



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN MEDICINA

Título:

“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”

Autores:

Alvaro Franco Matos Arana
Luciana Hiromi Juárez Távara

Asesores:

Temático: Dr. Juan Echevarría Zarate
Metodológico: Dra. Frine Samalvides Cuba

Lima, 2018.

TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción	4
2. Materiales y métodos	8
3. Resultados	11
4. Discusión	13
5. Declaración de conflicto de interés	16
6. Bibliografía	17
7. Tablas y gráficos	21

RESUMEN

Antecedentes: La expansión del acceso al tratamiento antirretroviral ha traído muchos beneficios pero trae consigo la posibilidad de resistencia farmacológica, haciendo esto un problema grave especialmente en países de recursos limitados donde el acceso a pruebas de monitorización de carga viral y genotipificación es escaso.

Objetivo: Caracterizar epidemiológica, clínica y laboratorialmente a los pacientes con infección por el VIH/SIDA en falla virológica con estudio de genotipificación y exploración de factores asociados en un Hospital Nacional de III nivel-Lima, Perú en el periodo 2010-2017.

Metodología: Estudio descriptivo, retrospectivo y serie de casos con exploración de factores asociados. La información fue tomada de base de datos de una cohorte del hospital. Se exploró las asociaciones de las características clínicas y la resistencia antirretroviral por familia de fármacos mediante Odds ratio e intervalo de confianza.

Resultados: Se analizaron 215 registros de pacientes: la mediana de edad fue de 38 años siendo el 71.7% varones, el 64.2% heterosexuales. La mediana del CD4 al diagnóstico fue de 151 cel. por mm³, la mediana de la carga viral fue de 195 283 copias por ml. y el 63.2% fue diagnosticado en estadio SIDA. El tiempo en falla virológica antes del cambio de la guía del MINSA fue de 1.5 años y después, fue de 1.3 años. 121 pacientes estuvieron expuestos a un solo esquema de antirretrovirales siendo la combinación de zidovudina, lamivudina y efavirenz la más común. El 78.7% de los pacientes presentó resistencia a al menos un fármaco de la familia de los INNTR, el 77.7% a la familia INTR y el 7.9% a la familia de los IP. Las mutaciones más comunes fueron M184V (64.2%) y la K103N (41.4%). Se encontró asociación entre sexo masculino y orientación heterosexual con resistencia farmacológica a la familia de los INTR (OR=0.022; IC[0.14-0.57]; p=0.0002 y OR=2.14; IC[1.01 - 4.55]; p=0.022 respectivamente); asociación entre sexo masculino y estadio clínico no sida con resistencia farmacológica a la familia de los INNTR (OR=0.28 IC[0.14-0.57] p 0 y OR=0.47; IC[0.45-2.06]; p=0.0065 respectivamente) y asociación entre sexo masculino y resistencia antirretroviral a la familia de los IP (OR=0.37 IC[0.17 - 0.80] p=0.005).

Conclusiones: Se encontró relación entre sexo, orientación sexual y estadio clínico al diagnóstico con resistencia a antiretrovirales por familia de fármacos.

Palabras clave: VIH, falla virológica, resistencia antiretroviral, Perú

ABSTRACT

Introduction: The expansion of access to antiretroviral treatment has brought many benefits but brings with it the possibility of the transmission of resistant strains, making this a serious problem especially in countries with limited resources where access to viral load monitoring and genotyping tests is scarce.

Objective: Epidemiologically, clinically and laboratory characterize the patients with HIV / AIDS infection in virological failure with genotyping study and exploration of associated factors in a National Hospital of III level-Lima, Peru in the period 2010-2017.

Methodology: Descriptive, retrospective study and series of cases with exploration of the associated factors. The information was taken from a database of a hospital cohort. The associations of clinical characteristics and antiretroviral resistance per family of drugs were explored by odds ratio and confidence interval.

Results: 215 patient records were detected: the median age was 38 years, 71.7% were males, 64.2% were heterosexual. The median CD4 at diagnosis was 151 cel. per mm³, the median viral load was 195 283 copies per ml. and 63.2% were diagnosed with AIDS. The time in the virological failure before the change of the MINSA guideline was 1.5 years and then, it was 1.3 years. 121 users were exposed to a single antiretroviral regimen, the combination of zidovudine, lamivudine and efavirenz being the most common. 78.7% of the patients showed resistance to at least one drug from the family of NNRTIs, 77.7% to the INTR family and 7.9% to the IP family. The most common mutations were M184V (64.2%) and K103N (41.4%). There was an association between male sex and heterosexual orientation with pharmacological resistance to the NRTI family (OR = 0.022, CI [0.14-0.57], p = 0.0002 and OR = 2.14, CI [1.01 - 4.55], p = 0.022 respectively) ; association between male sex and non-AIDS clinical stage with pharmacological resistance to the family of NNRTIs (OR = 0.28 IC [0.14-0.57] p 0 and OR = 0.47, CI [0.45-2.06], p = 0.0065 respectively) and association between male sex and antiretroviral resistance to the PI family (OR = 0.37 IC [0.17 - 0.80] p = 0.005).

Conclusions: A relationship was found between sex, sexual orientation and clinical diagnosis with diagnosis of antiretroviral drugs by family of drugs.

Keywords: HIV, virological failure, antiretroviral resistance, Peru

INTRODUCCIÓN

De acuerdo al último reporte del programa conjunto de Naciones Unidas sobre el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/ Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (ONUSIDA), existen 36.7 millones de personas viviendo con el VIH, de los cuales 2 millones provienen de América Latina. En el 2013 se detectó que solo el 70% de las personas infectadas conocen su diagnóstico, de los cuales el 47% tiene acceso al tratamiento antirretroviral y solo el 66% de los pacientes tratados se encontraban en supresión virológica (1). Por esta razón ONUSIDA plantea nuevos objetivos para el 2020; aumentar al 90% de conocimiento del diagnóstico en personas que viven con VIH, aumentar a 90% la proporción de personas infectadas que reciben tratamiento antirretroviral, aumentar a 90% la proporción de personas en tratamiento que poseen un nivel de carga viral indetectable lo que llevará el fin de la epidemia para el 2030 (2). En el Perú, hasta Octubre del año 2017 se han reportado 109 263 casos de infección por VIH y 40 551 casos de SIDA principalmente en el departamento de Lima (24 564 casos) (3). La mayor proporción de personas infectadas son varones entre 25 y 34 años y se encuentra concentrada en dos poblaciones clave: hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) y mujeres transexuales. En cuanto a la cobertura, solo el 60% se encuentra recibiendo tratamiento antirretroviral (4).

