

Prevalencia de resistencia primaria a antirretrovirales en pacientes VIH sin exposición previa a antirretrovirales. Barranquilla 2014

Prevalence of primary resistance to antiretrovirals in HIV patients without prior exposure to antiretrovirals. Barranquilla 2014

Abraham Katime¹, Álvaro Santrich Martínez², Carlos Coronel³

¹MD. Infectólogo, profesor de Medicina Interna. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

²MD. Cirujano General, salubrista, coordinador de las especialidades Médico Quirúrgicas. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

³MD. Residente 3 año de Medicina Interna. Universidad Metropolitana Barranquilla, Colombia

Resumen

Introducción: para el año 2012, cerca de 35,3 millones de personas vivían con VIH, en el mundo. La incidencia de infección por VIH, desde 2001, alcanzó los 2,3 millones, la mortalidad relacionada con el Sida fue de 1,6 millones.

Objetivo: determinar la prevalencia de resistencia primaria a antirretrovirales en pacientes VIH sin exposición previa a antirretrovirales. Barranquilla 2014.

Materiales y métodos: estudio descriptivo observacional retrospectivo, en pacientes con diagnóstico confirmado de VIH (resultado reactivo por serología tipo inmuno-ensayo enzimático de tercera generación y test Western Blot confirmatorio), naive a TAR, con pruebas genotípicas de resistencia (PGR) previo al inicio de tratamiento antirretroviral (TAR); en la IPS Quimiosalud. Barranquilla 2014; muestra por conveniencia de 27 pacientes.

Resultados: hubo mayor prevalencia de pacientes masculinos con el 81.5%, edad media de 36.4 ± 10.5 años; hombres que tienen sexo con hombres 59.3%, heterosexual el 33.3%, y bisexuales el 7.4%; la distribución de acuerdo a niveles de CD4, evidenció que el 74.9% presentaron niveles por encima de 200 cel/mm³; la prevalencia de la resistencia primaria fue del 7.4% y las mutaciones encontradas fueron en orden de frecuencia la L63P (7.4%), seguida de la L10I (3.7%) y la M36I (3.7%), estas afectaron la susceptibilidad a los inhibidores de la proteasa (indinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir).

Conclusión: la prevalencia de resistencia primaria a antirretrovirales en pacientes VIH sin exposición previa a antirretrovirales (naive TAR) en la población en estudio fue similar al comportamiento nacional descrito

en la literatura. En Colombia encontraron las mutaciones K103N y M184V.

Palabras clave: Prevalencia, resistencia primaria, VIH, antirretrovirales.

Abstract

Introduction: By 2012, about 35.3 million people were living with HIV in the world. The incidence of HIV infection, since 2001, reached 2.3 million, AIDS-related mortality was 1.6 million.

Objective: To determine the prevalence of primary resistance to antiretrovirals in HIV patients without previous exposure to antiretrovirals. Barranquilla 2014.

Materials and methods: Retrospective descriptive observational study in patients with a confirmed diagnosis of HIV (reactive result by serology type immuno-enzyme assay of the third generation and confirmatory Western Blot test), naive to ART, with genotypic resistance tests (PGR) prior to the initiation of antiretroviral treatment (ART); in the IPS Quimiosalud. Barranquilla 2014; convenience sample of 27 patients.

Results: There was a higher prevalence of male patients with 81.5%, mean age of 36.4 ± 10.5 years; men who have sex with men 59.3%, heterosexual 33.3%, and bisexual 7.4%; the distribution according to CD4 levels, showed that 74.9% had levels above 200 cells / mm³; the prevalence of primary resistance was 7.4% and the mutations found were in order of frequency L63P (7.4%), followed by L10I (3.7%) and M36I (3.7%), these affected the susceptibility to inhibitors of protease (indinavir, ritonavir, saquinavir, and fosamprenavir).

Conclusion: The prevalence of primary resistance to antiretrovirals in HIV patients without previous exposure to antiretrovirals (naive ART) in the study population was similar to the national behavior described in the literature. In Colombia they found the K103N and M184V mutations.

Correspondencia:

Alvaro Santrich. Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia

Tel: 009+57 + 5 (código de área) +3697021

alymar55@hotmail.com

Recibido: 04/04/16; aceptado: 18/05/16

Keywords: Prevalence, primary resistance, HIV, antiretrovirals.

