

## Evaluación de resistencia genotípica del VIH-1 en pacientes con fallo virológico de Guatemala

Blanca Samayoa\*<sup>1,2</sup>, Anneliese Moller<sup>1,2</sup>, Narda Medina<sup>1,2</sup>,  
Eduardo Arathoon<sup>1,3</sup>, Dalia Lau-Bonilla<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Asociación de Salud Integral, <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala y <sup>3</sup>Hospital General San Juan de Dios, Guatemala.

\*Autor al que se dirige la correspondencia: [blanca.samayoa@asi.org.gt](mailto:blanca.samayoa@asi.org.gt)

Recibido: 06 de octubre 2014 / Aceptado: 17 de octubre 2014 / Disponible en línea: 24 de noviembre 2014

### Resumen

La resistencia a la terapia antirretroviral (TARV) es un factor determinante para el fallo virológico en pacientes con VIH. El objetivo de este estudio fue identificar los patrones genotípicos de resistencia en pacientes con fallo virológico. Fueron incluidos pacientes que asistieron a una unidad de atención integral de VIH en Guatemala, de quienes se sospechaba resistencia y que necesitaban cambios en la TARV por fallo virológico, se requirió haber evaluado la adherencia y una carga viral  $\geq 1,000$  copias/ml. La información clínica y demográfica fue recolectada a través de la forma de solicitud. El análisis de resistencia se realizó a través de la metodología TRUGENE® HIV-1. La muestra se restringió a 25 pacientes por motivos de accesibilidad. El 68% de las muestras analizadas presentaron resistencia; por familia de ARV la resistencia fue de 88.2% para ITINN, 70.5% para ITIAN y 17.6% para IP. Se identificaron 79 mutaciones entre el grupo de estudio, el 46.8% de fueron asociadas a ITINN, 76.6% a ITIAN y 26.6% a IP. Para ITIAN las mutaciones más frecuentes fueron la M184V 43%, M184I 14% y K219E 10%; el 23.8% fueron mutaciones TAMs. Para ITINN fueron la V179D 16%, K103N 14%, G190A 14% y Y181C 14%. Para los IP la mutación más frecuente fue la M36I con 29%. La resistencia identificada en este grupo, fue menor a lo reportado en otros países latinoamericanos; sin embargo es similar a lo reportado por OMS en países con bajo o medio ingreso económico.

Palabras claves: VIH, Fallo virológico, resistencia viral, antirretrovirales (ARV), mutaciones.

### Abstract

ARV drug resistance is one of the leading causes of virologic failure among HIV patients on HAART. The objective of this study was to determine genotypic resistance profiles among HIV patients on virologic failure. Patients from one HIV clinic in Guatemala on whom ARV drug resistance was suspected and needed a change in their ARV regimen due to virologic failure were included. In order to perform the genotype, the patient had to demonstrate good adherence to therapy and a confirmed viral load  $\geq 1,000$  copies/ml. Demographics and clinical data were collected through the resistance-testing questionnaire. The TRUGENE® HIV-1 methodology was used for resistance analysis. The patient sample was restricted to 25 patients due to accessibility, 68% presented resistance to at least one ARV drug. By ARV class, 88.2% presented resistance to NNRTIs, 70.5% to NRTIs and 17.6% to IPs. We found 79 mutations among the samples analyzed. Of the mutations found, 46.8% were associated with NNRTI resistance, 76.6% to NRTI resistance and the remainder 26.6% to PI resistance. The most frequent NRTI associated mutations were M184V 43%, M184I 14% and K219E 10%; 23.8% were TAM. The NNRTI associated mutations were V179D 16%, K103N 14%, G190A 14% and Y181C 14%. For the PI the most frequent mutation was M36I with 29%. The resistance found in this study was lower to that reported in other Latin American studies, however, it is similar to what is reported by WHO in low and middle income countries.

Keywords: HIV, virological failure, drug-resistance, antiretroviral therapy, mutations.