El acceso al tratamiento antirretroviral ha disminuido la morbi-mortalidad y mejorado la calidad de vida en las personas infectadas por el VIH/SIDA. El objetivo de este tratamiento es lograr niveles indetectables de carga viral, detener o prevenir la mutación de resistencia a fármacos y preservar o mejorar el número de linfocitos T-CD4. El inicio del tratamiento antirretroviral es una vez hecho el diagnóstico independientemente del CD4 y carga viral (CV) (5). Actualmente existen seis mecanismos de acción de los fármacos antirretrovirales, estos son: Inhibidores de fusión (IFI), antagonistas de CCR5, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTR), inhibidores de la transferencia de cadena de la integrasa (II) e inhibidores de la proteasa (IP). Adicionalmente existen 2 fármacos, ritonavir (RTV) y cobicistat (COBI) que solamente son usados como potenciadores farmacocinéticos. Mundialmente la base del tratamiento de primera línea la constituyen dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa en combinación con algún otro fármaco de distinto mecanismo antiretroviral (INNTR, II o IP asociado a un potenciador farmacocinético).(5)

Si bien es cierto que la expansión del acceso al tratamiento antirretroviral ha traído muchos beneficios y contribuye al cumplimiento de los objetivos propuesto por la ONUSIDA, la inadecuada toma de la medicación o la no adherencia trae consigo la posibilidad de la transmisión de cepas farmacológicamente resistentes, haciendo esto un problema grave especialmente en países de recursos limitados donde el acceso a pruebas de monitorización de carga viral y genotipificación es escaso.

Las guías internacionales recomiendan la monitorización regular de la carga viral para detectar la falla virológica que se define como la carga viral superior a las 1 000 copias/ml de plasma en 2 tomas consecutivas con intervalo de 3 meses, en un paciente que haya recibido tratamiento por al menos 6 meses y que presente buena adherencia. (6) En países en vía de desarrollo la frecuencia de obtención de carga viral puede ser incluso menor por dificultades de acceso a la prueba; por esta razón la falla virológica tiene mayor probabilidad de detectarse tardíamente (5). Esta falla se ve influenciada por distintos factores como las características del virus (variabilidad, adaptación a puertas de entrada, latencia y reactivación), una resistencia genética a la droga y a la no adherencia al tratamiento. (7,8) Para determinar la resistencia farmacológica se emplean los estudios de fenotipificación y genotipificación. Las pruebas fenotípicas miden la habilidad del virus de crecer in vitro a distintas concentraciones de fármacos antirretrovirales mientras que las pruebas genotípicas detectan la presencia de mutaciones específicas en el genoma del virus. (9) Debido al costo y a que los resultados no son inmediatos, se prefiere utilizar las pruebas fenotípicas para el desarrollo de nuevas drogas, investigación o casos clínicos complejos. (9). Las pruebas genotípicas son las recomendadas para guiar la terapia antirretroviral en pacientes naïve. (5) Entre las técnicas empleadas para la genotipificación de resistencia en VIH se encuentra el secuenciamiento consensuado y la detección de mutaciones puntuales por hibridación.

Entre la limitación más importante de ambos métodos fenotípicos y genotípicos se encuentra la incapacidad de detectar resistencia debido a la baja prevalencia de circulación de virus fármaco resistentes en la población (10-20%). (5) Esta limitación es importante ya que luego de la suspensión de drogas que ejercen presión selectiva sobre las poblaciones resistentes a los medicamentos, el virus de tipo salvaje a menudo reemerge como la población predominante en el plasma logrando que la proporción de virus con mutaciones de resistencia se reduzca por debajo del umbral 10- 20%. Este hecho puede ocurrir en las primeras 4-6 semanas después de suspender los medicamentos. Es por este motivo que las pruebas de resistencia son mejor

valoradas cuando se realizan mientras que la persona se encuentra en tratamiento o 4 semanas después de la suspensión de las drogas, tiempo en el cual aún se pueden detectar mutaciones. (5) Este es el motivo por el cual la interpretación del resultado debe ser minuciosa especialmente en pacientes donde no se encuentran mutaciones pero que descontinuaron el tratamiento.

Luego de la obtención de los resultados estos deben ser analizados utilizando sistemas de interpretación de resistencia genotípica. (10) Existen sumarios que contienen las mutaciones que generan resistencia farmacológica al tratamiento antirretroviral siendo The Resistance Summary section of the Stanford University HIV Drug Resistance Database la utilizada en nuestro país. La Universidad de Stanford actualiza con frecuencia su base de datos poniendo a libre disposición un resumen con las mutaciones más frecuentes. En cuanto a resistencia de inhibidores nucleósido de la transcriptasa reversa, las mutaciones más frecuentes son: M184VI, K65R, K70R, L74VI y Y115 siendo estos no análogos de tiamina; M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y y K219Q/E los análogos de tiamina; y la inserción T69 y Q151M las mutaciones multidrogo resistentes. Entre las mutaciones más frecuentes de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa encontramos a L100I, K101E/P, K103N/S, V106A/M, Y181C/I/V, Y188L/C/H, G190A/S/E/Q y M230L. Respecto a los fármacos inhibidores de integrasa, las mutaciones más frecuentes son T66A/I/K, E92Q, E138K/A/T, G140S/A/C, Y143R/C/H, S147G, Q148H/R/K, N155H y R263K. Finalmente, para los inhibidores de proteasa se han encontrado las mutaciones V32I, M46I/L, I47V/A, G48V/M, I50L/V154V/T/A/L/M, L76V, V82A/T/F/S, I84V, N88S y L90M como las más frecuentes. (11) Debido a la necesidad de mejorar los resultados del tratamiento y reducir la transmisión de VIH, la OMS ha puesto a disposición una lista de mutaciones relacionadas con resistencia farmacológica para realizar un seguimiento a los niveles de resistencia farmacológica transmitida (TDR) (12). Esta lista, actualizada por última vez en el 2009, cuenta con 93 mutaciones incluyendo 34 relacionadas a inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa en 15 posiciones, 19 mutaciones relacionadas a inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa en 10 posiciones y 40 mutaciones de inhibidores de proteasa en 18 posiciones. Se destacan entre los INTR a las mutaciones M141L y K65R, entre los INNTR a las mutaciones L100I y K101E/P y finalmente entre los inhibidores de proteasa a las mutaciones L23I y L24I. En países de ingresos altos como Estados Unidos y países europeos, aproximadamente entre el 10% y 17% de los pacientes sin tratamiento previo generan resistencia al menos a un fármaco antirretroviral (5).

