraron una frecuencia de Resistencia Transmitida de 9.8% (n=13), siendo de nivel moderado según la OMS. En su mayoría, las mutaciones de resistencia estaban asociadas a INNTR (29). Soria et. al encontraron un incremento de la resistencia en dos periodos de tiempos distintos: 1% en 2007-2009 y 14% en 2014-2015, lo cual va acorde a lo mencionado por la OMS en su estrategia del 2021 (30)(31). Conocer el perfil de resistencia en cada población resulta necesario para poder guiar estrategias y políticas de acorde al contexto de cada población, por lo cual en el presente estudio se planteó como objetivo determinar el perfil genómico de resistencia a fármacos antirretrovirales en pacientes infectados por el VIH/SIDA

que desarrollaron falla virológica en un hospital de tercer nivel en Lima-Perú, así como explorar las asociaciones entre las características clínicas-epidemiológicas y el desarrollo de resistencia a antirretrovirales.

2. OBJETIVOS

Objetivo Principal:

- Determinar el perfil genómico de resistencia a medicamentos antirretrovirales en pacientes infectados por el VIH/SIDA que presentaron falla virológica en un hospital de nivel III-1 en Lima, Perú, 2017-2023.

Objetivo Secundario:

- Explorar las asociaciones entre las características epidemiológicas y clínicas y el desarrollo de resistencia a las diferentes familias de antirretrovirales.
- Determinar el tiempo entre el inicio del tratamiento antirretroviral hasta el desarrollo de falla virológica para cada familia de antirretrovirales.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio descriptivo, retrospectivo con análisis de base de datos secundaria.

3.2 POBLACIÓN:

Pacientes con diagnóstico de infección por el VIH/SIDA en tratamiento antirretroviral en el Hospital Nacional Cayetano Heredia que cursaron con fracaso virológico y que cuenten con prueba de genotipificación durante el periodo 2017 hasta el 2023.

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de 14 años hasta los 90 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de infección por el VIH/SIDA según las normas técnicas N-169 del 2020 y N-097 del 2018 del MINSA.
- Pacientes con diagnóstico de fracaso virológico según las normas técnicas N-169 del 2020 y N-097 del 2018 del MINSA, en quienes se solicitó prueba de genotipificación.

- **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de fracaso virológico en quienes no se obtuvo resultado de la prueba de genotipificación.

3.3 PODER DEL ESTUDIO

Dado que nuestro objetivo secundario es explorar asociaciones entre los datos epidemiológicos y clínicos con la presencia de genes de resistencia, resulta meritorio explorar el poder de nuestro estudio. Encontramos en la base de datos que el número de pacientes con infección por el VIH desde el año 2017 al 2023 fue de

3877; los pacientes con diagnóstico de falla virológica con prueba de genotipificación fueron 71 (1.90%), mientras que los pacientes no expuestos fueron 3806 (98.09%). Con lo cual la Potencia basada en Aproximación normal y con corrección de continuidad se calculó en 100% (29)(30).

3.4 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

Paciente Infectado por el VIH: Paciente que presente una prueba rápida de detección de anticuerpos para el VIH (tercera generación) y una segunda prueba positiva que incluye una prueba rápida de tercera o de cuarta generación, un ELISA o una prueba confirmatoria (Carga Viral, IFI o Inmunoblot)

Paciente en Estadio SIDA: El Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se define con un conteo de células T CD4+ <200 cel/uL o la presencia de condiciones definidoras de SIDA: infecciones bacterianas, fúngicas, virales, parasitarias, neoplasias malignas y afecciones generalizadas, como lo son *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Citomegalovirus*, *Cryptosporidium*, entre otros.

Falla Virológica: Paciente que cumple al menos una de las siguientes condiciones: (1) No consigue suprimir la CV por debajo de las 1000 copias/mL tras 6 meses de TARV; (2) Paciente con niveles previamente indetectables de CV presenta dos mediciones >1000 copias/mL, con intervalo de 6 - 8 semanas.

Edad: Años cumplidos desde el nacimiento hasta el diagnóstico de falla virológica, se incluirán a los pacientes entre 14 y 90 años, siendo el límite inferior 14 años pues en el Hospital Cayetano Heredia los pacientes menores a 14 años son evaluados por el Servicio de Infectología Pediátrica, los cuales no están incluidos en la base de datos secundaria.

Sexo: Según la OMS, se define como las diferencias biológicas entre el hombre y la mujer, se registrará como: femenino o masculino.

Orientación Sexual: Capacidad de un individuo de sentir atracción emocional, afectiva y sexual por personas del mismo, diferente género o más de un género, además la capacidad de mantener relaciones íntimas o sexuales con estas personas. Se describen tre tipos: heterosexualidad, homosexualidad y bisexualidad.

Número de parejas sexuales: Número de parejas sexuales previo al diagnóstico de falla virológica.

Número de Infecciones de Transmisión Sexual previos: Conjunto de infecciones adquiridas durante un acto sexual. Los agentes etiológicos más frecuentes son: *Treponema pallidum (sífilis)*, *Herpes Virus*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, entre otros. Se obtendrá el número de ITS previos al diagnóstico de falla virológica.

Conteo de CD4: Se define como el número de linfocitos T que expresan el marcador de superficie CD4 en un milímetro cúbico (cel/mm^3), detectado por citometría de flujo, se utilizará el resultado en el momento del diagnóstico de falla virológica.

Carga viral: Se define como el número de copias de ARN del VIH circulante en un mililitro de plasma (copias/ml), se utilizará el resultado en el momento del diagnóstico de falla virológica.

Tiempo de Tratamiento Antirretroviral: Tiempo en meses desde el inicio del tratamiento antirretroviral hasta el diagnóstico de falla virológica. El tiempo de tratamiento registrado es indiferente a la institución en donde se inició.

Esquema de Tratamiento Antirretroviral: Tratamiento antirretroviral tomado por el paciente como esquema inicial hasta el momento del diagnóstico de falla virológica. En la Norma Técnica el esquema de primera línea en la actualidad es Tenofovir / Lamivudina/ Dolutegravir y como esquemas alternativos tenemos: Tenofovir / Lamivudina/ Efavirenz, Tenofovir / Emtricitabina/ Efavirenz, Lopinavir/Ritonavir más raltegravir, entre otros.

Mutaciones de Resistencia a Medicamentos Antirretrovirales: Son las mutaciones presentes en el genoma del VIH que confieren resistencia a los medicamentos antirretrovirales que son detectados por la prueba de

genotipificación del VIH-1; se interpretará el resultado utilizando el “HIV Drug Resistance Database - Drug Resistance Summary” de la Universidad de Stanford.