## Introducción

En Guatemala la infección por el virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es considerado como un creciente problema de pública, según el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS). Con una población aproximada de 14 millones de habitantes, la prevalencia estimada en la población general es de 0.79%; desde 1984 hasta 2011 se habían notificado 27,474 casos; sin embargo, se estimaban más de 65,000 (MSPAS, 2010; 2012).

Actualmente la terapia antirretroviral (TARV) ha cambiado la historia natural de la infección por VIH, retardando la evolución de la enfermedad y mejorando la calidad de vida de las personas infectadas (Palella et al., 1998). Las guías internacionales indican que la TARV es la única estrategia para lograr la supresión viral; sin embargo la capacidad del VIH para generar resistencia ha emergido como un problema en el tratamiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS), señala que como consecuencia de dicha resistencia puede emerger el fallo virológico (2010). Otro factor interrelacionado tanto con el fallo virológico como con el desarrollo de resistencia, es la falta de adherencia a la terapia ARV, la cual debe ser evaluada en pacientes que presentan falla en respuesta a la terapia (Nachega et al., 2011). El objetivo del presente estudio fue determinar los patrones genotípicos de resistencia a antirretrovirales (ARV) en personas que recibían TARV en fallo virológico, con una carga viral  $\geq 1,000$  copias/ml de plasma e identificar genotípicamente las mutaciones.

## Materiales y métodos

### Muestra

Se realizó un análisis observacional de corte transversal en pacientes adultos que asistieron a la Clínica Familiar Luis Angel García, Unidad de Atención Integral del Hospital General San Juan de Dios, en la ciudad de Guatemala. Fueron incluidos aquellos pacientes en los cuales se sospechaba de resistencia clínica y que requerían cambios en la TARV por fallo virológico, se solicitó haber evaluado la adherencia, que el paciente estuviera recibiendo TARV, una carga viral  $\geq 1,000$  copias/ml y completar la forma de solicitud para el análisis de resistencia. La estimación de la muestra se basó en el número de pruebas disponibles, en dos kits comerciales, para esta metodología (60) y el 16.66% de controles o repeticiones a efectuar; sin

embargo, por motivos de accesibilidad la muestra se restringió a 25 pacientes.

### Metodología

Para el análisis fueron tomados en cuenta los resultados del recuento de linfocitos CD4+ y carga viral. El recuento de células CD4+ se realizó a través de citometría de flujo FACSCount (Becton Dickinson™). El procesamiento automatizado de la muestra para la cuantificación de la carga viral se realizó a través del equipo COBAS® AmpliPrep y del analizador COBAS® TaqMan® 48 para los procesos de amplificación y detección (Biosciences, 2008; Straus et al., 1996). El análisis de genotipificación fue realizado a través de la metodología TRUGENE® HIV-1. Se inició con la extracción de ARN viral de muestras de plasma, que fue realizada a través del método de QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN™). El ARN extraído se utilizó para la producción de cADN por medio de una reacción con transcriptasa reversa y PCR (RT-PCR). El cADN obtenido de esta reacción fue amplificado y secuenciado simultáneamente utilizando la metodología CLIP. La secuenciación se realizó con el sistema OpenGene® DNA Sequencing (Siemens Corporation); las secuencias obtenidas fueron interpretadas utilizando el software OpenGene® y las guías de interpretación TRUGENE®HIV-1 GuideLines® Rules 16.0. De cada placa de secuenciación CLIP se realizó el análisis y se desarrolló una huella genética de la muestra para la detección de mutaciones y el control de la contaminación (Grant et al., 2003; Gale, Kan, & Shinol, 2006).

La información clínica y demográfica se obtuvo a partir de la forma de solicitud. Los resultados se presentan como frecuencias. El recuento de células CD4+ y carga viral son presentados en medianas con el rango intercuartil (RIC). La prueba no paramétrica U- Mann Whitney y la prueba de Ji-cuadrado o prueba exacta de Fisher fueron utilizados para la comparación de las medianas y variables categóricas entre los grupos con presencia y ausencia de resistencia, se utilizó un valor  $\alpha = 0.05$ . Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General San Juan de Dios el 28 de mayo 2012.