Por otro lado en países en vías de desarrollo como Malawi, Kenya, Uganda y Cambodia se encontró una resistencia de 83.9% al menos a una familia de fármacos (9). La última revisión sistemática respecto a la resistencia farmacológica transmitida (TDR) en países de Latinoamérica y el Caribe reporta que la frecuencia de TDR aún permanece en un nivel moderado (7.7%) de acuerdo con la clasificación de la OMS y que existe una tendencia global asociada al aumento de TDR en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. (14)

En el Perú el tratamiento inicia con la combinación de dos medicamentos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR). Las otras familias de fármacos se reservan para casos en donde se presente falla virológica, interacciones farmacológicas o efectos adversos a los regímenes previamente descritos (15). La guía de manejo de pacientes de VIH/SIDA del Ministerio de Salud del Perú (MINSA) ha variado la indicación del estudio de genotipificación a lo largo de los años. En el 2005 se indicó la toma de este examen cuando el paciente presente falla virológica por segunda vez (15). Posteriormente, desde el año 2014 se indicó realizar estudios de genotipificación cuando exista falla virológica al tratamiento por primera vez y cuando se tenga carga viral mayor a 1000 copias/ml. (15) El centro de referencia para la realización de esta prueba es el Instituto Nacional de Salud, en donde el método empleado es el secuenciamiento por método de Sanger para la detección de dideoxinucleótidos. La interpretación se realiza con “The Drug Resistance Summary section of the Stanford University HIV Drug Resistance Database” (10).

En cuanto a la investigación de falla virológica y resistencia antirretroviral en el Perú, se ha reportado que la falla al tratamiento también está determinada por factores como: la edad, el antecedente de uso de antirretrovirales antes del inicio del tratamiento antirretroviral, niveles de linfocitos T CD4+ inferiores a 100 cels/mL al inicio del tratamiento, la adherencia menor de 95%, el estadio clínico al inicio, el cambio de antirretrovirales por toxicidad y la aparición de infecciones oportunistas (17). Otro estudio realizado en una cohorte de pacientes naive entre los años 2007-2009 demuestran que existe una prevalencia baja (<1%) de resistencia a cualquiera de los tratamientos antirretrovirales (18). Sin embargo, al ser realizado en pacientes que probablemente contrajeron la infección previa a la instauración del programa nacional de VIH, o que por el hecho de recién ingresar al programa se haya realizado mayor énfasis en la adherencia al tratamiento, es posible que se haya subestimado la incidencia de la transmisión de resistencia produciendo la necesidad de nuevos estudios con datos actualizados y que involucren mayor cantidad de pacientes.

De manera global se considera que un tratamiento prolongado con un régimen no adecuado y que presente falla se asocia al desarrollo de multidrogo resistencia, lo cual perjudica el manejo óptimo del paciente. El presente trabajo busca caracterizar clínica epidemiológica y laboratorialmente a los pacientes que hacen falla virológica que cuenten con estudio de genotipificación en un hospital III-1 de Lima Perú. Se caracterizará la resistencia a los medicamentos, lo cual proporcionará información importante para el posterior desarrollo de programas de intervención, la gestión de tratamiento de segunda línea y proporcionar una visión acerca del cambio de esquemas en los pacientes con dicha falla.

OBJETIVOS

Objetivo general

Caracterizar epidemiológica, clínica y laboratorialmente a los pacientes con infección por el VIH/SIDA en falla virológica en un hospital nacional de III-1 nivel-Lima, Perú 2010-2017.

Objetivo específicos

Determinar la prevalencia de resistencia a cada familia de fármacos utilizados en el tratamiento antirretroviral.

Explorar los factores asociados a resistencia anti retroviral por familia de fármacos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio de tipo descriptivo, retrospectivo y serie de casos.

Población

Pacientes con infección por el VIH/SIDA que hayan sido atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia que estén en falla a tratamiento antirretroviral entre los años 2010-2017.

Criterios de inclusión

Personas mayores de 18 años con infección por el VIH/SIDA confirmada por examen de laboratorio (Western Blot/IFI) atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Persona que hayan presentado falla virológica y cuenten con estudio de genotipificación durante el periodo 2010 - 2017.

Criterios de exclusión

Personas con las características mencionadas en los criterios de inclusión que tengan información incompleta en la base de datos (20% de exámenes incompletos)

Definición operacional de variables

Paciente con infección por el VIH/SIDA: Paciente que presenta dos pruebas de tamizaje reactivas (Inmunoensayo enzimático rápido o de laboratorio) o una prueba confirmatoria (Western Blot, Inmunofluorescencia indirecta, radioinmuno precipitación, Inmunoblot con antígenos recombinantes).

Paciente con falla virológica: Paciente que tiene por los menos una de las siguientes condiciones como fracaso para suprimir niveles plasmáticos de CV a < 40 copias/ml a los 6 meses de iniciado el tratamiento antirretroviral (Resistencia Primaria)

Paciente con niveles plasmáticos de CV previamente indetectable, que presenta CV > 1000 copias/ml en dos mediciones efectuadas consecutivamente (Resistencia secundaria)

Tipo de contagio: Forma de transmisión de la enfermedad. Puede ser sexual, vertical (madre-hijo), sanguínea o desconocida.

Estadio Clínico: Puede ser sintomática o presentarse como síndrome retroviral agudo; evoluciona a un periodo de latencia, que puede ser asintomático o con cuadros clínicos que no definen SIDA; evolucionando luego a estadio SIDA cuando el nivel de inmuno compromiso es severo (< 200 CD4) o aparecen infecciones oportunistas y/o neoplasias asociadas a inmunosupresión avanzada

Estadio SIDA: El resultado de la infección crónica por el VIH y el consiguiente agotamiento de las células CD4. Se define como un recuento de células CD4 < 200 células / microlitro o la presencia de alguna condición definitoria de SIDA independientemente del recuento de células CD4.

Carga viral: Recuento del número de copias replicadas del VIH circulando en plasma sanguíneo. Se mide por mililitro de plasma.

Conteo de CD4: Medición de las cepas de linfocitos que tienen el marcador de superficie CD4 presentes en sangre total y que constituyen la principal célula blanco del VIH. Se mide por mm^3 .

Esquema expuesto: Tratamiento antirretroviral. Es la combinación de tres o más medicamentos antirretrovirales que el paciente haya recibido desde que inicio el tratamiento hasta el estudio de genotipificación.

Genotipificación: Es la identificación de mutaciones asociadas a resistencia a drogas antirretrovirales del VIH-1 mediante secuenciamiento genético.

Tiempo de falla virológica: tiempo en años desde detección de falla virológica hasta toma de estudio de genotipificación. Se consideró los periodos: antes de diciembre del 2014 y después de diciembre del 2014 debido al cambio de la normativa nacional.

Tiempo de tratamiento antirretroviral: tiempo en años desde inicio de tratamiento antirretroviral hasta detección de falla virológica.

Orientación sexual: Medida en la relación entre las preguntas de creencias de atracción sexual, fantasías, conductas, haber sentido atracción sexual, sentimientos y emociones sexuales (HSH, bisexual y heterosexual).