3.5 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

El presente protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por los Comités Institucionales de Ética en Investigación para Seres Humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Posteriormente se procedió a acceder a la base de datos secundaria para recopilar información sobre pacientes diagnosticados con infección por el VIH/SIDA que desarrollaron falla virológica y cuenta con resultado de la prueba de genotipificación en el Hospital Cayetano Heredia en el periodo 2017 al 2023. La base de datos secundaria se registra de la atención primaria a los pacientes infectados por el VIH teniendo como fuentes primarias a la ficha del programa, la historia clínica, la ficha de solicitud de la prueba de genotipificación, la hoja de referencia y el resultado de la prueba de genotipificación del Instituto Nacional de Salud. La validez científica se basa en el llenado de esta base por un solo personal del programa de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual, VIH y SIDA (ESNITSS) y la revisión periódica de la misma por parte del Departamento de Enfermedades Infecciosas Tropicales y Dermatológicas para garantizar la veracidad de los datos recolectados.

Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos; en caso de cumplirlos, se registraron sus datos en una tabla de Excel después de codificarlos. Se recolectaron datos como la edad, el sexo, la orientación sexual, el historial de infecciones de transmisión sexual, el número de parejas sexuales, la

carga viral, el recuento de células CD4, la duración del tratamiento antirretroviral, el tipo de régimen antirretroviral y las mutaciones de resistencia a medicamentos antirretrovirales. Durante el proceso de transferencia de datos, se tomaron todas las medidas de precaución necesarias para garantizar la confidencialidad y seguridad de la información recopilada. Posteriormente, se realizó el análisis estadístico de los datos recolectados utilizando el programa online OpenEPI en su Versión 3.01.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

Como se indicó previamente, el presente proyecto fue evaluado por los Comités Institucionales de Ética en Investigación para Seres Humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia. Para la evaluación ética del presente estudio se consideraron los principios éticos de Ezekiel Emanuel(31). El valor de esta investigación radica en conocer el perfil de resistencia de los pacientes en nuestro medio, contribuyendo a la evidencia que respaldará la toma de decisiones en pacientes con falla virológica, en quienes se debe elegir esquemas terapéuticos específicos según la susceptibilidad de cada paciente. La validez científica de este estudio se sustenta en la construcción de la base de datos por una licenciada de enfermería con capacitación en el manejo de Infecciones de Transmisión Sexual, VIH/SIDA, garantizando la uniformidad en la recopilación de datos y su calidad. La selección equitativa del sujeto se logró a través de los criterios de inclusión y exclusión, que garantizarán la participación de pacientes alineados con los objetivos de la investigación. En cuanto a la relación riesgo-beneficio, para la elaboración de este proyecto se extrajeron los datos de una fuente preexistente derivada de la atención clínica; además, se implementaron medidas para salvaguardar la privacidad y la confidencialidad de los participantes,

evitando que la información personal pueda revelarse o inferirse. Por ello, se utilizó una base de datos con identificación codificada, asegurando que la información pase desde la base de datos al proyecto actual sin posibilidad de identificación de los pacientes. Dado que es un estudio retrospectivo con el uso de base de datos secundaria, no fue necesario obtener la firma de un consentimiento informado.

3.7 PLAN DE ANÁLISIS

Los datos codificados fueron recopilados en una base de datos de Microsoft Excel y posteriormente fue analizado utilizando el programa online OpenEPI en su Versión 3.01 (https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm). Asimismo, se llevó a cabo la estadística descriptiva, presentando los resultados en tablas de frecuencia, medidas de dispersión como rangos, desviaciones estándar y medidas de tendencia central como media y mediana. Para la estadística analítica, se empleó la prueba de chi cuadrado para la diferencia de proporciones y el T test para la diferencia de medias; considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo. Para la exploración de asociaciones se utilizó el odd ratio (OR) no ajustados (análisis bivariados y no multivariados) con sus respectivos intervalos de confianza (IC).

4. RESULTADOS

En la base de datos secundaria, se identificaron 71 pacientes que contaban con resultado de prueba de genotipificación. Dentro de este grupo, se encontró que 4 pacientes tuvieron como resultado ninguna mutación detectada, mientras que 8 pacientes obtuvieron un resultado indeterminado. Además pudimos diferenciar que el 5.6% (n=4) de los pacientes presentaron resistencia transmitida, mientras que el 94.4% (n=67) presentaron resistencia adquirida.

En cuanto a las características epidemiológicas al momento del diagnóstico de falla virológica, se encontró que la media de edad de los pacientes fue de 41.47 ± 10 años. En cuanto al género, se observó que el 70.72% (n=51) de los pacientes eran hombres y el 29.73% (n=20) eran mujeres. Respecto a la orientación sexual, el 56.76% (n=42) de los pacientes se identificaron como heterosexuales, el 32.43% (n=22) como homosexuales, y el 10.81% (n=7) como bisexuales. Al analizar el grupo de pacientes con resistencia adquirida se encontró que la edad promedio fue de 41.62 ± 10 años, con un rango entre 20 a 86 años; además, el 47.7% (n=32) de los pacientes tenían edades entre los 20 y 39 años. En cuanto al género, el 70.1% (n=47) eran hombres y el 29.8% (n=20) eran mujeres. Asimismo, en relación con su orientación sexual, se observó que el 58.2% (n=39) eran heterosexuales, el 31.3% (n=21) homosexuales, y el 10.4% (n=7) bisexuales. Por otro lado, los pacientes con resistencia transmitida tuvieron una media de edad de 39.3 ± 10 años, todos los pacientes son del género masculino, la mayoría (50%) se identificaron como homosexuales (Tabla 1).

En relación a las características clínicas al momento del diagnóstico de falla virológica, la mediana de la carga viral fue de 69 350 copias/mL y una media de 309,199.6 (DE: 57). Asimismo se registró el recuento de CD4 en el mismo momento, con una mediana de 243 células/mm³ y una media de 249.2 células/mm³ (DE=198). Para los pacientes con resistencia adquirida, la mediana de la carga viral es 72,300 copias/mL (DE= 590,277), mientras que para aquellos con resistencia transmitida, la mediana es de 370,000 copias/mL (DE= 485110). En cuanto al conteo de células CD4, la mediana es de 242 cel/mm³ (DE=185.6) para los pacientes con resistencia adquirida y de 165 cel/mm³ (DE=170) para aquellos con resistencia transmitida. Se destacó que el 41.8% de los pacientes con resistencia transmitida y el 75% de los pacientes con resistencia adquirida tienen un conteo de células CD4 menor a 200 cel/mm³, lo que indica que se encontraban en estadio SIDA (Tabla 2).