## Resultados

En este estudio, 17 (68%) de las muestras analizadas presentaron resistencia a por lo menos un ARV. Fueron analizadas 25 muestras de pacientes adultos,

siendo del sexo femenino 15 (60%). La edad promedio fue de 38 años (DS  $\pm$  11.3 años). Por área de residencia, 21 (84%) pacientes residían en la ciudad capital, el grupo en estudio fue dividido según la presencia (PR) o ausencia de resistencia (AR). En relación al tiempo de vivir con el diagnóstico de VIH, la mediana fue de 6.0 (RIC= 3.2-7.6 años) y 7.7 (RIC= 7.0-8.2 años) para el grupo PR y AR respectivamente. Se observó una mediana mayor en el recuento de células CD4 en el grupo con PR de 205 (RIC= 106-262 células/ $\mu$ L) vs 181 (RIC=80-228 células/ $\mu$ L) para el grupo con AR, la carga viral fue similar en ambos grupos con  $\text{Log}_{10}$  de 4.7 (RIC= 4.0-4.9) y 4.8 (RIC= 4.2-5.4). En lo relacionado a TARV la mediana del tiempo de haber iniciado a recibir la misma fue de 5.1 (RIC= 5.4-7.1 años) y 4.8 (RIC= 2.6-5.8 años) para el grupo con AR y PR respectivamente. No se presentó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p > 0.05$ ). Según el número de esquemas previos a la sospecha de resistencia, la mitad de los pacientes con AR había recibido tres esquemas; mientras que 6 (35%) pacientes con PR había recibido un esquema previo. Otro parámetro evaluado fue la adherencia a los ARV, la cual fue determinada a través del recuento de pastillas en un año de seguimiento, el promedio fue 81.6% para el grupo con PR y 82.6% para el grupo AR.

Los ARV indicados por la guía nacional en 2010 eran los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos (ITIAN), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos (ITINN) y los inhibidores de la Proteasa (IP). El análisis realizado en este estudio detectó mutaciones relacionadas a estos grupos específicos de ARV. De los 25 análisis de resistencia realizados 17 (68%) de las muestras presentaron resistencia al menos a una familia de ARV, las 8 (32%) restante no mostró resistencia a ninguno de los ARV evaluados. De los pacientes con resistencia, se observó que 11 (65%) tenían resistencia a dos familias de ARV, seguido del grupo de pacientes con resistencia a una familia de ARV con 5 (29%) y en 1 (6%) se observó resistencia a las tres familias de ARV evaluados.

Por familia de ARV, se observó que la mayor parte de pacientes tenía resistencia a los ITINN con 14 (82.3%), seguido de los pacientes con resistencia a los ITIAN con 13 (76.5%) y 3 (17.6%) tenía alguna resistencia a IP, tendencia que se observa en la figura 1. En el grupo de pacientes con resistencia a los ITIAN (12), el 100% presentó resistencia a emtricitabina (FTC) y lamivudina (3TC). Para los ITINN (15), el 100% presentó resistencia a nevirapina (NVP) seguido de efavirenz

(EFV) con 14 (93.3%), la etravirina (ETR) presentó la resistencia más baja en esta familia de ARV con 9 (60%). En el grupo de pacientes con resistencia a los IP (3), la distribución fue heterogénea; además todos los pacientes presentaron resistencia a tipranavir (TPV) y no se detectó resistencia a darunavir (DRV). Según los esquemas de ARV recibidos, previo al análisis de resistencia, 15 (60%) de los pacientes había recibido esquemas basados en ITINN y en IP; 6 (24%) había recibido esquemas solo basados en ITINN y 4 (20%) en IP.