Factores asociados: Variables que se encuentren relacionadas a la falla virológica (Edad, estadio clínico, carga viral, recuento de CD4, esquema expuesto)

Procedimientos y Técnicas

Una vez aprobado el proyecto de investigación por los Comités Institucionales de Ética en Investigación para humanos del Hospital Cayetano Heredia y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia se procedió a recopilar información de la base de datos de una cohorte de VIH en el Hospital Cayetano Heredia (COVIHS) perteneciente al Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas del Hospital Nacional Cayetano Heredia - Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt - Universidad Peruana Cayetano Heredia. Se obtuvo información sobre los datos epidemiológicos de los pacientes (sexo, edad, estado civil, grado de instrucción, orientación sexual, forma de contagio), su estado clínico (estadio clínico 1, estadio clínico 2, SIDA) y sus resultados de exámenes (carga viral y conteo de CD4). Los resultados de genotipificación se encontraron en la base NETLAB del Instituto Nacional de Salud (INS).

Se encontró registro de 223 pacientes con estudios de genotipificación realizados durante el periodo de tiempo en estudio, de los cuales 215 cumplieron los criterios de inclusión. En los casos en que los pacientes contaron con más de un estudio de genotipificación se consideró el primero de estos.

Toda la información se recopiló en un formato virtual y se almacenó en una base de datos a la cual solo tuvieron acceso los investigadores para su posterior análisis.

Plan de análisis

La unidad de análisis fueron los registros de pacientes en falla virológica y con estudio de genotipificación durante los años 2010-2017. Los datos fueron ingresados a una base de datos de Microsoft Excel 2016 y su análisis posterior se realizó en el software estadístico gratuito Epi Info 7.1, considerando un valor estadísticamente significativo de $p < 0.05$.

Se describieron las variables cualitativas mediante frecuencias relativas y absolutas y las variables cuantitativas mediante tendencia central, medidas de dispersión y percentiles. En la variable de tiempo de falla virológica se consideró la división de dos periodos de acuerdo a las guías nacionales vigente en esos años. En cuanto a la estadística analítica para las variables cualitativas se empleó la prueba de Chi-Cuadrado usando un nivel de significancia $p < 0.05$. Finalmente, se exploraron los factores asociados a falla virológica y asociación de las variables con la resistencia a fármacos mediante el cálculo de Odds ratio no ajustado para las variables de género, orientación sexual, estado civil, grado de instrucción, supresión de carga virológica a los seis meses, estadio clínico al diagnóstico y a la falla. Todos con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

De los 215 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se encontró que el 71.7% (n=155) fueron del género masculino mientras que el 28.2% fueron del género femenino (n=61); con una relación varón: mujer de 2.6:1. La menor edad fue de 19 años y la mayor fue de 64 años, con una media de 38.5 ± 10 años. De estos pacientes se observó que el 20% (n=43) era HSH, el 15.8% (n=34) era bisexual y el 64.2% (n=138) era heterosexual. El estado civil de la mayoría fue soltero con el 58.6% (n=126), el 33% (n=71) era casado y el 8.4% (n=18) era separado. En cuanto al grado de instrucción se observó que el 54.9% (n=118) cursó con secundaria completa, el 10.2% (n=22) con primaria completa, el 34% (n= 73) llegó a la educación superior y el 0.9% (n=2) era analfabeta.

Con respecto al contagio de la infección del VIH, se identificó que el 85.1% (n=183) fue de tipo sexual, el 2.8% (n=6) fue vertical, solo se obtuvo un reporte de transmisión sanguínea y el 11.6% (n=25) fue consignado en el registro como “desconocido”. (Tabla 1) Se encontró al momento del diagnóstico la media de edad fue de 31.6 ± 9.6 años. De estos pacientes, el 63.26% (n=136) fue diagnosticado en estadio clínico SIDA, mientras que el 33.02% (n=71) se diagnosticó en infección crónica y el 3.72% (n=8) presentó un CD4 mayor a 500 cel por mm^3

al diagnóstico. La mediana del CD4 al momento del diagnóstico fue de 151 cel/mm³, con un máximo de 961 cel/mm³ y un mínimo de 2 cel/mm³. La carga viral al momento del diagnóstico obtuvo una mediana de 195 293 copias por mL. Se consideró los valores “al diagnóstico” al primer valor encontrado en la base de datos del programa de COVIHS.

El tiempo promedio en tratamiento antirretroviral fue de 2.7 años, permaneciendo la mayoría de pacientes en tratamiento por 1 a 5 años 43.3% (n=93) antes de ser detectada la falla virológica. En cuanto a las características de los pacientes al momento de la falla virológica, el 75% (n=161) suprimió su carga viral a los 6 meses de iniciado el tratamiento antirretroviral y el 25% (n=54) no lo hizo. La media de edad al diagnóstico de la falla fue 35 ± 10.3 años. La mediana del CD4 al momento de la falla fue de 180 cel/mm³ con un rango de entre 3 y 1 152 cel/mm³, mientras que la mediana de la carga viral fue de 94 800 copias por mL con un rango de 780 y 3 340 000 copias por mL. Además se encontró que la mayoría de pacientes fueron detectados en estadio SIDA 46% (n=99).

Para calcular el promedio de tiempo en que un paciente hace falla virológica hasta la toma de genotipificación, se emplearon 2 grupos. El primero incluía a pacientes con estudios de genotipificación tomados hasta finales del 2014 y el segundo a partir de inicios del 2015. Se encontró que en el primer grupo (n=47) la mediana del tiempo fue de 1.5 años. Mientras que en el segundo grupo (n=168) la mediana fue de 1.3 años. (Tabla 1).

Con respecto a la exposición de fármacos se observó que 121 pacientes estuvieron expuestos a solo un esquema de antirretrovirales, mientras que 82 pacientes estuvieron expuestos a más de uno. Entre los pacientes del primer grupo, se encontró que la combinación de zidovudina, lamivudina y efavirenz fue la más común (n=64), seguido por lamivudina, tenofovir y efavirenz (n=19) y lamivudina, zidovudina y nevirapina (n=6). De manera general, entre todos los pacientes se encontró que el 11.6% (n=54) estuvo expuestos a la familia de los IP, siendo lopinavir 18.6% (n=40) y saquinavir 13% (n=28) los más comunes. El 75.3% (n=162) estuvo expuestos a INNTR siendo efavirenz 77.6% (n=154) el más común seguido de nevirapina 13% (n=28). El 100% tuvo al menos exposición a un fármaco de la familia INTR, siendo lamivudina la más común con 94.4% (n=203), seguido de zidovudina con 68.3% (n=147). Por otro lado ningún paciente estuvo expuesto a fármacos como: darunavir, fosamprenavir, tipranavir, etravirina y rilpivirina.