Se determinó que la mediana de tiempo de tratamiento fue de 78 meses (DE= 35.5) y se destacó que más del 80% de los pacientes mantuvieron el TARV durante más de 2 años. Se encontró una marcada disparidad en la media del tiempo de tratamiento de los pacientes con resistencia adquirida (99.5 ± 10 meses) y aquellos con resistencia transmitida (7 ± 2.5 meses). Además, encontramos que el 91% de los pacientes con resistencia adquirida recibieron TARV durante más de 2 años (Tabla 2). Entre el total de pacientes, el 5.6% (n=4) informó haber contraído una infección de transmisión sexual previo al diagnóstico de falla virológica. De estos casos, tres pacientes mencionaron haber tenido sífilis previamente y todos pertenecían al grupo de resistencia adquirida; mientras que uno reportó antecedente

de infección por hepatitis B, siendo parte del grupo con resistencia transmitida. En relación al número de parejas sexuales, se observó una media similar entre ambos grupos de pacientes (7.85 en los pacientes con resistencia transmitida y 7 en aquellos con resistencia adquirida). En el grupo de resistencia adquirida, el 46.3% (n=31) refirió haber tenido de 1 a 4 parejas previo al diagnóstico de falla virológica (Tabla 2).

Se identificaron 14 esquemas distintos de TARV en los pacientes que desarrollaron resistencia adquirida. Todos estos esquemas (100%, n=67) incluían INTR, con un 58.2% (n=39) conteniendo INNTR y un 10.4% (n=7) que incorporaban IP; solo un esquema incluyó el uso de II. No se registró el uso de Inhibidores de Cápside ni Inhibidores de CCR5. Los esquemas más comunes fueron: AZT/3TC/EFV (35.8%, n=24), TDF/3TC/EFV (13.4% , n=9), TDF/FTC/EFV (13.4%, n=9), ABC/3TC/EFV (11.9%, n=8) y AZT/3TC/NVP (10.4%, n=7); siendo la fórmula más utilizada la combinación de dos INTRs con un INNTR (Tabla 3). Por otro lado, para los 4 pacientes que presentaron resistencia transmitida, únicamente se emplearon INTR e INNTR en los esquemas de TARV, siendo estos: TDF/3TC/EFV (50%) TDF/FTC/EFV (25%) y AZT/3TC/EFV (25%) (Tabla 4).

El objetivo principal del estudio fue caracterizar el perfil genómico de resistencia a los ARVs. En el grupo de pacientes con resistencia adquirida, se observó que el 82.1% (n=55) presentaban mutaciones relacionadas con los INTR, seguidas por las mutaciones para los INNTR en el 76.1% (n=51) de los casos. Además, se identificaron mutaciones asociadas a los IP en el 10.4% (n=7) de los pacientes, y

para los II en el 2.9% (n=2) (Tabla 5). Las mutaciones de resistencia más frecuentes para los INTR fueron: M184V (70.1%), L74I (16.4%), K65R (11.9%) y L74V (10.4%). Para los INNTR, las mutaciones predominantes fueron K103N (52%), P225H (17.9%), L100I (16.4%) y V108I (14.9%). Respecto a los IP, se detectaron 10 mutaciones, siendo I54V y V82A las más frecuentes; mientras que para los II se observaron 3 mutaciones, sin una prevalencia clara (Tabla 5). Mientras que en el grupo de pacientes con resistencia transmitida, todos presentaron genes de resistencia relacionados a INTR e INNTR, siendo M184 (100%) y K103N (75%) las mutaciones más frecuentes, respectivamente (Tabla 6). Es importante destacar que al examinar las mutaciones en nuestra población de pacientes con resistencia adquirida, se identificó la presencia de las mutaciones análogas a timidina (TAMs), las cuales fueron: T215Y (9%), K219Q (9%), K70R (7.5%), K219E (6%), D67N (4.5%), L210W (4.5%), M41L (3%) y T215F (1.5%). Además, en el grupo de pacientes con resistencia transmitida se evidencian las siguientes TAMs: M41L en 50% (n=2), L210W en 25% (n=1) y T215Y en 25% (n=1). Por otro lado, se analizó la prevalencia de mutaciones por familia de antirretrovirales, revelando que el 74.32% (n=55) de los pacientes mostraban genes de resistencia a 2 familias de antirretrovirales, el 4.05% (n=3) a 3 familias, y dos pacientes mostraron mutaciones solo para una familia de ARV. Resulta importante destacar que 1 paciente presentó mutaciones para 4 familias distintas: INTR, INNTR, IP e II (Tabla 7).

Finalmente, cuando se exploraron las asociaciones de los factores clínicos y epidemiológicos con la presencia de genes de resistencia, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad ≥ 25 años y genes de

resistencia a INTR (OR=9.5; IC 95% [1.55 - 57.9] ; P=0.013), así como a los INNTR (OR=8.83; [1.44 - 53.9]; p= 0.016). Además, se encontró una asociación significativa entre el género masculino y la presencia de genes de resistencia a INTR (OR=8.16; IC 95% [1.54 - 43.19] ; P= 0.004) y a INNTR (OR=8.03; IC95% [1.50 - 42.71] ; P=0.005). También se observó una asociación entre el número de parejas sexuales ≥ 5 y la presencia de genes de resistencia a INNTR (OR=5.40; IC 95% [1.02 - 28.46] ; P=0.020). Sin embargo, se identificó una posible asociación protectora entre el género masculino y la presencia de genes de resistencia a IP (OR=0.17; IC 95% [0.03 - 0.96]; P=0.023) (Tabla 8).

5. DISCUSIÓN

De los 71 pacientes que fueron seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión, encontramos que 4 (5.6%) pacientes tuvieron como resultado ninguna mutación detectada y 8 (11.2%) obtuvieron un resultado indeterminado. Aunque todos los pacientes tenían una carga viral superior a 1000 copias al momento del estudio, es indispensable que el paciente sea adherente al TARV al menos un mes previo al examen (21), dado que los genes de resistencia se expresan bajo la presión selectiva de estos medicamentos. Es importante considerar que en nuestro estudio, el intervalo de tiempo estudiado abarca el periodo de la pandemia de SARS-CoV-2 en nuestro país. Esta situación conllevó dificultades para acceder a la atención médica adecuada debido a varios factores, como la escasez de medicamentos, la situación de pobreza, las limitaciones en el transporte, el estigma asociado con la enfermedad y las enfermedades mentales subyacentes (32). Estos desafíos contribuyeron a una menor calidad y discontinuidad en la atención médica, lo que podría haber afectado la adherencia al TARV y, por ende, los resultados de la genotipificación de resistencia a los antirretrovirales en nuestra población de estudio.