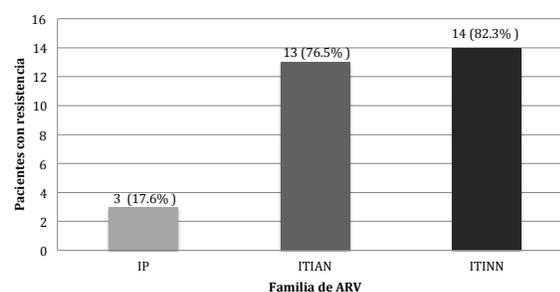


Figura 1. Resistencia por familia de ARV (N=25). ITIAN= Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos. ITINN= Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos. IP= Inhibidores de la proteasa.

En relación a las mutaciones, se identificaron un total de 79, de las cuales 75 (95%) generaron resultados con resistencia a alguna familia de ARV, lo cual correspondía a 17 (68%) pacientes con resistencia. Se identificaron mutaciones para las tres familias de ARV. Veintiuno (26.58%) de las mutaciones identificadas conferían resistencia a los ITIAN; 37 (46.83%) a los ITINN y 21 (26.58%) de las mutaciones a los IP. Las mutaciones identificadas se presentan en la Tabla 1. Un grupo importante de mutaciones para los ITIAN fueron las correspondientes a los análogos de timidina (TAM, por sus siglas en inglés), 3 (12%) de los pacientes que fueron incluidos en el análisis presentaron ese tipo de mutaciones. Un paciente presentó la combinación de mutaciones TAMs K70R + K219E, los otros dos pacientes presentaron una TAM cada uno siendo la K219E y K219Q.

Tabla 1  
Mutaciones asociadas por familia de ARV (n=79)

| Familia de ARV |            |      |          |            |      |          |            |      |
|----------------|------------|------|----------|------------|------|----------|------------|------|
| ITIAN          |            |      | ITINN    |            |      | IP       |            |      |
| Mutación       | Frecuencia | %    | Mutación | Frecuencia | %    | Mutación | Frecuencia | %    |
| M184V          | 9          | 43%  | V179D    | 6          | 16%  | M36I     | 6          | 29%  |
| M184I          | 3          | 14%  | K103N    | 5          | 14%  | K43T     | 1          | 5%   |
| K219E          | 2          | 10%  | G190A    | 5          | 14%  | L33F     | 1          | 5%   |
| K65R           | 1          | 5%   | Y181C    | 5          | 14%  | M46I     | 1          | 5%   |
| K70R           | 1          | 5%   | K101E    | 2          | 5%   | V82A     | 1          | 5%   |
| T69N           | 1          | 5%   | V108I    | 2          | 5%   | I47V     | 1          | 5%   |
| K219Q          | 1          | 5%   | V179E    | 2          | 5%   | I84V     | 1          | 5%   |
| K70E           | 1          | 5%   | A98G     | 1          | 3%   | I54V     | 1          | 5%   |
| Y115F          | 1          | 5%   | L100I    | 1          | 3%   | L90M     | 1          | 5%   |
| V118I          | 1          | 5%   | K101P    | 1          | 3%   | A71V     | 1          | 5%   |
|                |            |      | K103S    | 1          | 3%   | A71T     | 1          | 5%   |
|                |            |      | G190S    | 1          | 3%   | Q58E     | 1          | 5%   |
|                |            |      | G190E    | 1          | 3%   | L10I     | 3          | 14%  |
|                |            |      | V106I    | 1          | 3%   | K20R     | 1          | 5%   |
|                |            |      | V90I     | 1          | 3%   |          |            |      |
|                |            |      | V179T    | 1          | 3%   |          |            |      |
|                |            |      | K101Q    | 1          | 3%   |          |            |      |
| Total          | 21         | 100% | Total    | 37         | 100% | Total    | 21         | 100% |

Nota. ITIAN= Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos. ITINN= Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos. IP= Inhibidores de la proteasa (IP).