Del total de estudios de genotipificación incluidos en este estudio, 195 se realizaron con el sistema de Stanford y 20 con el sistema de Trugene y se reportó un total de 15 resultados como “Indeterminado”. Se observó que el 78.7% (n=159) de los pacientes presentó resistencia a al menos un fármaco de la familia de los INNTR siendo efavirenz con 70.7% (n=143) y nevirapina con 72.2% (n=150) los fármacos con mayor porcentaje de esta familia. Por otro lado el 77.7% (n=157) de los participantes presentó resistencia a al menos un fármaco de la familia INTR, siendo lamivudina con 77.7% (n=157) y emtricitabina con 70.7% (n=144) los más comunes. Además, el 7.9% (n=16) presentó resistencia a al menos un fármaco de la familia de los IP, siendo atazanavir con 4.4% (n=9) el más frecuente (Tabla 2). Entre los 215 pacientes se encontraron un total de 4 257 mutaciones asociadas a resistencia farmacológica de acuerdo a la base de datos de Stanford. (Gráfico 1) La más frecuente entre los INTR fue M184V con un 64.1% (n=138), seguida de K103N 41.4% (n=89) mutación asociada a resistencia de INNTR. En cuanto a resistencia a IP, la más frecuente fue I54V con 3.7% (n=8).

Los resultados del análisis de asociación se muestran en la tabla 4. De los factores epidemiológicos y clínicos asociados a resistencia antirretroviral por familia (INTR, INNTR e IP). Se encontró asociación entre sexo masculino y orientación heterosexual con resistencia farmacológica a la familia de los INTR (OR=0.022; IC [0.14-0.57]; p=0.0002 y OR=2.14; IC [1.01 - 4.55]; p=0.022 respectivamente); asociación entre sexo masculino y estadio clínico no SIDA con resistencia farmacológica a la familia de los INNTR (OR=0.41 IC [0.0.18 - 0.87] p=0.013 y OR=0.47; IC [0.45-2.06]; p=0.0065 respectivamente). Por otro lado se encontró relación entre sexo masculino y resistencia antirretroviral a la familia de los IP (OR=0.37 IC [0.17 - 0.80]).

DISCUSIÓN

Se encontró que el perfil de los pacientes que hacen falla virológica son varones de entre 30 y 40 años, solteros, heterosexuales y con educación secundaria completa. Similar a lo encontrado en estudios anteriores en la misma población, donde los pacientes con falla virológica fueron detectados en estadio de SIDA en un 10% más que en pacientes sin falla. (17) En nuestro estudio gran parte de los pacientes fueron detectados con un CD4 menor a 200 durante la falla virológica (46%.) Respecto al tiempo en que los pacientes permanecen en tratamiento antirretroviral antes de la detección de la falla virológica, lo observado en el estudio es mayor al reportado en revisiones sistemáticas realizadas en estudios de resistencia farmacológica al

VIH donde por ejemplo, la media es de 18 meses. (18). En Myanmar, se encontró que existe una alta falla virológica (3.2 x 100 personas/año de seguimiento) asociada a una disminución en la velocidad de cambio de esquema de tratamiento (1.4 x 100 personas/año de seguimiento), lo cual se encuentra asociado a la limitación que se tiene en países de recursos limitados para realizar controles de carga viral periódicos y al subdiagnóstico de falla virológica (19). Debido a que en el periodo de nuestro estudio estuvieron vigentes 2 guías de manejo clínico de pacientes con infección de VIH/SIDA, se calculó el tiempo en años en falla hasta la genotipificación en dos periodos: el primero hasta finales del 2014 (media= 2.5) el cual fue mayor al del segundo periodo (media=2.16). Se observó que la toma de genotipificación fue aumentando de manera progresiva con los años, encontrándose que en el año 2011 se tomaron dos pruebas; en el año 2012, cinco pruebas; en el 2013, seis pruebas; en el 2014, 35 pruebas; en el año 2015, 44 pruebas; en el 2016, 53 pruebas y finalmente en el año 2017 se tomaron 68. Esta variación se produce debido a que la indicación cambió de toma de genotipificación a segunda falla por toma de este examen a primera falla.

Se encuentra descrito en la literatura que la falla virológica se encuentra asociada a distintos factores, siendo los principales la edad, los niveles de CD4 al diagnóstico, la adherencia y la exposición previa a fármacos. (20) En el caso de la resistencia farmacológica transmitida (TDR) o falla primaria, los factores relacionados son similares pudiéndose agregar el tipo de mutaciones que se encuentran en la genotipificación (21). En otros países como Kenya, también se ha encontrado que la falla virológica primaria se encuentran de manera significativa (21.9%, IC 9.3%–40.0%).) en pacientes mujeres jóvenes de 18-24 años, posiblemente debido a que pudieron ser infectadas con individuos que cursan con la enfermedad manera crónica y quienes tienen mayor probabilidad de haber iniciado tratamiento en alguna etapa de sus vidas. (22) En nuestro estudio se encontró que el 25% (n=54) de los pacientes incluidos en el análisis no suprimieron su carga viral a los 6 meses del tratamiento, dentro de este grupo se encuentran pacientes con falla primaria y pacientes con mala adherencia al tratamiento antirretroviral. No se encontró información sobre la adherencia de los pacientes en la base de datos de la cohorte por lo que no se pudo diferenciar entre estos 2 grupos.

De acuerdo al último reporte de la OMS sobre resistencia farmacológica del VIH de países en desarrollo, la resistencia a la familia de los INTR en países en vía de desarrollo como Zambia, Camerún y Guatemala es de 87.9%, 77.9% y 63.0% respectivamente. Por otro lado la resistencia frente a los INNTR en los mismos países fueron 87%, 87.7%, y 74%