En el presente estudio se observó que la mayoría de pacientes se encontraban dentro del rango de edad de 20 a 30 años; es decir, adultos jóvenes, mayormente del género masculino y con orientación sexual heterosexual. Estos hallazgos son consistentes con los resultados obtenidos por Matos et al. en el Hospital Cayetano Heredia durante el periodo del 2010 al 2017, donde la mayoría de los pacientes también se

encontraban en el grupo de edad entre los 30 y 40 años, y también eran mayoritariamente del género masculino con orientación sexual heterosexual (33). Estas similitudes entre los estudios resaltan la consistencia en las características demográficas de la población estudiada a lo largo del tiempo y refuerzan la comprensión de la epidemiología de los pacientes infectados por el VIH en nuestro contexto.

Respecto a las características clínicas, se observó una media de recuento de CD4 de 249.2 células/mm³, con un 44.29% (n=31) de pacientes con recuentos inferiores a 200 células/mm³, lo que indica que se encontraban en estadio SIDA. Además, se registró una mediana de carga viral elevada (69350 copias/mL); lo cual es previsible en pacientes con genes de resistencia que conducen a la falla del tratamiento, aumentando la replicación viral y disminuyendo el conteo de células CD4 en sangre periférica, lo que incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades definitorias de SIDA. Otra variable relevante fue el tiempo de tratamiento previo al diagnóstico de falla virológica, con una mediana de 78 meses. Coincidiendo con otros estudios (34), se observa una mayor frecuencia de genes de resistencia con un tiempo de tratamiento prolongado, posiblemente debido a la presión selectiva que ejercen sobre las cepas virales. El número de parejas sexuales, considerado como un indicador de riesgo de exposición al VIH/SIDA y la posible transmisión de resistencia, tuvo una media de 7.65 ± 10 parejas en nuestra población.

Hemos realizado una clasificación del desarrollo de resistencia en resistencia transmitida y adquirida, siguiendo las definiciones operativas establecidas por la

Norma Técnica del Ministerio de Salud del año 2020, las cuales se emplearon para categorizar a los pacientes en ambos grupos. Se identificó que 67 pacientes cumplían con los criterios de resistencia adquirida, mientras que 4 pacientes presentaban resistencia transmitida. Además, se analizaron las características clínicas y epidemiológicas en ambos grupos de pacientes, y no se encontraron diferencias significativas en términos de edad, género, orientación sexual, conteo de CD4 y carga viral. Sin embargo, se observó una marcada discrepancia en cuanto al tiempo de tratamiento, atribuible a las definiciones establecidas para cada grupo. Mientras que para determinar la presencia de resistencia transmitida se requiere un tiempo de tratamiento de al menos 6 meses sin lograr una disminución de la carga viral por debajo de las 1000 copias, en el caso de la resistencia adquirida, se establece un periodo de tratamiento superior a los 6 meses (21).

El objetivo principal del presente estudio fue determinar el perfil genómico de resistencia a medicamentos antirretrovirales. Se encontró que las mutaciones más frecuentes estaban asociadas a los INTR, seguidas de los INNTR, y finalmente de los IP e II. Estos hallazgos coinciden con los resultados de DiazGranados et al. en Colombia, quienes reportaron que las mutaciones más frecuentes estaban relacionadas con los INTR (67.5%), seguidas de los INNTR (62.3%), y luego los IP (28.6%) (36). Además, el estudio realizado por Matos et al., encontró que el 78.7% de los pacientes presentaron resistencia a los INNTR y el 77.7% presentaron resistencia a los INTR (33). Asimismo, observaron un valor similar de pacientes con genes de resistencia a IP en comparación con nuestro estudio, con un 7.9% (n=16) versus un 9.45% (n=7) (33). Cabe mencionar que los INTR e INNTR son fármacos con una baja barrera genética, por ejemplo fármacos como Efavirenz o

Lamivudina requieren solo una mutación para presentar resistencia, por lo cual la alta frecuencia de estas mutaciones conlleva a una menor utilidad de estos fármacos en esquemas de segunda línea.

Diversos estudios han reportado que las mutaciones M184V y K103N, G190A y Y181C, son las más frecuentes en África del este, oeste, sur y central (35). En nuestro estudio, encontramos que la mutación resistente más prevalente era M184V (68.92%), perteneciente a la familia de los INTR; y en segundo lugar fue K103N (50%) perteneciente a la familia de los INNTR. Estos resultados coinciden con los obtenidos por DiazGranados et al., quienes reportaron que las mutaciones más frecuentes eran M184V (62.3%) y K103N (48.1%) (36). Asimismo, en el estudio de Matos et al., se evidenció una alta frecuencia de las mutaciones M184V (69%) y K103N (48%) (33). Según Cruz et al., la frecuencia de estas mutaciones ha ido en aumento durante los años 2000 al 2019, con una prevalencia de M184V entre el 50% y el 64.3%, G190A entre el 17.2% y el 46.2%, y K103N entre el 34.5% y el 42.3% (37). Es importante mencionar que la mutación de M184V causa resistencia a los antirretrovirales: lamivudina, emtricitabina, didanosina y abacavir, más incrementará por otro lado la susceptibilidad de tenofovir, zidovudina y estavudina; y la mutación de K103N causa resistencia a efavirenz y nevirapina (37)(38).

Las mutaciones análogas de timidina (TAMs) son mutaciones no polimórficas que se seleccionan por los medicamentos Zidovudina y Estavudina. Estas mutaciones disminuyen la susceptibilidad a los INTR. Las TAMs clásicas comprenden: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q/E. Además existen dos patrones de TAMs: el tipo 1, que incluye las mutaciones M41L, L210W y T215Y, y el tipo 2,

que incluye las mutaciones D67N, K70R, T215F, y K219Q/E. Se ha observado que las TAMs tipo 1 tienen un impacto negativo más pronunciado en la respuesta virológica a esquemas que contienen Abacavir o Tenofovir en comparación con las TAMs tipo 2 (38). En nuestra población con resistencia adquirida, identificamos 8 mutaciones TAMs, siendo la mutación T215Y del patrón tipo 1 la más frecuente, seguida de la mutación K219Q del tipo 2. Por otro lado, en el grupo de pacientes con resistencia transmitida, se encontraron 3 mutaciones TAMs, todas pertenecientes al tipo 1.

Se evidenció 7 pacientes con resistencia a la familia de antirretrovirales inhibidores de proteasa, de los cuales 4 pacientes fueron mujeres, por lo tanto la mayoría de pacientes con resistencia a inhibidores de proteasa fueron del género femenino. Cabe mencionar que uso de Efavirenz está contraindicado para mujeres gestantes por lo cual, según la norma técnica N-097 del 2018 del MINSA, el esquema de segunda línea para este grupo de pacientes reemplazaba al Tenofovir 300 mg (TDF)/ Emtricitabina 200 mg (FTC)/ Efavirenz 600 mg (EFV) por Tenofovir 300 mg (TDF)/ Emtricitabina 200 mg (FTC)+ Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg (LPV/rvt), lo que incrementó el uso de inhibidores de proteasas como el Lopinavir/Ritonavir en este grupo de pacientes y es congruente con un el incremento de resistencia adquirida en nuestro estudio (20).