## Discusión

El objetivo de este estudio fue determinar los patrones de resistencia en un grupo de pacientes en fallo virológico. En los 25 pacientes incluidos, se identificó resistencia en 17 (68%), un dato menor a lo reportado en otros países de América Latina como Colombia y Chile con 85.7% y 77% respectivamente (Díazgranados et al., 2007; Ríos, 2007), sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio son similares a lo identificado por la OMS en países de bajo y medio ingreso económico de Asia y África en donde reportaron una resistencia adquirida de 60% (OMS, 2012).

La edad promedio fue de 38 años, similar a la reportada por Parienti et al. (2005) quienes encontraron mayor riesgo de fallo virológico en adultos jóvenes comparados con personas de mayor edad. Otros estudios también han identificado relación entre el fallo virológico y la edad (Alave et al., 2013; Díazgranados et al., 2007). En relación a las variables clínicas en el grupo con PR, la mediana del recuento de células CD4 fue de 181 células/ $\mu$ L (RIC= 80-228 células/ $\mu$ L), siendo menor a lo reportado por Alave et al. (2013) con 242 células/ $\mu$ L, quienes identificaron al recuento de células CD4, como un factor asociado a la falla virológica, otros estudios también han descrito que un recuento

menor a 200 células/ml ha sido asociado al fallo virológico (van Oosterhout et al., 2009). Sin tratamiento ARV óptimo, la replicación viral aumenta y como consecuencia se observa una disminución en los recuentos de linfocitos T CD4+, por lo que estas dos variables se encuentran relacionadas (Alave et al., 2013). En este estudio, tanto las variables clínicas como demográficas fueron comparadas entre los grupos según la presencia o ausencia de resistencia; sin embargo, no se identificaron diferencias significativas ( $p > 0.05$ ).

En relación a las familias de ARV, los hallazgos identificados podrían representar el orden en el que generalmente han sido administrados estos esquemas, ya que las recomendaciones nacionales sugieren como esquemas de primera línea los basados en ITINN, seguidos de los IP para segunda y tercera línea (MSPAS, 2010).

Por familia de ARV fue identificada una resistencia de 88.2% para los ITINN seguido de 70.5% para los ITIAN y 17.6% para los IP. Otros estudios también han identificado mayor resistencia a ITINN, seguido de ITIAN e IP (OMS, 2012; Ríos et al., 2007). Estos resultados correlacionan con el concepto de barrera genética, definida como el número de mutaciones requeridas para que se desarrolle resistencia a un ARV (Luber, 2005; van de Vijver et al., 2010). Así la familia de ITINN tiene la barrera genética más baja, una mutación podría conferir resistencia cruzada a la familia completa, por lo que frecuentemente la mayor resistencia ha sido presentada a esta familia de ARV. En contraste la familia de IP tiene la barrera genética más alta, por lo que se requiere más de una mutación para conferir resistencia a estos medicamentos y generalmente no se presenta resistencia cruzada, presentando la resistencia más baja (Luber, 2005).

En relación al análisis de mutaciones por familia de ARV, para los ITINN, fueron identificadas mutaciones que confieren resistencia como la K101P 1 (3%) a EFV, NVP y rilpivirina (RPV); la K103N 5 (14%) y G190E/S 2 (6%) a EFV y NVP; la G190A 5 (14%), Y181C 5 (14%) y K103S 1 (3%) a NVP (Stanford University, 2012). La mutación K103N, se presentó en 5 (14%) de los pacientes con resistencia a los ITINN, se ha identificado que esta mutación es seleccionada por NVP y EFV y confiere alto grado de resistencia a los mismos. La presencia de esta mutación limita el uso subsecuente de dichos ARV, además ha sido identificada como causa de fallo virológico a ITINN y es una de las más frecuentes en pacientes con resistencia a los ITINN (Safer, 2010). La alta resistencia identificada a ITINN,

respecto a los ITIAN e IP, coincide con el concepto de la barrera genética más baja, y también con la administración de ITIANN a nivel nacional, ya que NVP y EFV son los ITINN de elección en los esquemas de primera línea, según la guía para el tratamiento antirretroviral e infecciones oportunistas a nivel nacional.