respectivamente. En nuestro estudio se observó que esta tendencia se mantiene. Respecto a los 54 pacientes que no suprimieron su carga viral a los 6 meses, se encontró que estos presentaron igual resistencia a las familias de INTR e INNTR ambos con 77.7% (n=42). Además presentaron 132 mutaciones relacionadas a transmisión de resistencia farmacológica en sus resultados de genotipificación. De estas, la más frecuente fue la mutación asociada a resistencia de inhibidores de la transcriptasa reversa M184V con un 69% (n=37), seguida por K103N asociada a resistencia de inhibidores no nucleósidos con un 48% (n=26). M184V es la mutación más común asociada a esta familia y se asocia a alta resistencia in vitro a lamivudina y emtricitabina y baja resistencia a abacavir y didanosina (11), mientras que K103N es la mutación asociada a pacientes que recibieron nevirapina y efavirenz, reduciendo su susceptibilidad hasta un 50 y 20% respectivamente. Ambas mutaciones están relacionadas con falla primaria. (11). Los patrones de mutaciones asociadas a TDR, son similares a los encontrados en distintos estudios realizados a poblaciones de recursos limitados (23) en donde la mayoría de mutaciones se encuentra a nivel de INTR 55% con M184V como predominante, seguido por INNTR con 46%. Estudios más recientes como el realizado en Beijing, encuentra que la prevalencia de TDR en esa población es de 6.1% siendo nuevamente las más frecuentes NNRTI con 3.1%, IP con 2.2% y NRTI con 1.3%. En este caso la prevalencia de mutaciones relacionadas con NNRTI fue mayor debido a que se encontró que la población estudiada poseía el subtipo C de VIH, un subtipo raro en ese país y que está asociado a polimorfismos naturales del virus sin significar que la sensibilidad hacia estos fármacos sea baja. (24) Un estudio realizado en Sudáfrica, que buscaba la resistencia farmacológica a tratamientos que incluyan INNTR, encontró que la mutación K103N y V106M fueron las más frecuentes mientras que M184V/I y K65R fueron las predominantes en INTR. (25) Al igual que este estudio, nuestra data mostró que la mayor resistencia fue a lamivudina y emtricitabina probablemente producida por la mutación M184V. Debido a la cantidad de pacientes expuestos a INTR, específicamente a lamivudina y zidovudina, esto podría explicar la cantidad de mutaciones asociadas a estos fármacos (75.3%).

En el análisis bivariado de las variables se encontró asociación de resistencia a fármacos INTR con el género masculino (OR=0.022; IC [0.14-0.57]; p=0.0002) y la orientación sexual (OR=2.14; IC [1.01 - 4.55]; p=0.022). Estudios realizados donde el esquema de primera línea contiene tenofovir, han encontrado que la falla virológica está asociada a tener menos de 25 años, tener una baja adherencia y cursar con CD4 menor a 200 durante la detección de falla. (26). Respecto a las familias de IP e INNRT, también se observó asociación con el género

masculino. Además, en el caso de INNRT, se encontró asociación con cursar en estadio clínico SIDA al diagnóstico (OR=0.47; IC [0.45-2.06]; p=0.0065). Estudios realizados en población de Taiwán, encontraron que iniciar con INNRT, persistir con ese esquema y tener menos de 35 años está asociado a desarrollar resistencia farmacológica. (27) Respecto a los niveles de CD4, se ha encontrado que una cantidad mayor a 200 células en el momento de la falla, se asocia a disminución de la cantidad de mutaciones resistentes a antirretrovirales. (28)

Entre las limitaciones del estudio tenemos que al ser descriptivo, retrospectivo, serie de casos y basado en información obtenida de manera secundaria de una base de datos, no se pudo obtener toda la data esperada (adherencia, hábitos nocivos, nivel socioeconómico). Además debido a que como criterio de inclusión se consideró a los pacientes que contaban con examen de genotipificación, es posible haber subestimado el número de pacientes con falla virológica en la población de estudio. Como fortaleza consideramos que este estudio es uno de los primeros que incluye resultados de genotipificación en la población de pacientes con falla virológica en el país.

En conclusión, las características de los pacientes que hacen falla virológica al tratamiento antirretroviral que cuentan con estudio de genotipificación son varones de entre 30 y 40 años, solteros, heterosexuales y con educación secundaria completa. Entre estos pacientes, se detectó que la mayor resistencia la realizan hacia fármacos INNTR (78.7%) seguido de INTR (77.7%) con las mutaciones M184V y K103N como las más importantes. Se demostró además relación entre sexo, orientación sexual y estadio clínico al diagnóstico con resistencia a antirretrovirales por familia de fármacos en estos pacientes. Además se demostró que existe un tiempo largo en el que los pacientes están en falla hasta la toma de un estudio de genotipificación por lo que se sugiere que se realicen estudios con la finalidad de describir los factores que influyen en la demora de este estudio.

CONFLICTO DE ÍTERES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United Nations Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) Global AIDS Update 2016. [Consultado 8 de Septiembre de 2016] Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update2016_en.pdf
2. ONUSIDA, 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Ago 2014; 4-5. [Consultado 8 de Septiembre de 2016]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf
3. Centro Nacional de epidemiología, prevención y control de enfermedades. Ministerio de Salud del Perú. Situación del VIH/SIDA en el Perú. Boletín epidemiológico Mensual Octubre 2017 [Consultado 10 de Enero de 2018]. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin_2018/octubre.pdf
4. ONUSIDA [Internet] 2018. Informe nacional sobre los progresos realizados en el País Perú periodo 2000-2016. [Consultado 10 de marzo del 2018]. Recuperado a partir: <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/peru/>
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2016. [Consultado 08 de Septiembre de 2016] Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed
6. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed [Internet] 2016 [Consultado 15 Mar 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1
7. Alvis O, De Coll L, Chumbimune L, Díaz C, Díaz J, Reyes M. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en adultos infectados con el VIH-sida. En: Anales de la Facultad de Medicina [Internet]. UNMSM. Facultad de Medicina; 2009. p. 266-72. Recuperado a partir de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832009000400007&script=sci_arttext

8. Ribera E, Tuset M, Martín M, del Cacho E. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Mayo de 2011; 29(5):362-
9. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infection, Genetics and Evolution*. Diciembre de 2016; 46:292-307.
10. Liu TF, Shafer RW. Web resources for HIV type 1 genotypic-resistance test interpretation. *Clinical infectious diseases*. 2006; 42(11):1608–1618.
11. Stanford HIV Drug Resistance Database. Major HIV-1 Drug Resistance Mutations [Internet]. [Citado 28 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://hivdb.stanford.edu/assets/media/resistance-mutation-handout-Dec2017.b8f72e32.pdf>
12. Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, et al. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update, *PLoS One* 2009;4:e4724
13. Avila-Rios S, Sued O, Rhee S-Y, Shafer RW, Reyes-Teran G, Ravasi G. Surveillance of HIV Transmitted Drug Resistance in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. Abimiku AG, editor. *PLOS ONE*. 29 de junio de 2016; 11(6): e0158560.
14. Peru C, Libre V, others. Guía nacional de atención integral de la persona viviendo con el VIH/SIDA (PVVIH/S). 2014 [citado 08 de noviembre de 2016]; Recuperado a partir de: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/VIH_ADULTOS.pdf
15. Peru C, Libre V, others. Norma técnica para el tratamiento antirretroviral de gran actividad-TARGA en adultos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana, 2005. Disponible en: www.paho.org/vih/guias_adultos
16. Alave J, Paz J, González E, Campos M, Rodríguez M, Willig J, et al. Factores asociados a falla virológica en pacientes infectados con VIH que reciben terapia anti-retroviral en un hospital público del Perú. *Revista chilena de infectología*. 2013; 30(1):42-8.