Introducción

Para el año 2012, cerca de 35,3 millones (32,2 a 38,8 millones) de personas vivían con VIH, en el mundo. La incidencia de infección por VIH, aunque en declive desde 2001, alcanzó los 2,3 millones (1,9 a 2,7 millones), mientras la mortalidad relacionada con el Sida fue de 1,6 millones (1,4 a 1,9 millones). (1) Sin embargo, esta disminución, debida principalmente a la introducción del tratamiento con fármacos antirretrovirales en los pacientes infectados, no es homogénea en todo el mundo. En efecto, se registra que, en la mayoría de los países del mundo, incluida Colombia, el declive fue inferior al 25%, en Comparación con el 2005, mientras que en otros se registra como superior al 50%. (2,3)

En Colombia, de acuerdo al boletín epidemiológico, situación de VIH/Sida 2013, desde 1985 hasta el 31 de diciembre del año 2013, se han notificado 92.379 casos de VIH/Sida, desde 1985 hasta el año 1992 la tendencia de notificación de casos estuvo en ascenso, sin embargo, entre 1994 y el año 2000 el número de casos notificados se mantuvo constante con un promedio de 2.665 casos al año. Desde el 2001 hasta el 2007 el comportamiento en la notificación de casos no es clara encontrando picos y descensos. Por último, desde el año 2008 hay una tendencia creciente de notificación, en el año 2008 se notificaron 5.695 casos, en el año siguiente hubo 6.379, en el 2010 se notificaron 6.801 casos, en el 2011 hubo 7.382 casos, en el año 2012 se notificaron 7.624 casos y el año 2013 se cerró con 8.208 casos notificados de VIH/Sida. (3,4)

La terapia antirretroviral (TAR) modificó significativamente la historia natural de la infección por VIH, retardando la evolución de la enfermedad y mejorando la calidad de vida de las personas infectadas. Las guías internacionales indican que la TRV 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. (5)

La oferta universal de tratamiento anti-retroviral (TAR) se considera una intervención en salud pública de gran impacto para detener el avance de la epidemia causada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Su importancia y efectividad ha sido ampliamente demostrada, no sólo en el aspecto de mejorar la sobrevivencia de los pacientes infectados con VIH, sino también como una estrategia de prevención de nuevos casos (6). Sin embargo, es importante considerar en el ámbito clínico y en salud pública, el

riesgo de aparición de cepas de virus resistentes a los fármacos, no sólo por la alta variabilidad genética del virus, sino también como resultado directo de una inadecuada adherencia al TAR, lo cual genera selección natural de cepas resistentes, disminuyendo las opciones terapéuticas y aumentando los costos asociados a tratamientos de rescate. (5)

En Colombia la cobertura de tratamiento para el 2011 se encontraba entre 35 y 50% para personas con infección VIH con conteo de células T-CD4 < 350. (7) En Colombia históricamente el esquema de tratamiento inicial más utilizado en los últimos 20 años fue la combinación de lamivudina/zidovudina, la cual se asoció en los primeros años con un inhibidor de proteasa (IP), que usualmente fue indinavir o ritonavir. (8)

Posteriormente, y debido a sus frecuentes efectos colaterales, estos IP fueron gradualmente reemplazados por un inhibidor no nucleosídico de transcriptasa reversa, usualmente nevirapina o efavirenz, por un inhibidor nucleosídico de transcriptasa reversa (abacavir) o por otros IP mejor tolerados como nelfinavir o lopinavir/ritonavir, todos ellos casi invariablemente acompañando la combinación lamivudina/zidovudina. (7,9)

En el ámbito mundial, la resistencia del VIH a los medicamentos se considera un problema creciente y en este sentido la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la vigilancia de la farmacoresistencia del VIH como un componente de los programas de TAR. (10)

Las pruebas de detección de resistencia a los ARV se usan actualmente para asistir en la selección de la TAR. Estas pruebas ofrecen los beneficios clínicos de aumentar la probabilidad de supresión viral máxima y así reducir la morbilidad de los pacientes tratados para la infección crónica por VIH. Es así como, en la actualidad, la mayoría de las guías para el uso de ARV en Norteamérica y Europa recomiendan el uso de las pruebas de resistencia antes de iniciar TAR. (7, 10, 11,12)

La frecuencia de resistencia primaria a los antirretrovirales en los países desarrollados se encuentra en rangos que varían geográficamente de un 8,3% a un 20% inclusive (13); este fenómeno se ha descrito mucho menos frecuentemente en Latinoamérica donde se reportan frecuencias de 1,8 a 6,6% /14); se describe una menor tendencia de resistencia primaria reportada en países de Latinoamérica que en Norteamérica. Según el estudio WATCH (15) el porcentaje de resistencia esperado por cualquier

medicamento antirretroviral administrado a un paciente naive latinoamericano en su primer esquema de tratamiento es solo de 6,4%, mientras que esto puede ser tan alto como 18% en EEUU (16).