Al explorar la asociación con la presencia de genes de resistencia, encontramos que la edad ≥ 25 años se asociaba significativamente a la presencia de resistencia a INTR (OR 9.5, IC 95% [1.55 - 57.9] ; P=0.013) e INNTR (OR 8.83, IC 95% [1.44 - 53.9]

; P=0.016). Además, se encontró una asociación significativa entre el género masculino y la presencia de genes de resistencia a INTR (OR=8.16 ; IC 95% [1.54 - 43.19] ; P=0.004), a INNTR (OR=8.03 , IC 95% [1.50 - 42.71] ; P=0.005) y a IP (OR=0.17; IC 95% [0.03 - 0.96] ; P=0.023). Ekong et.al realizaron un estudio de casos y controles en Nigeria, con 199 casos de resistencia adquirida y 299 controles; en su análisis multivariado encontraron que una edad mayor a 30 años se asociaba significativamente al desarrollo de resistencia adquirida (OR=2.35 ; IC 95% [1.29 - 4.27]); sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre varones y mujeres (OR=1.26 ; IC 95% [0.84 - 1.88]) (34). Ye et al. evidenciaron una relación significativa entre el género y el riesgo de resistencia a los antirretrovirales, en donde se obtuvo para el género femenino un OR de 0.41 (95% CI, 0.22-0.69, P=0.002) (39). Otro factor explorado en nuestro estudio fue el número de parejas sexuales, encontrando una asociación significativa con la presencia de mutaciones de resistencia a INNTR (OR 5.40, 1.02 - 28.46 ; P=0.020) con un número de parejas ≥ 5 . DiazGranados et al. reporta una media de 1 pareja sexual (rango de 0 a 20) para la población que desarrolló resistencia primaria (36).

Entre las limitaciones del estudio encontramos que al ser un estudio descriptivo retrospectivo, en el cual consideramos únicamente a los pacientes que cuentan con resultado de falla virológica, por lo cual no pudimos contar con un grupo control de pacientes infectados por el VIH/SIDA sin falla virológica y determinar los factores asociados, nos limitamos a explorar posibles asociaciones en nuestra población. Al ingresar a la base de datos, observamos que cuatro pacientes tenían registrada la fecha de solicitud de la prueba de genotipificación, sin embargo no se encontraron sus resultados, por lo cual no fueron incluidos; probablemente debido al abandono

de estos pacientes al programa del hospital. Por otro lado, la obtención de algunas variables como número de ITS previas y número de parejas sexuales es subjetivo al paciente, ya que fueron datos tomados verbalmente en la historia clínica y registrados en la base de datos, por lo que no garantiza la veracidad de los datos; podría explicar la baja proporción de pacientes de nuestra población con antecedente de una ITS previa (n=4;5.4%).

6. CONCLUSIÓN

En conclusión, los pacientes infectados por el VIH/SIDA con falla virológica y perfil genotípico de resistencia a medicamentos antirretrovirales fueron mayoritariamente de 20 a 30 años, de género masculino y de orientación sexual heterosexual. Con media de la carga viral en 309199.63 copias/mL (DE=570485.6) y una mediana de 66317.6; la media de CD4 en 249.4 cel/mm³ (DE=198) y una mediana de 243. En cuanto al tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento hasta el diagnóstico de falla virológica y realización de genotipo la mediana del tiempo fue de 78 meses. Se evidenciaron asociaciones significativas entre una edad mayor de 25 años, el género masculino y el número de parejas sexuales ≥ 5 , con la presencia de genes de resistencia a las familias de antirretrovirales.

Las mutaciones resistentes a los antirretrovirales fueron más frecuentes en las familias de los INTR y en segundo lugar a los INNTR, siendo las mutaciones M184V y K103N las más frecuentes.

6. REFERENCIAS

1. Bekker L, Beyrer C, Mgodini N, et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* 9, 42 (2023).
2. Justiz Vaillant A, Gulick PG. HIV and AIDS Syndrome. [Updated 2022 Sep 20]. In: Stat Pearls [Internet]: Stat Pearls Publishing; 2023-Jan.
3. UNAIDS. Fact sheet - Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic, 2023. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet.
4. UNAIDS. REGIONAL FACT SHEET Latin America. 2023. https://thepath.unaids.org/wp_content/themes/unaid2023/assets/files/regional_fs_latin_america.pdf.
5. Situación epidemiológica del VIH-sida en el Perú. Centro Nacional de Epidemiología. Prevención y control de enfermedades. 2023. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/vih/uploads/nacional_vih.html.
6. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Situación epidemiológica del VIH - Sida en el Perú. Boletín VIH. I Trimestre – 2023: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/vih_sida/vih_sida.
7. Frescura L, Godfrey-Faussett P, Feizzadeh A, El-Sadr W, Syarif O, Ghys PD; on and behalf of the 2025 testing treatment target Working Group. Achieving the 95 95 95 targets for all: A pathway to ending AIDS. *PLoS One*. 2022 Aug 4;17(8): e0272405. Doi: 10.1371/journal.pone.0272405. PMID: 35925943; PMCID: PMC9352102.
8. Paul E. Sax et al. Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate* (2023).

9. Crowell TA, et al. Acute Retroviral Syndrome Is Associated with High Viral Burden, CD4 Depletion, and Immune Activation in Systemic and Tissue Compartments. *Clin Infect Dis.* 2018 May 2;66 (10):1540-1549. Doi: 10.1093/cid/cix1063. PMID: 29228130; PMCID: PMC5930255.
10. Joel N. Blankson, Robert F. Siliciano, Frank Maldarelli. Goldman-Cecil Medicine, 2-Volume Set. Chapter: 354 Pathobiology of Human Immunodeficiency Viruses (2023).
11. Bhakti Hansoti. HIV. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. Chapter: 121 (2023).
12. Capa L, Ayala-Suárez R, De La Torre Tarazona, H.E. et al. Elite controllers long-term non progressors present improved survival and slower disease progression. *Sci Rep* 12, 16356 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19970-3>.
13. Seyed Ahmad y Amir Masoud. Current ART, determinant for virologic failure and implications for HIV drug resistance: an umbrella review. *BMJ.* 2023; 20:74.
14. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. December 18, 2019.
15. UNAIDS - Informes Nacionales Sobre Avances en Respuesta al SIDA - Perú, 2020. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/PER_2020_countryreport.pdf.