17. Soria J, Bull M, Mitchell C, La Rosa A, Dross S, Kraft K, et al. Transmitted HIV Resistance to First-Line Antiretroviral Therapy in Lima, Peru. *AIDS Research and Human Retroviruses*. Abril de 2012; 28(4):333-8.
18. Haile-Selassie H, World Health Organization, World Health Organization, Department of HIV/AIDS, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Global Fund to Fight AIDS T and Malaria, et al. WHO HIV drug resistance report 2017. [Internet]. 2017 [Citado 28 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255896/1/9789241512831-eng.pdf>
19. Kyaw NTT, Harries AD, Kumar AMV, Oo MM, Kyaw KKY, Win T, et al. High rate of virological failure and low rate of switching to second-line treatment among adolescents and adults living with HIV on first-line ART in Myanmar, 2005-2015. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171780.
20. Rohr JK, Ive P, Horsburgh CR, Berhanu R, Shearer K, Maskew M, et al. Developing a predictive risk model for first-line antiretroviral therapy failure in South Africa. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20987.
21. Lu X, Zhao H, Zhang Y, Wang W, Zhao C, Li Y, et al. HIV-1 drug-resistant mutations and related risk factors among HIV-1-positive individuals experiencing treatment failure in Hebei Province, China. *AIDS Res Ther*. 23 de enero de 2017;14(1):4.
22. Silverman RA, Beck IA, Kiptinness C, Levine M, Milne R, McGrath CJ, et al. Prevalence of Pre-antiretroviral-Treatment Drug Resistance by Gender, Age, and Other Factors in HIV-Infected Individuals Initiating Therapy in Kenya, 2013-2014. *J Infect Dis*. 19 de diciembre de 2017;216(12):1569-78.
23. Hosseinipour MC, Gupta RK, Van Zyl G, Eron JJ, Nachega JB. Emergence of HIV drug resistance during first- and second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings. *J Infect Dis*. 15 de junio de 2013;207 Suppl 2:S49-56.
24. Li T, Qian F, Yuan T, Xu W, Zhu L, Huang J, et al. Drug resistance mutation profiles of the drug-naïve and first-line regimen-treated HIV-1-infected population of Suzhou, China. *Viol Sin*. agosto de 2017;32(4):271-9.

25. Steegen K, Bronze M, Papathanasopoulos MA, van Zyl G, Goedhals D, Variava E, et al. HIV-1 antiretroviral drug resistance patterns in patients failing NNRTI-based treatment: results from a national survey in South Africa. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(1):210-9
26. Ndahimana J d'Amour, Riedel DJ, Mwumvaneza M, Sebuho D, Uwimbabazi JC, Kubwimana M, et al. Drug resistance mutations after the first 12 months on antiretroviral therapy and determinants of virological failure in Rwanda. *Trop Med Int Health.* 2016;21(7):928-35.
27. Tsai H-C, Chen I-T, Wu K-S, Tseng Y-T, Sy C-L, Chen J-K, et al. High rate of HIV-1 drug resistance in treatment failure patients in Taiwan, 2009-2014. *Infect Drug Resist.* 2017;10:343-52.
28. Lam EP, Moore CL, Gotuzzo E, Nwizu C, Kamarulzaman A, Chetchotisakd P, et al. Antiretroviral Resistance After First-Line Antiretroviral Therapy Failure in Diverse HIV-1 Subtypes in the SECOND-LINE Study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* septiembre de 2016;32(9):841-50.

ANEXOS

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes

Característica	Porcentaje (n)
Edad (media)	38.5 ± 10 años
18-30 años	21.4% (n=46)
31-40 años	34.9% (n=75)
41-50 años	25.6% (n=55)
50-60 años	14.0% (n=30)
mayor 60	4.2% (n=9)
Género	
Masculino	71.6% (n=155)
Femenino	28.2% (n=60)
Orientación Sexual	
Heterosexual	64.2% (n=138)
HSH	20% (n=43)
Bisexual	15.8% (n=34)
Grado de Instrucción	
Analfabeta	0.9% (n=2)
Primaria	10.2% (n=22)
Secundaria	54.9% (n=118)
Superior	34% (n=73)
Estado Civil	
Soltero	58.6% (n=126)
Casado	33.0% (n=71)
Separado	8.4% (n=18)
Tipo de contagio	
Sexual	85.1% (n=183)
Vertical	2.8% (n=6)
Sanguíneo	0.5% (n=1)
Desconocido	11.6% (n=25)
Al diagnóstico	
Edad (media)	31.6 ± 9.6 años
Carga viral (mediana)	195 293 copias por mL
CD4 (mediana)	151 Cel por mm ³
menor a 200	63.26% (n=136)
200-500	33.02% (n=71)
más de 500	3.72% (n=8)

Característica	Porcentaje (n)
A la falla virológica	
Edad (media)	35 ± 10.3 años
Carga viral (mediana)	94 800 copias por mL
CD4 (mediana)	180 Cel por mm ³
menor a 200	46% (n=99)
200-500	40.4% (n=87)
más de 500	13.4% (n=29)
Supresión CV a los 6 meses	
No	25% (n=54)
Si	75% (n=161)
Tiempo en falla virológica	
Antes del 2014	1.5 años
Después del 2014	1.3 años
Tiempo en TARGA	2.7 años
de 0 a 6 meses	7.4% (n=16)
6 meses a 1 año	28.8% (n=62)
1 a 5 años	43.3% (n=93)
5 a 10 años	15.3% (n=33)
A la genotipificación	
Carga viral (mediana)	370 600 copias por mL
CD4 (mediana)	163 Cel por mm ³
menor a 200	64.2% (n=138)
200-500	29.8% (n=64)
más de 500	6% (n=13)