En la familia de los ITIAN se han descrito cepas con resistencia a los principales ARV de este grupo [zidovudina (AZT), 3TC y abacavir (ABC)], estas cepas podrían presentar un alto grado de resistencia. En esta familia han sido de interés la presencia de las mutaciones a análogos de timidina o TAMs. La acumulación de estas mutaciones incrementa la resistencia a los ITIAN (Safer, 2010). En el grupo de pacientes del presente estudio con resistencia a ITIAN se identificó 3 (12%) de pacientes con TAMs. La acumulación de TAMs ha sido importante principalmente en lugares donde la terapia de segunda línea y el monitoreo virológico a través de la carga viral es limitado lo que permite la acumulación de mutaciones bajo un régimen inefectivo (Bennet, Bertagnolio, Sutherland, & Gilks, 2008).

La baja frecuencia de TAMs identificada en este estudio podría sugerir un seguimiento adecuado y diagnóstico temprano de la falla virológica, además por el uso apropiado de genotipos. Otra mutación importante encontrada en esta familia de ARV, fue la M184V, asociada a tratamiento por 3TC y FTC. Esta mutación ha sido asociada a la reducción de la capacidad de replicación viral, además de conferir mayor susceptibilidad a AZT, TDF y estavudina [d4T] (Safer, 2010; Stanford University, 2012). Algunos estudios indican que podría ser justificado mantener la presión selectiva, con 3TC, para conservar la mutación, principalmente en pacientes con resistencia y pocas opciones a ITIAN (Diallo, Goette, & Wainberg, 2003). En este estudio, la mutación M184V fue identificada en 9 (43%) pacientes con resistencia a los ITIAN. Todos ellos habían recibido esquemas compuestos por 3TC o FTC. En la guía nacional para el tratamiento antirretroviral y de infecciones oportunistas todos los esquemas de primera línea incluyen el uso de 3TC o FTC (MSPAS, 2010; OMS, 2010).

Los bajos niveles de resistencia en la familia de los IP, reflejan la barrera genética más alta y la acumulación de mutaciones, que individualmente reducen la susceptibilidad (Luber, 2005; Safer, 2010), esto correlaciona con los resultados identificados de este estudio. En este grupo, la distribución de las mutaciones fue variada; sin embargo las mutaciones relevantes identificadas fueron la I84V, 1 (5%) que confiere altos niveles

de resistencia a fosamprenavir (FPV), y la L90M a nel-finavir (NFV) (Stanford University, 2012). Aunque el resto de mutaciones, individualmente no generan resistencia, la acumulación de las mismas puede resultar en resistencias de alto nivel. La mayor efectividad de los IP generalmente limita su uso para aquellos pacientes que ya han presentado fracaso virológico para algún esquema previo (OMS, 2010). Adicionalmente, en países como Guatemala, esquemas basados en IP representan un alto costo, por lo cual frecuentemente no son utilizados como terapia inicial. Además la guía nacional para TARV e infecciones oportunistas indica que no son recomendados como primera opción (MSPAS, 2012; Organización Panamericana de Salud, 2012).

Por último, entre los pacientes con fallo virológico incluidos en este estudio el 68% presentó resistencia, lo cual implica que el 32% restante presentaba falla virológica por otros motivos, como inadherencia o interrupción del tratamiento por largos periodos, entre otras; estos pacientes, de no haber realizado el análisis de genotipo podrían haber pasado de forma innecesaria a esquemas de segunda línea. De los pacientes que presentaron resistencia, según el análisis de genotipo 15 (88%) debería pasar a esquemas de segunda línea. Esto refleja que el análisis de resistencia debe ser incluido en los circuitos de atención integral, ya que esto no solamente reduciría costos al evitar el cambio a esquemas más caros e innecesarios si no también permite individualizar y brindar una terapia óptima, lo cual resulta en una mejor calidad de vida, reducción de la transmisión, reducción de la frecuencia de infecciones oportunistas y con ello reducción de hospitalizaciones reduciendo los costos indirectos (Sendi et al, 2007).