Las pruebas genotípicas de resistencia (PGR) se recomiendan según las guías colombianas en pacientes con más de una falla terapéutica a los antirretrovirales; es por eso que se hace necesario evidenciar el comportamiento y la prevalencia de la resistencia primaria a antirretrovirales en pacientes VIH sin exposición previa a antirretrovirales (naive TAR); teniendo en cuenta que no existen estudios locales que describan esta problemática.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo observacional retrospectivo, en pacientes con diagnóstico confirmado de VIH (resultado reactivo por serología tipo inmuno-ensayo enzimático de tercera generación y test Western Blot confirmatorio), naive a TAR, con pruebas genotípicas de resistencia (PGR) por secuenciación amplificada por PCR, en Laboratorio Centro de Genomas (Sao Paulo, Brasil) previo al inicio del tratamiento antirretroviral (TAR); en la IPS Quimiosalud de la ciudad de Barranquilla en el año 2014; muestra por conveniencia de 27 pacientes. Los datos fueron tomados de fuente secundaria (historia clínica), en formulario de recolección de la información prediseñado.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado VIH (resultado reactivo por serología tipo inmuno-ensayo enzimático de tercera generación y test Western Blot confirmatorio).
- Pacientes Naive a TAR.
- Pruebas genotípicas de resistencia (PGR) previo al inicio de la TAR.
- Datos completos en historia clínica.

Se excluyeron:

- Pacientes menores de 18 años.
- Datos incompletos en historia clínica.

Previo autorización de las directivas administrativas de la IPS Quimiosalud; se accedió a base de datos, identificándose un total de 52 pacientes Naive a TAR en quienes se solicitó genotipificación; se solicitaron historias clínicas, lográndose establecer resultados de 27 pacientes, los cuales fueron incluidos en el estudio y los datos de variables en estudio fueron llevados a formato de recolección de la información; el análisis estadístico descriptivo, incluye métodos cualitativos y

cuantitativos, los resultados serán presentados en tablas univariadas y bivariadas.

Resultados

En el sexo masculino se observó la mayor prevalencia en la muestra estudiada, con el 81.5%; la distribución de acuerdo a la edad, muestra que los pacientes entre 31 a 45 años fueron los más involucrados en el estudio, con un 48.2% (Media: 36.4 ± 10.5 años). Según el nivel socioeconómico (DANE), en la muestra estudiada se incluyeron un total de 96.3% de pacientes nivel medio, 3.7% nivel bajo y no se observaron pacientes nivel socioeconómico alto. Los hombres que tienen sexo con otros hombres, fue la orientación sexual de mayor frecuencia en la muestra estudiada con un 59.3%, le siguen los heterosexuales con el 33.3%, por último, la bisexualidad el 7.4%.

La distribución de acuerdo a la carga viral al inicio del TAR, el 96.3% de los pacientes se reportó como ≥ 1000 copias, detectable menor de 1000 copias el 3.7%. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de acuerdo a carga viral al inicio de la TAR.

Carga Viral	(No)	(%)
< 1000 copias		3.7%
≥ 1000 copias	26	96.3%
Total	27	100%

Fuente: Historias clínicas de IPS Quimiosalud, Barranquilla.

La distribución de acuerdo a niveles de CD4, evidenció que el 74.9% presentaron niveles por encima de 200 cel/mm³ (Media: 258.6 ± 177.6 cel/mm³). (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución de acuerdo a CD4 al inicio de la TAR.

CD4	No	%
≤ 200 cel/mm ³	7	25.9%
> 200 cel/mm ³	20	74.1%
Total	27	100%

Fuente: Historias clínicas de IPS Quimiosalud, Barranquilla.