16. Kemnic TR, Gulick PG. HIV Antiretroviral Therapy. [Updated 2022 Sep 20]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513308>.
17. Sean G. Kelly, Mary Clare Masters, Babafemi O. Taiwo. Initial Antiretroviral Therapy in an Integrase Inhibitor Era: Can We Do Better? *Infectious Disease Clinics of North America*, Volume 33, Issue 3, 2019. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S089155201930039Xvia%3Dihub>.
18. BVS MINSA. La implementación del TARGA en el Perú. http://bvs.minsa.gob.pe/local/dgsp/148_ATR2,3,4.pdf.
19. MINSA. Norma Técnica de Salud N° 097. Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). - MINSA/DGSP-V.02 R. M. - No 962 - 2014/MINSA. https://hivpolicywatch.org/duremaps/data/guidelines_rename/Peru_ART_guidelines_2015.pdf.
20. MINSA. Norma Técnica de Salud N° 097. Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). NTS N° 097- MINSA/2018/DGIESP - V.03 <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4479.pdf>.
21. MINSA. Norma Técnica de Salud N°-169. Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). NTS N° 169- MINSA/2020

<https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1482085/Resolución%20Ministerial%20N°1024-2020-MINSA.PDF>.

22. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. United States Department of Health and Human Services; <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed December 4, 2018.
23. Alejandro Afani y Ana Gallardo. Resistencia a la terapia antirretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (5):461-469.
24. Luc Blassel, Anna Zhukova, et al. Drug resistance mutations in HIV: new bioinformatics approaches and challenges, *Current Opinion in Virology*, Volume 51, 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625721001073>.
25. Temereanca A, Ruta S, (2023). Strategies to overcome HIV drug resistance-current and future perspectives. *Front.Microbiol.*14: 1133407. Doi:10.3389/fmicb.2023.1133407.
26. Organización Mundial de la Salud. HIV Drug Resistance Report 2021. 24 November 2021.
27. Stanford University. HIV Drug Resistance Database. July 28,2023. <https://hivdb.stanford.edu>.
28. Wensing M, Calvez V, et al. 2019 Update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antiviral Med.* 2019 Sep;27 (3):111-121. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6892618>.

29. Yabar CA, Vicarino GF, Espetia S, Yaya MG, Salinas G, García-Fernández L, et al. Resistencia transmitida en VIH-1 de pacientes provenientes de nueve departamentos del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38(1):77-82. doi:<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.381.5527>.
30. Soria J, Mugruza R, Levine M, León SR, Arévalo J, Ticona E, Beck IA, Frenkel LM. Pretreatment HIV Drug Resistance and Virologic Outcomes to First-Line Antiretroviral Therapy in Peru. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2019 Feb;35(2):150-154. Doi: 10.1089/AID.2018.0239. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30560685; PMCID: PMC6360394.
31. Acta Bioética. COMITÉS DE EVALUACIÓN ÉTICA Y CIENTÍFICA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS Y LAS PAUTAS CIOMS 2002. v.10 n.1 Santiago 2004. https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid.
32. Errea RA, Wong M, Senador L, Ramos A, Ramos K, Galea JT, Lecca L, Sánchez H, Benites C, Franke MF. Impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en adolescentes que viven con el VIH en Lima, Perú [Impact of SARS-CoV-2 pandemic on adolescents living with HIV in Lima, Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021 Jan-Mar;38(1):153-158. Spanish. Doi: 10.17843/rpmesp.2021.381.6296. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34190908; PMCID: PMC8830805.
33. Matos et al., Caracterización epidemiológica, clínica y laboratorial de pacientes con infección por el VIH/SIDA en tratamiento antirretroviral con falla virológica y exploración de factores asociados en un Hospital Nacional de III nivel-Lima, Perú 2010-2017. Repositorio UPCH. 2018

https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/1465/Caracterizacion_MatosArana_Alvaro.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

34. Ekong E. Et al., Epidemiologic and viral predictors Open Access of antiretroviral drug resistance among persons living with HIV in a large treatment program in Nigeria. *AIDS Res Ther.* 2020 Feb 17;17(1):7.
35. Ssemwanga D, Lihana RW, Ugoji C, Abimiku A, Nkengasong J, Dakum P, Ndembu N. Update on HIV-1 acquired and transmitted drug resistance in Africa. *AIDS Rev.* 2015 Jan-Mar;17(1):3-20. PMID: 25427100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25427100>.
36. DiazGranados C. et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-infected patients in Colombia. *International Journal of Infectious Diseases.* 2010 https://www.ijidonline.com/action/showPdf/pii=S1201_9712.
37. Cruz S, Joana M, and Miguel B. Clinical and public health implications of HIV-genetic diversity and drug resistance mutations in Angola: a systematic review. *AIDS review* (2020): 48-56. https://inis.xbytes.ao/wp-content/uploads/2022/03/aids_21_23_1_48-056.pdf.
38. NRTI Resistance Notes. Stanford University HIV Drug Resistance Database. 2023: <https://hivdb.stanford.edu/drsummary/resistancenotes>
39. Ye J, Hao M, Xing H, Zhang F, Wu H, Lv W, Jiang T, Wang Y, Wang J, Feng Y, Xin R, Zeng J, Zhao S, Hao Y, Chen J, Ruan Y, Li X, Shao Y, Lu H. Transmitted HIV drug resistance among individuals with newly diagnosed HIV infection: a multicenter observational study. *AIDS.* 2020 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895143/>

7. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes con falla virológica según el desarrollo de resistencia.

RESISTENCIA ADQUIRIDA				RESISTENCIA TRANSMITIDA			
EDAD							
Media	41.62 (+/- 10)	Rango	20-86	Media	39.3 (+/- 10)	Rango	34-42
	Intervalo	Número de pacientes	Porcentaje		Intervalo	Número de pacientes	Porcentaje
	20-39 años	32	47,76%		20-39 años	2	50%
	40-59 años	28	41,79%		40-59 años	2	50%
	60-79 años	6	8,96%		60-79 años	0	0%
	80-99 años	1	1,49%		80-99 años	0	0%
	Total	67	100.00%		Total	4	100.00%
GÉNERO							
	MASCULINO	47	70,15%		MASCULINO	4	100%
	FEMENINO	20	29,85%		FEMENINO	0	0%
	Total	67	100.00%		Total	4	100.00%
ORIENTACIÓN SEXUAL							
	HETEROSEXUAL	39	58,21%		HETEROSEXUAL	1	25%
	HOMOSEXUAL	21	31,34%		HOMOSEXUAL	2	50%
	BISEXUAL	7	10,45%		BISEXUAL	1	25%
	Total	67	100.00%		Total	4	100.00%

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con falla virológica según el desarrollo de resistencia.