Entre las limitaciones identificadas en este se pueden mencionar: (1) El tamaño reducido de la muestra, podría no ser representativo de los pacientes con fallo virológico, provocar un sesgo de selección y un error de tipo II con respecto al tamaño de muestra. (2) En el caso de las mutaciones, estudios posteriores serían necesarios para confirmar las frecuencias de las identificadas. (3) La adherencia determinada a través del recuento de pastillas, hace necesario reevaluar la utilidad de este método o de implementar herramientas adicionales para mejorar las mediciones de adherencia, especialmente en aquellos pacientes que no están presentando una respuesta virológica óptima a la TARV.

A pesar de las limitaciones identificadas, este estudio contribuye a brindar información sobre resistencia de VIH-1 a la TARV en pacientes adultos cursando con fallo virológico en Guatemala. La resistencia a la TARV debe ser explorada en forma sistemática en todos los

pacientes, principalmente aquellos que necesitan un cambio en la TARV. Diecinueve (76%) pacientes incluidos en el estudio había recibido más de un esquema previo, esto resalta la importancia de la disponibilidad de pruebas para resistencia, ya que posiblemente estos pacientes presentaron mutaciones a las que los subsecuentes esquemas eran inefectivos.

Actualmente la estrategia Tratamiento 2.0 de la OMS busca optimizar los regímenes de medicamentos y facilitar pruebas de diagnóstico en el punto de atención al paciente, con el objetivo de reducir costos y poder ampliar los servicios (2011). Esta estrategia no identifica la importancia de las pruebas de resistencia previo al cambio en esquemas de tratamiento, a pesar de esto, otros análisis sugieren que los cambios en la TARV deben de ser individualizados en base a los resultados de las pruebas de resistencia (Safer, 2010). Los resultados de este estudio demuestran la necesidad de contar con pruebas de resistencia a ARV además del abordaje integral con el objetivo de optimizar regímenes que prevengan el desarrollo de resistencia a TARV.

## Agradecimientos

Al equipo multidisciplinario de la Clínica Familiar “Luis Ángel García” y al personal del Hospital General San Juan de Dios, por su apoyo para desarrollar este y otros proyectos, así como su entrega profesional al servicio de los pacientes. Esta investigación contó con el respaldo de la Asociación de Salud Integral y la Dirección General de Investigación (proyecto 4.8.63.1.64) de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

## Referencias

- Alave, J., Paz, J., González, E., Campos, M., Rodríguez, M., Willing, J. y Echeverría, J. (2013). 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*, 30, 42-48. doi: 10.4067/S0716-10182013000100006
- Bennet, D., Bertagnolio, S., Sutherland, D., & Gilks, C. (2008). The World Health Organization’s global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance. *Antiviral Therapy*, 13, Supplement 2: 1-13.