Al momento del diagnóstico el 33.3% se encontraban en estadio A2 siendo el de mayor frecuencia, le sigue el estadio B2 22.3%, A3 y C2 11.1%, A1 y C3 7.4%, B1 y B3 3.7% y ningún caso en estadio C1. (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución de acuerdo a estadio clínico de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Estadio Clínico	No	%
Estadio A1	2	7.4%
Estadio A2	9	33.3%
Estadio A3	3	11.1%
Estadio B1	1	3.7%
Estadio B2	6	22.3%
Estadio B3	1	3.7%
Estadio C1	0	0%
Estadio C2	3	11.1%
Estadio C3	2	7.4%
Total	27	100%

Fuente: Historias clínicas de IPS Quimiosalud, Barranquilla.

Se encontraron una o más mutaciones en 2 pacientes, para una prevalencia de resistencia primaria del 7.4%; la totalidad de estas mutaciones afectaron la susceptibilidad a los inhibidores de la proteasa (indinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir).

Tabla 4. Prevalencia de resistencia primaria a antirretrovirales en pacientes VIH sin exposición previa a antirretrovirales (naive TAR), según mutaciones y resistencia de acuerdo a clase de medicamentos.

Resistencia ATV, Mutaciones	N (%)
Resistencia primaria	
Si	2 (7.4%)
No	25 (92.6%)
Mutación	
L10I	1 (3.7%)
M36I	1 (3.7%)
L63P	2 (7.4%)
Resistencia clase de medicamentos	
Ninguna	25 (92.6%)
IP	2 (7.4%)
ITRN	0 (0%)
ITRNN	0 (0%)
IP + ITRN	0 (0%)
IP + ITRNN	0 (0%)
IP + ITRN + ITRNN	0 (0%)
ITRN + ITRNN	0 (0%)

Fuente: Historias clínicas de IPS Quimiosalud, Barranquilla.

Discusión

En este estudio, se identificaron un total de 52 pacientes Naive a TAR, de estos se logró la

recopilación de la genotipificación en 27 pacientes, los cuales ingresaron al estudio; con respecto a las características sociodemográficas se observó mayor prevalencia en el sexo masculino con el 81.5%, este comportamiento es similar al descrito por Galindo (7) en cuyo estudio el sexo masculino mostró prevalencia del 76%; la media de la edad estuvo por encima 4 años de la referida por este autor, con una media de 36.4 ± 10.5 años; contrario a lo descrito por dicho estudio, donde los pacientes en el 52% pertenecían a niveles socioeconómicos bajos, los pacientes en esta serie se encontraban en un nivel socioeconómico medio (DANE) en el 96.3% y bajo en el 3.7% restante; para la orientación sexual se observó, que el 59.3% son hombres que tienen sexo con otros hombres, el 33.3% heterosexuales y el 7.4% bisexuales, De Mendoza (17), Gómez (8) y Galindo (7), refieren un comportamiento similar entre la heterosexualidad y las demás orientaciones sexuales. En general el comportamiento de las características sociodemográficas y orientación sexual es similar a la observada día a día en pacientes que ingresan a los programas para manejo integral del VIH.

La información obtenida de acuerdo a la carga viral al inicio de la TAR, evidenció que el 96.3% de los pacientes presentaban carga viral mayor o igual a 1000 copias; mayor a lo reportado por Corvasce (18) que describe inicio con esta carga viral en el 71%; para el conteo de CD4 el 74.1% presentaban conteo > a 200 cel/mm³, similar a lo descrito por Galindo (7) (80%); pero contradice lo descrito por Díazgranados (14) con quien en el 83% de los pacientes que presentaron resistencia el conteo de CD4 fue inferior a 200 cel/mm³, describiendo el bajo conteo como factor predictor para resistencia primaria ($p=0.04$).

Al momento del diagnóstico el 33.3% se encontraban en estadio A2 siendo el de mayor frecuencia, le sigue el estadio B2 22.3%, A3 y C2 11.1%, A1 y C3 7.4%, B1 y B3 3.7% y ningún caso en estadio C1; así entonces en estadio C se encontraban el 18.5%, por debajo igualmente de lo reportado por Díazgranados (14) quien describe prevalencia del 83% de estadio C en pacientes con resistencia primaria; siendo el segundo factor predictor para resistencia de acuerdo a este autor ($p=0.004$).

De los 27 pacientes Naive incluidos, se logró detectar una o más mutaciones en dos pacientes, para una prevalencia del 7.4%, este comportamiento es comparable con lo descrito en estudios nacionales como el de Galindo (7) (6.6%) y el de Díazgranados (5.6%) (14), se describe una menor tendencia de resistencia primaria reportada en países de Latinoamérica que en Norteamérica. Según el estudio

WATCH (15) el porcentaje de resistencia esperado por cualquier medicamento antirretroviral administrado a un paciente naive latinoamericano en su primer esquema de tratamiento es solo de 6,4%, mientras que esto puede ser tan alto como 18% en EEUU (16).