Tabla 2. Patrones de resistencia farmacológica

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL		SUSCEPTIBLE		BAJO NIVEL DE RESISTENCIA		RESISTENCIA INTERMEDIA		ALTO NIVEL DE RESISTENCIA	
Familia	Fármaco	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
IP	Atazanavir	178	88.12%	4	1.98%	3	1.49%	9	4.46%
	Darunavir + ritonavir	190	94.06%	4	1.98%	0	0.00%	0	0.00%
	Fosamprenavir + ritonavir	176	87.13%	6	2.97%	4	1.98%	7	3.47%
	Indinavir + ritonavir	177	87.62%	2	0.99%	5	2.48%	8	3.96%
	Lopinavir + ritonavir	181	89.60%	3	1.49%	4	1.98%	5	2.48%
	Saquinavir + ritonavir	181	89.60%	2	0.99%	6	2.97%	4	1.98%
	Tipranavir + ritonavir	182	90.10%	8	3.96%	3	1.49%	0	0.00%
	Nelfinavir	154	76.24%	25	12.38%	0	0.00%	15	7.43%
INTR	Abacavir	39	19.31%	61	30.20%	25	12.38%	67	33.17%
	Didanosina	40	19.80%	69	34.16%	21	10.40%	63	31.19%
	Lamivudina	33	16.34%	0	0.00%	4	1.98%	157	77.72%
	Estavudina	108	53.47%	14	6.93%	30	14.85%	40	19.80%
	Emtricitabina	33	16.34%	0	0.00%	4	1.98%	144	71.29%
	Tenofovir	126	62.38%	22	10.89%	24	11.88%	21	10.40%
	Zidovudina	128	63.37%	9	4.46%	21	10.40%	33	16.34%
INNTR	Efavirenz	35	17.33%	4	1.98%	11	5.45%	143	70.79%
	Etravirina	91	45.05%	47	23.27%	51	25.25%	5	2.48%
	Nevirapina	35	17.33%	4	1.98%	5	2.48%	150	74.26%
	Rilpivirina	90	44.55%	29	14.36%	21	10.40%	54	26.73%

Gráfico 1. Mutaciones más importantes asociadas a resistencia farmacológica

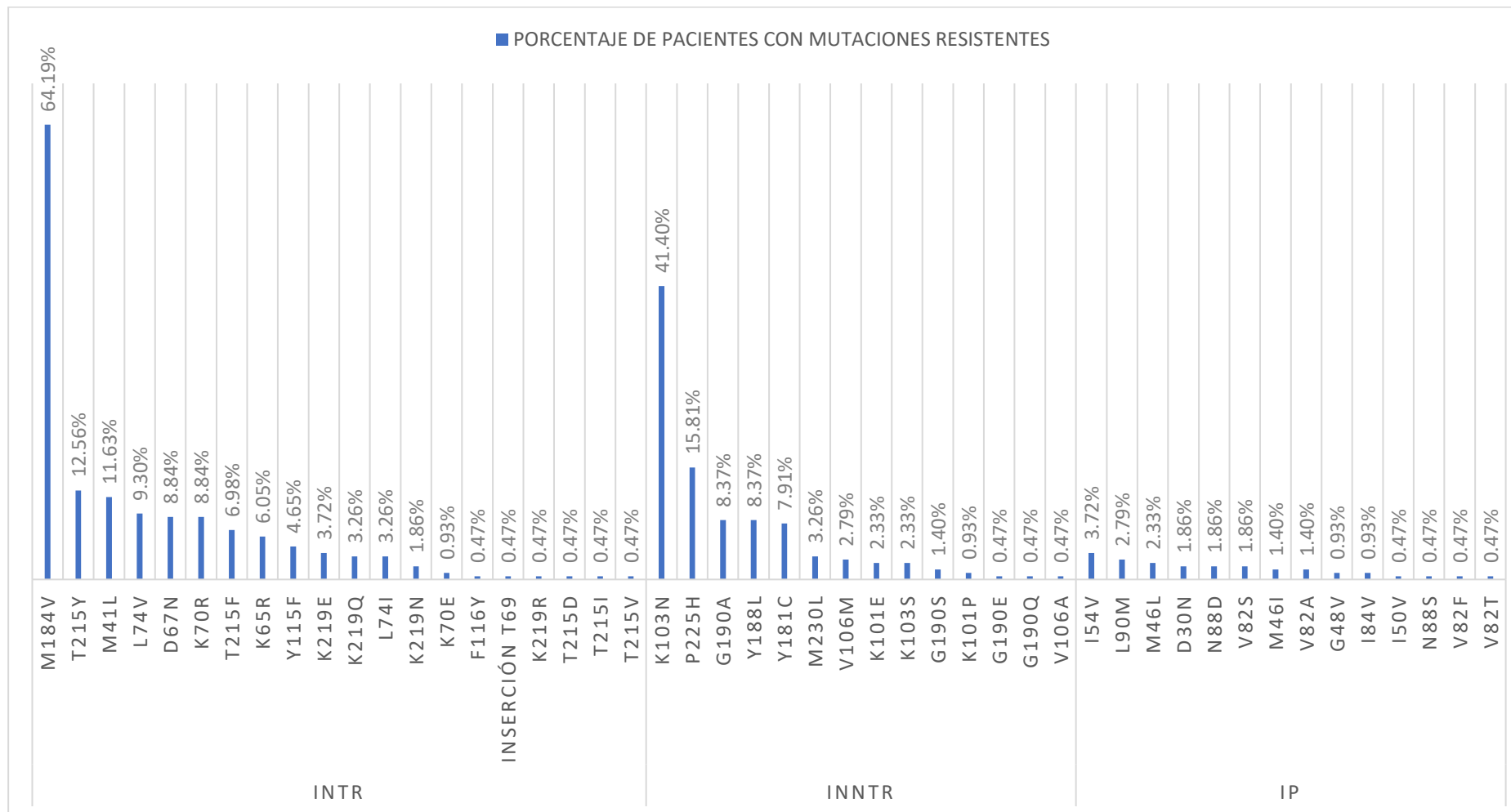


Tabla 3. Análisis bivariado de las principales características asociadas a la resistencia farmacológica por familia de antirretrovirales.

	Resistente a INTR			Resistente a IP			Resistente a INNTR		
	OR	IC	P	OR	IC	P	OR	IC	P
Género	0.022	0.14 - 0.57	0.0002	2.4222	1.24 - 4.69	0.005	0.40	0.18 - 0.87	0.013
M vs F									
Orientación Sexual	2.1426	1.01 - 4.55	0.022	0.6873	0.34 - 1.34	0.14	1.51	0.68 - 3.39	0.15
Heterosexual vs HSH									
Grado de Instrucción	0.65	0.30 - 1.4	0.139	0.46	0.16 - 1.30	0.07	1	0.45 - 2.21	0.49
Superior vs No superior									
Estado Civil	0.79	0.38 - 1.65	0.27	3.52	0.77 - 16.04	0.041	0.52	0.21 - 1.28	0.07
Casado vs Soltero									
Supresión de CV a los 6 meses	1.8154	0.78 - 4.21	0.082	0.9855	0.48 - 2.01	0.48	1.1568	0.48 - 2.75	0.38
Si vs No									
Estadio clínico al diagnóstico	1.5349	0.76 - 3.07	0.11	1.2833	0.42 - 3.86	0.34	0.37	0.17 - 0.80	0.0065
Sida vs No Sida									
Estadio clínico al momento de falla	0.96	0.49 - 1.90	0.53	1.46	0.51 - 4.21	0.24	0.97	0.45 - 2.06	0.47
Sida vs No Sida									