- Biosciences. (2008). BD FACSCount CD4 reagentes.
- Diallo, K., Goette, M., & Wainberg, M. (2003). Molecular Impact of the M184V Mutation in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47, 3377-3383. doi: 10.1128/AAC.47.11.3377-3383.2003
- Diazgranados, C., Silva, A., Bermudez, A., Rooncacio, D., Diruggiero, P., & Mantilla, M. (2007). Rate and Predictors of optimal virologic response to antiretroviral therapy. *International Journal of Infectious Diseases*, 11, 531-535. doi: 10.1016/j.ijid.2007.03.002
- Gale, H., Kan, V., & Shinol, R. (2006). Performance of the TruGene human immunodeficiency virus type 1 genotyping kit and OpenGene DNA sequencing system on clinical samples diluted to approximately 100 copies per milliliter. *Clinical Vaccine Immunology*, 13, 235-238. doi: 10.1128/CVI.13.2.235-238.2006
- Grant, R., Kuritzkes, D., Johnson, V., Mellors, J., Sullivan, J., Swanstrom, R., ... Winslow, D. (2003). Accuracy of the TRUGENE HIV-1 Genotyping Kit. *Journal of Clinical Microbiology*, 41, 1586-1593. doi: 10.1128/JCM.41.4.1586-1593.2003
- Luber, A. (2005). Genetic barriers to resistance and impact on clinical response. *Medscape General Medicine*, 7, 69-92.
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2010). *Guía de tratamiento antirretroviral y de infecciones oportunistas en Guatemala*. Autor
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2010). *Programa Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH, y SIDA. Informe de Progreso UNGASS*. Guatemala: Autor
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2012). *Programa Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH, y SIDA. Informe de Progreso UNGASS*. Guatemala. Autor
- Nachega, J., Marconi, V., van Zyl, G., Gardener, E., Preiser, W., Hong, S., ... Gross, R. (2011). HIV treatment adherence, drug resistance, virologic failure: evolving concepts. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 11, 167-174. doi: 10.2174/187152611795589663
- Organización Mundial de la Salud. (2010). *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents*. Autor
- Organización Mundial de la Salud. (2011). *Marco de acción del Tratamiento 2.0: Impulsando la próxima generación del tratamiento, la atención y el apoyo*. Autor
- Organización Mundial de la Salud. (2012). *WHO HIV Drug resistance report 2012*. Autor
- Organización Panamericana de Salud. (2012). *Tratamiento antirretroviral bajo la lupa: un análisis de salud pública en Latinoamérica y el Caribe*. Autor
- Palella, F., Delaney, K., Moorman, A., Loveless, M., Fuhrer, J., Satten, G. ... Holmberg, S. (1998). Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *New England Journal Medicine*, 13, 853-860. doi: 10.1056/NEJM199803263381301
- Parienti, J., Massari, V., Descamps, D., Vabret, A., Bouvet, E., Larouze, B., & Verdon, R. (2004). Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 38, 1311-1316. doi: 10.1086/383572
- Ríos, M., Delgado, E., Pérez-Alvarez, L., Fernández, J., Gálvez, P., de Parga, E., ... Nájera, R. (2007). Antiretroviral drug resistance and phylogenetic diversity of HIV-1 in Chile. *Journal of Medical Virology*, 79, 647-56. doi: 10.1002/jmv.20881
- Safer, R. (2010). Genotypic Testing for Human Immunodeficiency Virus Type 1 Drug Resistance. *Clinical Microbiology Reviews* 15, 247-277. doi: 10.1128/CMR.15.2.247-277.2002
- Sendi, P., Günthard, H., Simcock, M., Ledergerber, B., Schüpbach, J., Battegay, M., & Swiss HIV Cohort Study (2007). Cost-effectiveness of genotypic antiretroviral resistance testing in HIV-infected patients with treatment failure. *Plos ONE*, 1-8. doi: 10.1371/journal.pone.0000173.
- Stanford University. (2012). *HIV Drug Resistance Data Base*. <http://hivdb.stanford.edu/index.html>

- Strauss, K., Hannet, I., Engels, S., Shiba, A., Ward, D., Ullery, S., ... Kestens, L. (1996). Performance evaluation of the FACSCount System: a dedicated system for clinical cellular analysis. *Cytometry*, *26*, 52-59.
- van de Vijver, D., Wensing, A., Åsjö, B., Bruckova, M., Jorgensen, L., Camacho, R., ... Boucher, C. (2010). HIV-1 drug-resistance patterns among patients on failing treatment in a large number of European countries. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannoica et Adriatica*, *19*, 3-9.
- van Oosterhout, J., Brown, L., Weigel, R., Kumwenda, J., Mzinganjira, D., Saukila, N., ... Hosseinipour, M. (2009). Diagnosis of antiretroviral therapy failure in Malawi: poor performance of clinical and immunological WHO criteria. *Tropical Medicina & International Health*, *14*(8), 856-61. doi: 10.1111/j.1365-3156.2009.02309.x