De acuerdo a los tipos de mutaciones, en esta serie se observó con mayor frecuencia la L63P (7.4%), seguida de la L10I y la M36I (3.7% respectivamente); estas mutaciones afectaron en su totalidad (7.4%) la susceptibilidad a los inhibidores de la proteasa; Galindo (7) reporta menor resistencia a los inhibidores de la proteasa (2%), asociada en todos los casos a la mutación M46L; así mismo este reporta la mayor resistencia a los inhibidores análogos no-nucleosidos de la transcriptasa inversa con el 5.3%.

Referencias

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013.
2. Joint United Nations Programme on Hiv/Aids UN. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS epidemic: 2012.
3. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. / GPC-2014
4. Sierra-Alarcón C. Boletín epidemiológico de VIH/Sida 2013. Situación de VIH/Sida 2013. MSPS. Colombia, 2014.
5. Mendizábal-Burastero Ricardo, Girón-Callejas Amalia C, Rodas-Cruz Jorge A, Pinzón Rodolfo, Romero M. Lisbeth, Boror E. Marisol et al. Perfil de resistencia del VIH-1 a anti-retrovirales en pacientes con fallo virológico: Hospital Roosevelt-Guatemala 2008-2012. Rev. chil. infectol. 2013; 30(6): 630-637. DOI.org/10.4067/S0716
6. Blower S, Ma L, Farmer P, Koenig S. Predicting the impact of antiretrovirals in resource-poor settings: preventing HIV infections whilst controlling drug resistance. Curr Drug Targets Infect Disord 2003; 3 (4): 345-53.
7. Galindo P, Mueses H; Galindo J, Martínez J. Resistencia transmitida del virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes sin exposición previa a tratamiento antirretroviral, Cali, Colombia, 2010. Infectio. 2013;17(1):19-27.
8. Gómez S M, Olaya P, Díaz FJ. Resistencia a los medicamentos antirretrovirales en pacientes que reciben tratamiento para VIH/sida en Colombia. Infectio. 2010; 14:248-56
9. Machado JE, Alzate JA. Patrones de prescripción de antirretrovirales en 997 pacientes colombianos. Biomédica. 2008; 28(1):78-86. DOI:https://doi.org/10.7705/biomedica.v28i1.110
10. Jordan MR, Bennett DE, Bertagnolio S, Gilks CF, Sutherland D. World Health Organization surveys to monitor HIV drug resistance prevention and associated factors in sentinel antiretroviral treatment sites. Antivir Ther. 2008;13(2):15-23.
11. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al TAR en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, España. 2012.
12. Europa AIDS Clinical Society. Guías Clínicas. Tratamiento y seguimiento de adultos infectados por el VIH en Europa. Versión 5-4. EACS; 2011.
13. Weinstock HS, Zaidi I, Heneine W. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naive HIV-1-infected persons in 10 US cities. J Infect Dis 2004; 189(12):2174-80. DOI: 10.1086/420789
14. Diazgranados CA, Mantilla M, Lenis W. Antiretroviral drug resistance in HIV-infected patients in Colombia. Int J Infect Dis 2009; 2(13): 1-8. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.05.006.
15. Maglione M, Geotz MB, Wagner G, Wang Z, Hilton L, et al. Antiretroviral (ARV) drug resistance in the developing world. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2007;(156):1-74.
16. Smith D, Moïni N, Pesano R, Cachay E, Aiem H, Lie Y, et al. Clinical Utility of HIV Standard Genotyping among Antiretroviral-Naive Individuals with Unknown Duration of Infection. Clinical Infectious Diseases 2007;44: 456-8. DOI.org/10.1086/510748
17. De Mendoza C, Rodriguez C, Eiros JM, Colomina J, García F, Leiva P, et al. Antiretroviral recommendations may influence the rate of transmission of drug-resistant HIV type 1. Clin Infect Dis. 2005; 41(2):227-32. DOI: 10.1086/431203
18. Corvasce S, Violin M, Romano L, Razzolini F, Vicenti I, Galli A, et al. Evidence of differential selection of HIV-1 variants carrying drug-resistant mutations in seroconverters. Antivir Ther. 2006; 11(3):329-34.