RESISTENCIA ADQUIRIDA			RESISTENCIA TRANSMITIDA		
CARGA VIRAL (DE = 590277.73)			CARGA VIRAL (DE = 485110.29)		
MEDIA	313288.63 copias/mL		MEDIA	472000 copias/mL	
MEDIANA	72300 copias/mL		MEDIANA	370000 copias/mL	
CONTEO CD4 (DE = 185.65)			CONTEO CD4 (DE = 170.70)		
MEDIA	239.04 cel/mm3		MEDIA	174.6 cel/mm3	
MEDIANA	242 cel/mm3		MEDIANA	165 cel/mm3	
INTERVALOS	Número de pacientes	Porcentaje	INTERVALOS	Número de pacientes	Porcentaje
1-200 cel/mm3	28	41,79%	1-200 cel/mm3	3	75%
201-499 cel/mm3	32	47,76%	201-499 cel/mm3	1	25%
> 500 cel/mm3	7	10,45%	> 500 cel/mm3	0	0%
Total	67	100,00%	Total	4	100.00%
TIEMPO DE TRATAMIENTO (DE =62.63)			TIEMPO DE TRATAMIENTO (DE = 2)		
MEDIA	99.5 meses		MEDIA	7 meses	
MEDIANA	79.5 meses		MEDIANA	7 meses	
INTERVALOS	Número de pacientes	Porcentaje	INTERVALOS	Número de pacientes	Porcentaje
12 - 24 meses	6	8,96%	1-6 meses	2	50%
25-60 meses	18	26,87%	7-12 meses	2	50%
61-120 meses	19	28,36%	13-24 meses	0	0%
> 121 meses	24	35,82%	25-60 meses	0	0%
Total	67	100,00%	Total	4	100.00%

Tabla 2. Continua

RESISTENCIA ADQUIRIDA			RESISTENCIA TRANSMITIDA		
ITS PREVIO			ITS PREVIO		
ITS	Número de pacientes	Porcentaje	ITS	Número de pacientes	Porcentaje
SIFILIS	3	4,5%	SIFILIS	0	0%
HEPATITIS B	0	0,0%	HEPATITIS B	1	25%
NIEGA	64	95,5%	NIEGA	3	75%
Total	67	100.00%	Total	4	100%
NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES			NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES		
MEDIA	7.85 (+/-10)		MEDIA	7 (+/-5)	
MÍNIMO	1		MÍNIMO	3	
MÁXIMO	50		MÁXIMO	15	
INTERVALOS	Número de pacientes	Porcentaje	INTERVALOS	Número de pacientes	Porcentaje
1-4 parejas	31	46,27%	1-4 parejas	1	25%
5-8 parejas	14	20,90%	5-8 parejas	2	50%
9-12 parejas	9	13,43%	9-12 parejas	0	0%
13-16 parejas	4	5,97%	13-16 parejas	1	25%
> 16 parejas	9	13,43%	> 16 parejas	0	0%
Total	67	100,00%	Total	4	100.00%

Leyenda:

*ITS: Infección de Transmisión Sexual

Tabla 3. Esquema de Tratamiento Antirretroviral Previo al Diagnóstico de Falla Viroológica en Pacientes con Resistencia Adquirida

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL		
Por Familia	Número de Pacientes	Porcentaje
aINTR	67	100,0%
bINNTR	39	58,2%
*IP	7	10,4%
**II	1	1,5%
Esquema	Número de Pacientes	Porcentaje
AZT/3TC/EFV	24	35,8%
TDF/3TC/EFV	9	13,4%
TDF/FTC/EFV	9	13,4%
ABC/3TC/EFV	8	11,9%
AZT/3TC/NVP	7	10,4%
D4T/3TC/NVP	2	3,0%
LPV/R+FTC/TDF	1	1,5%
AZT/3TC-NFV/R	1	1,5%
AZT/3TC+ATV/R	1	1,5%
D4T/3TC/EFV	1	1,5%
D4T/3TC+LPV/R	1	1,5%
DDI/3TC/NVP	1	1,5%
FTC/TDF+RAL	1	1,5%
TDF/3TC+LPV/R	1	1,5%
TOTAL	67	100,0%

Leyenda:

aInhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa

bInhibidores No Nucleósidos de Transcriptasa Reversa

*Inhibidores de Proteasa

**Inhibidores de Integrasa

Tabla 4. Esquema de Tratamiento Antirretroviral Previo al Diagnóstico de Falla Viroológica en Pacientes con Resistencia Transmitida

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL		
Por Familia	Número de Pacientes	Porcentaje
aINTR	4	100%
bINNTR	4	100%
*IP	0	0%
**II	0	0%
Esquema	Número de Pacientes	Porcentaje
TDF/3TC/EFV	2	50%
TDF/FTC/EFV	1	25%
AZT/3TC/EFV	1	25%
TOTAL	4	100.00%

Legenda:

aInhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa

bInhibidores No Nucleósidos de Transcriptasa Reversa

*Inhibidores de Proteasa

**Inhibidores de Integrasa

Tabla 5. Perfil de Resistencia a Antirretrovirales en los Pacientes con Falla Viroológica en Pacientes con Resistencia Adquirida

MUTACIONES RESISTENTES EN PACIENTES CON FALLA VIROLÓGICA					
Resistencia a INTR	Número de Pacientes	Porcentaje	Resistencia contra INNTRb	Número de Pacientes	Porcentaje
Presenta	55	82,1%	Presenta	51	76,1%
Ninguno	4	6,0%	Ninguno	8	11,9%
Indeterminado	8	11,9%	Indeterminado	8	11,9%
Mutaciones	Número de Mutaciones	Porcentaje	Mutaciones	Número de Mutaciones	Porcentaje
M184V	47	70,1%	K103N	35	52,2%
L74I	11	16,4%	P225H	12	17,9%
K65R	8	11,9%	L100I	11	16,4%
L74V	7	10,4%	V108I	10	14,9%
K219Q	6	9,0%	G190A	8	11,9%
K70E/Q	6	9,0%	Y188L	5	7,5%
T215Y	6	9,0%	V106M	5	7,5%
K70E	5	7,5%	Y181C	4	6,0%
Y115F	5	7,5%	V179E	4	6,0%
K70R	5	7,5%	K101P	4	6,0%
M184I	5	7,5%	K103S	4	6,0%
S68G	5	7,5%	K238T	3	4,5%
S68K	5	7,5%	V179D	3	4,5%
K219E	4	6,0%	Y181YC	3	4,5%
L210W	3	4,5%	E138G	3	4,5%
Y115Y/F	3	4,5%	M230L	3	4,5%
D67N	3	4,5%	E138EG	2	3,0%

K65KR	3	4,5%	V108VI	2	3,0%
D67DN	2	3,0%	H221HY	2	3,0%
M41L	2	3,0%	K101E	2	3,0%
D67G	2	3,0%	L234I	2	3,0%
K219KQR	2	3,0%	A98AG	2	3,0%
K70K/E	2	3,0%	P225PH	1	1,5%
S68N	2	3,0%	G190GA	1	1,5%
S68SG	2	3,0%	F227FL	1	1,5%
T215I	2	3,0%	G190S	1	1,5%
A62AV	1	1,5%	V106VI	1	1,5%
K219R	1	1,5%	E138IKM	1	1,5%
K70G	1	1,5%	Y188C	1	1,5%
K70K/N	1	1,5%	K101K/H/N/Q	1	1,5%
K70K/R	1	1,5%	F227C	1	1,5%
K70KMNQ	1	1,5%	L100LI	1	1,5%
K70KT	1	1,5%	L234LI	1	1,5%
L74L/V	1	1,5%	V179T	1	1,5%
L74LI	1	1,5%	V106I	1	1,5%
M184MIV	1	1,5%	V179L	1	1,5%
M184MT	1	1,5%	K103NS	1	1,5%
T215AD	1	1,5%	Y188Y/F/H/L	1	1,5%
T215F	1	1,5%	A98G	1	1,5%
T215TI	1	1,5%			
T215TNSY	1	1,5%			
T69D	1	1,5%			
V75IVA	1	1,5%			
V75M	1	1,5%			

Leyenda:

a Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa

b Inhibidores No Nucleósidos de Transcriptasa Reversa

Tabla 5. Continúa

Resistencia contra II**	Número de Pacientes	de Porcentaje	Resistencia contra IP*	Número de Pacientes	de Porcentaje
Presenta	2	2.9%	Presenta	7	10.4%
No reportado	65	97%	Ninguno	52	77.6%
			Indeterminado	8	11.9%
Mutaciones	Número de Mutaciones	de Porcentaje	Mutaciones	Número de Mutaciones	de Porcentaje
G140S	1	1.35 %	I54V	5	6.76 %
Y143AG	1	1.35 %	V82A	5	6.76 %
Q148H	1	1.35 %	M46I	3	4.05 %
			V82L	2	2.70 %
			L90M	1	1.35 %
			Q58QE	1	1.35 %
			G73S	1	1.35 %
			D30N	1	1.35 %
			L24I	1	1.35 %
			L76V	1	1.35 %

Leyenda:

* Inhibidores de Proteasa

**Inhibidores de Integrasa

Tabla 6. Perfil de Resistencia a Antirretrovirales en los Pacientes con Falla Viroológica en Pacientes con Resistencia Transmitida

MUTACIONES RESISTENTES EN PACIENTES CON FALLA VIROLÓGICA					
Resistencia a INTR	Número de Pacientes	Porcentaje	Resistencia contra INNTRb	Número de Pacientes	Porcentaje
Presenta	4	100%	Presenta	4	100%
Ninguno	0	0%	Ninguno	0	0%
Indeterminado	0	0%	Indeterminado	0	0%
Mutaciones	Número de Mutaciones	Porcentaje	Mutaciones	Número de Mutaciones	Porcentaje
M184V	4	100%	K103N	3	75%
L74I	3	75%	K103S	2	50%
M41L	2	50%	G190A	2	50%
K65R	1	25%	V106M	2	50%
K70E	1	25%	V179I/T	1	25%
D67G	1	25%	G190G/A	1	25%
D67DN	1	25%	F227F/I	1	25%
L210W	1	25%	E138Q	1	25%
M184MV	1	25%	P225P/H	1	25%
T215Y	1	25%	V108I	1	25%
V75V/I/L/M	1	25%	V179L	1	25%
Y115F	1	25%	Y181Y/C	1	25%

Tabla 7. Frecuencia de Genes de Resistencia por Familia

FRECUENCIA DE MUTACIONES POR FAMILIA		
Número de Familias	Número de Pacientes	Porcentaje
1 FAMILIA	2	2.70 %
2 FAMILIAS	55	74.32 %
3 FAMILIAS	3	4.05 %
4 FAMILIAS	1	1.35 %
NINGUNA MUTACIÓN	3	4,05%
RESISTENCIA INDETERMINADA	10	13,51%

Tabla 8. Exploración de asociaciones entre las características epidemiológicas - clínicas y el desarrollo de resistencia a las diferentes familias de antirretrovirales.

	RESISTENCIA A INTR ^A		RESISTENCIA A INNTR ^B		RESISTENCIA A IP ^C		RESISTENCIA A II ^D	
	OR	(IC 95%; P)	OR	(IC 95%; P)	OR	(IC 95%; P)	OR	(IC 95%; P)
EDAD								
≥25 años	9.5	(1.55 - 57.9 ; 0.013)*	8.83	(1.44 - 53.9 ; 0.016)*	0.33	(0.03 - 3.8 ; 0.225)	-	-
GENERO								
Masculino vs Femenino	8.16	(1.54 - 43.19 ; 0.004)*	8.03	(1.50 - 42.71 ; 0.005)*	0.17	(0.03 - 0.96 ; 0.023)*	-	-
ORIENTACION SEXUAL								
Heterosexual vs Homosexual	1.008	(0.44 - 2.26 ; 0.492)	0.99	(0.44 - 2.23 ; 0.491)	-	-	-	-
NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES								
≥5 Parejas	4.9	(0.93 - 25.59 ; 0.027)	5.40	(1.02 - 28.46 ; 0.020)*	0.25	(0.05 - 1.45 ; 0.066)	-	-
CARGA VIRAL								
>20 000 copias	0.94	(0.01 - 8.80 ; 0.487)	0.87	(0.09 - 8.12 ; 0.486)	1.14	(0.12 - 10.73 ; 0.486)	-	-
CONTEO DE CD4								
<200 cel/mm ³	0.45	(0.08 - 2.54 ; 0.181)	0.45	(0.08 - 2.58 ; 0.185)	2.16	(0.38 - 12.12 ; 0.205)	0.86	(0.05 - 14.55 ; 0.460)
TIEMPO DE TRATAMIENTO								
≥5 años	0.42	(0.08 - 2.24 ; 0.168)	0.38	(0.07 - 2.00 ; 0.136)	2.6	(0.49 - 13.56 ; 0.122)	-	-

Leyenda: * Asociaciones Estadísticamente Significativas. A Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa. B Inhibidores No nucleósidos de Transcriptasa Reversa. C Inhibidores de Proteasa. D Inhibidores de Integrasa.